

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-24838  
(P2014-24838A)

(43) 公開日 平成26年2月6日(2014.2.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 355 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-129092 (P2013-129092)	(71) 出願人	000002819
(22) 出願日	平成25年6月20日 (2013.6.20)		大正製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2012-139443 (P2012-139443)		東京都豊島区高田3丁目24番1号
(32) 優先日	平成24年6月21日 (2012.6.21)	(72) 発明者	坊野 綾子
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	松田 大輔
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	大嶽 憲一
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	柿沼 浩行
			東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

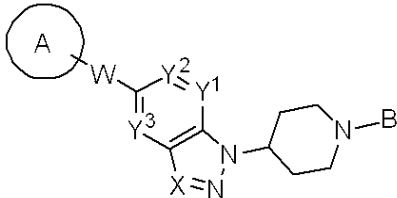
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合複素環化合物を有効成分として含有する血糖低下作用薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 G P R - 1 1 9 アゴニストを有効成分とする血糖低下作用薬の提供。

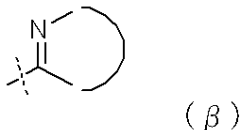
【解決手段】 下記式 ( I ) で表される化合物又はその塩。



( I )

10

[ 式 ( I ) 中、置換基 A は、フェニル、5 若しくは 6 員のヘテロアリアルを示し、置換基 B は、( a ) C<sub>2-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール C<sub>1-6</sub>アルキル又は飽和のヘテロシクリル C<sub>1-6</sub>アルキル、( b ) - C O O R<sup>31</sup>、( c ) 下記式 ( )



( B )

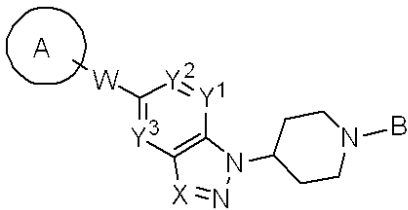
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記一般式 ( I )

## 【化 1】



( I )

10

( 式 ( I ) 中、

置換基 A は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリアル ( 該フェニル並びに 5 若しくは 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、下記の置換基群 Z 1 から同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 )

を示し、

置換基群 Z 1 は、ハロゲン原子、カルバモイル、スルファモイル、シアノ、シアナミド、 $C_{1-6}$ アルキル ( 該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、部分的に飽和されたヘテロアリアル、飽和のヘテロシクリル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 )、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、部分的に飽和されたヘテロアリアル、飽和のヘテロシクリル ( 該  $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、部分的に飽和されたヘテロアリアル及び飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。 )、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( 該  $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。 )、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル ( 該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 )、モノ  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノカルボニル、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル ( 該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。 )、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル ( 該ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、シアノ及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。 )、飽和のヘテロシクリルカルボニル [ 該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル ( 該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。 )、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。 ]、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル ( 該  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。 ) 及びモノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル ( 該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。 ) からなる群を示し、

20

30

40

W は、単結合、-O-、-NH-、-OCH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>O-を示し、

X は、窒素原子又は  $CR^{21}$ を示し、

Y<sup>1</sup> は、窒素原子又は  $CR^{22}$ を示し、

Y<sup>2</sup> は、窒素原子又は  $CR^{23}$ を示し、

50

$Y^3$ は、窒素原子又は $CR^{24}$ を示し、

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 及び $R^{24}$ は、同一に又は異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキルを示し、

置換基 B は、

(a)  $C_{2-6}$ アルキル (該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル (該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、

10

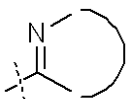
(b)  $-COOR^{31}$  ( $R^{31}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル { 該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル (該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシ (該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール [ 該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。) 及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。]、ヘテロアリール (該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリル (該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。}、 $C_{3-8}$ シクロアルキル (該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル [ 該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。) で置換されている。] を示す。)

20

(c) 下記式 ( )

【化2】

30



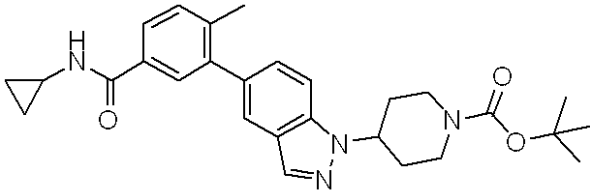
( $\beta$ )

で表される5又は6員のヘテロアリール [ 該式 ( ) で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル ( 該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( 該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。] を示す。

40

ただし、下記式 ( A ) で表される構造を除く。

## 【化3】



(A)

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

10

## 【請求項2】

上記一般式(I)において、

置換基Aは、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール(該フェニル並びに5若しくは6員のヘテロアリールは、置換されていないか、下記の置換基群Z2から同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)

を示し、

置換基群Z2は、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、シアナミド、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル(該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)、モノ $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノカルボニル、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル(該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1~2個のオキソで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル(該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、シアノ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~2個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリルカルボニル[該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~2個の基で置換されている。]、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(該 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)及びモノ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル(該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)からなる群を示し、

20

30

Wは、単結合、-O-、-OCH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>O-を示し、

40

Xは、窒素原子又はCR<sup>21</sup>を示し、

Y<sup>1</sup>は、CR<sup>22</sup>を示し、

Y<sup>2</sup>は、窒素原子又はCR<sup>23</sup>を示し、

Y<sup>3</sup>は、CR<sup>24</sup>を示し、

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>及びR<sup>24</sup>は、同一に又は異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキルを示し、

置換基Bは、

(a)  $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換

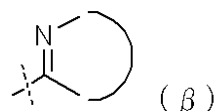
50

されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル(該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、

(b) -COOR<sup>31</sup>(R<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル{該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)]及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)]で置換されている。]

を示す。)、

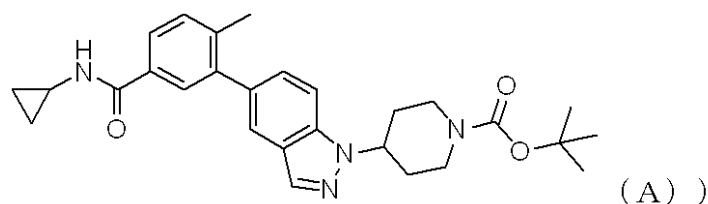
(c) 下記式( )



で表される5又は6員のヘテロアリール[該式( )で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]

を示す。ただし、下記式(A)で表される構造を除く。

【化5】



を示す、請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

【請求項3】

上記一般式(I)において、

置換基Aが、フェニル又は6員のヘテロアリール(該フェニル及び6員のヘテロアリールは、置換されていないか、下記の置換基群Z3から同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)

を示し、

10

20

30

40

50

置換基群 Z 3 は、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、シアナミド、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルで置換されている。）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール、飽和のヘテロシクリル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。）、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル〔該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。〕、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（該 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）及びモノ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル（該 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）からなる群を示し、

10

Wが、単結合、-O-又は-OCH<sub>2</sub>-を示し、

置換基 B が、

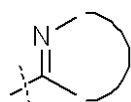
(a)  $C_{2-6}$ アルキル（該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、

20

(b) -COOR<sup>31</sup>〔R<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{3-8}$ シクロアルキル（該 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）を示す〕、

(c) 下記式 ( )

【化6】



(β)

30

で表される5又は6員のヘテロアリール〔該式( )で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。〕

を示す、請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

【請求項4】

置換基 B が、(a)  $C_{2-6}$ アルキル（該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。）、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル（該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。）

40

を示す、請求項1又は2のいずれか1項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

【請求項5】

置換基 B が、(b) -COOR<sup>31</sup>（R<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル〔該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（該 $C_{3-8}$ シクロアルキル

50

は、置換されていないか、ハロゲン原子及び  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、 $C_{1-6}$  アルコキシ (該  $C_{1-6}$  アルコキシは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。)、アリール [該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル (該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。)] 及び  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。]、ヘテロアリール (該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリル (該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されている。)、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、及び  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルからなる群より選ばれる 1 ~ 6 個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$  シクロアルキル (該  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル [該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 個の  $C_{1-6}$  アルキル (該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。)] で置換されている。] を示す。)、

を示す、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

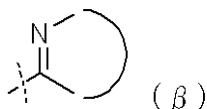
10

## 【請求項 6】

置換基 B が、(c) 下記式 ( )

## 【化 7】

20



で表される 5 又は 6 員のヘテロアリール [該式 ( ) で表される 5 又は 6 員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル (該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ及び  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ (該  $C_{1-6}$  アルコキシは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、及びジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。]

30

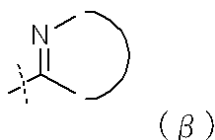
を示す、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

## 【請求項 7】

置換基 B が、(c) 下記式 ( )

## 【化 8】

40



で表される 5 又は 6 員のヘテロアリール [該式 ( ) で表される 5 又は 6 員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル (該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ及び  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。]

を示す、請求項 1、2、3、6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

## 【請求項 8】

$Y^1$  が CH、 $Y^3$  が CH を示す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

50

## 【請求項 9】

Y<sup>2</sup>が窒素原子を示す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

## 【請求項 10】

Xが窒素原子を示す、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、GPR119アゴニストを有効成分として含有する血糖低下作用薬に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

GPR119は天然の長鎖脂肪酸アミドであるオレイルエタノールアミド等を内因性リガンドとするG蛋白結合型受容体(GPCR)である。本受容体は膵臓のインスリン産生細胞である膵細胞およびインクレチン分泌に関わる小腸内分泌細胞に高度に発現していることが知られている。膵臓ではGPR119アゴニストなどの刺激により活性化され、高血糖依存的にインスリン分泌を亢進することが報告されている。加えて小腸内分泌細胞で活性化されることにより抗糖尿病ホルモンであるGlucagon-like peptide 1(GLP-1)等に代表されるインクレチン類の分泌を促し、膵臓細胞からのインスリン分泌を間接的に亢進することが報告されている。膵臓への直接作用、小腸からのインクレチン分泌を介した間接作用の両面から高血糖依存的なインスリン分泌、ひいては血糖低下作用を発揮するため、低血糖リスクは極めて低いと想定される。また、db/db糖尿病モデルマウスでは膵臓細胞におけるGPR119の持続的な活性化によって膵保護を主体とした糖尿病発症遅延作用が報告されている。一方、高脂肪食負荷ラットにおいてはGPR119アゴニストを用いた検討により摂食抑制、胃排出遅延等を介した体重増加抑制作用が報告されており、抗肥満効果を併せ持つことも期待される。以上のような知見から、GPR119アゴニストは膵保護作用、抗肥満作用を併せ持つ新規抗糖尿病薬となりうることを期待される(非特許文献1~3参照)。

20

## 【0003】

GPR119アゴニストとしては、前述の内因性リガンドであるオレイルエタノールアミド(OEA)が知られている。またある種のピペリジニル誘導体(特許文献1参照)やピリミジニル誘導体(特許文献2及び非特許文献4参照)、オキサジアゾリル誘導体(特許文献3参照)、チアゾリル誘導体(特許文献4参照)など、いくつかの化合物の報告があるが、本発明の化合物の開示はない。

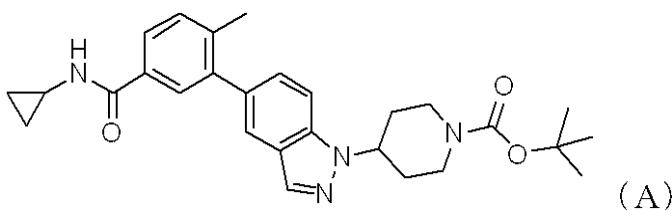
30

また、構造的に類似した縮合複素環構造を有する化合物が報告されているが、縮環構造に導入される置換基の位置が本発明の化合物と必ず異なり、本発明の化合物の開示はない(特許文献5~12参照)。そして、構造的に類似した、下記に示す式(A)の化合物が報告されているが、用途を、関節リウマチのようなp38キナーゼの活性化によって発症した疾患を対象としている点で本願化合物の用途とは異なる(特許文献13)。

40

## 【0004】

## 【化1】



## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

50



## 【0005】

【特許文献1】WO2008/076243号

【特許文献2】WO2007/035355号

【特許文献3】WO2007/116229号

【特許文献4】WO2008/083238号

【特許文献5】WO2005/007658号

【特許文献6】WO2008/008887号

【特許文献7】WO2010/009195号

【特許文献8】WO2008/137436号

【特許文献9】WO2009/141238号

10

【特許文献10】WO2010/009207号

【特許文献11】WO2010/084944号

【特許文献12】WO2010/088518号

【特許文献13】WO2004/010995号

【非特許文献】

## 【0006】

【非特許文献1】Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46(25), 5294-5297

【非特許文献2】Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry, 2004, 12(5), 1151-1175

20

【非特許文献3】Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14(9), 2141-2145

【非特許文献4】Endocrinology, 2004, 149(5), 2035-2037

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明の目的は、優れたGPR119アゴニストを有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

30

## 【0008】

本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、下記一般式(I)で表される化合物が、優れたGPR119アゴニスト作用を有することを見出した。

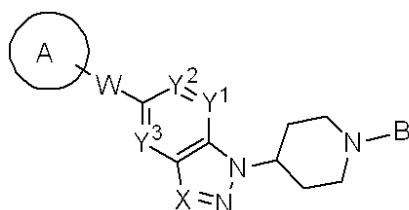
## 【0009】

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)

## 【0010】

【化2】



(I)

40

(式(I)中、

置換基Aは、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアル(該フェニル並びに5若しくは6員のヘテロアリアルは、置換されていないか、下記の置換基群Z1から同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)

を示し、

50

置換基群 Z 1 は、ハロゲン原子、カルバモイル、スルファモイル、シアノ、シアナミド、 $C_{1-6}$ アルキル（該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、スルファモイル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール、飽和のヘテロシクリル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール、飽和のヘテロシクリル（該  $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール及び飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（該  $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。）、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）、モノ  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノカルボニル、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。）、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、シアノ及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル [ 該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル（該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。）、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。 ]、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（該  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。）及びモノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル（該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。）からなる群を示し、

W は、単結合、-O-、-NH-、-OCH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>O-を示し、

X は、窒素原子又は  $CR^{21}$  を示し、

Y<sup>1</sup> は、窒素原子又は  $CR^{22}$  を示し、

Y<sup>2</sup> は、窒素原子又は  $CR^{23}$  を示し、

Y<sup>3</sup> は、窒素原子又は  $CR^{24}$  を示し、

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup> 及び R<sup>24</sup> は、同一に又は異なって、水素原子又は  $C_{1-6}$ アルキルを示し、

置換基 B は、

( a )  $C_{2-6}$ アルキル（該  $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる 1 ~ 6 個の基で置換されている。）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル  $C_{1-6}$ アルキル（該  $C_{3-8}$ シクロアルキル  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個の  $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。）、アリール  $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル  $C_{1-6}$ アルキル（該飽和のヘテロシクリル  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個の  $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。）、

( b ) -COOR<sup>31</sup>（R<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル { 該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（該  $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び  $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（該  $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。）、アリール [ 該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン

10

20

30

40

50

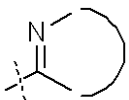
原子で置換されている。)及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。}、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)で置換されている。]を示す。)

10

(c) 下記式( )

【0011】

【化3】



(β)

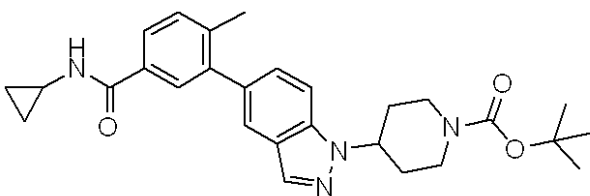
で表される5又は6員のヘテロアリール[該式( )で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]を示す。

20

ただし、下記式(A)で表される構造を除く。

【0012】

【化4】



(A)

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

40

【0013】

(2) 本発明の他の態様としては、

上記一般式(I)において、

置換基Aは、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール(該フェニル並びに5若しくは6員のヘテロアリールは、置換されていないか、下記の置換基群Z2から同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)

を示し、

置換基群Z2は、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、シアナミド、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選

50

ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル(該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、モノ $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノカルボニル、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル(該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル(該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、シアノ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリルカルボニル[該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。]、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(該 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。)及びモノ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル(該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)からなる群を示し、

W は、単結合、-O-、-OCH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>O-を示し、

X は、窒素原子又は $CR^{21}$ を示し、

Y<sup>1</sup> は、 $CR^{22}$ を示し、

Y<sup>2</sup> は、窒素原子又は $CR^{23}$ を示し、

Y<sup>3</sup> は、 $CR^{24}$ を示し、

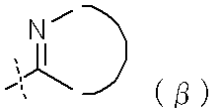
R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>及びR<sup>24</sup>は、同一に又は異なって、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキルを示し、

置換基 B は、

(a)  $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる 1 ~ 6 個の基で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル(該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、

(b) -COOR<sup>31</sup>(R<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル{該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。)]及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より選ばれる 1 ~ 6 個の基で置換されている。}、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 個の $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。)]で置換されている。]

を示す。)、  
 (c) 下記式 ( )  
 【0014】  
 【化5】

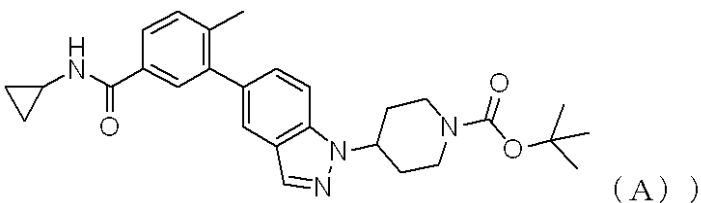


で表される5又は6員のヘテロアリール [該式 ( ) で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ (該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]

を示す。

ただし、下記式 (A) で表される構造を除く。

【0015】  
 【化6】



を示す、(1)に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0016】

(3) 本発明の他の態様としては、

上記一般式 (I) において、

置換基 A が、フェニル又は6員のヘテロアリール (該フェニル及び6員のヘテロアリールは、置換されていないか、下記の置換基群 Z3 から同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)

を示し、

置換基群 Z3 は、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、シアナミド、 $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルで置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、部分的に飽和されたヘテロアリール、飽和のヘテロシクリル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル (該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル (該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)、飽和のヘテロシクリルカルボニル [該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (該 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。) 及びモノ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル (該 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。) からなる群を

10

20

30

40

50

示し、

Wが、単結合、-O-又は-OCH<sub>2</sub>-を示し、

置換基Bが、

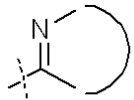
(a) C<sub>2-6</sub>アルキル(該C<sub>2-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。)、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、

(b) -COOR<sup>31</sup>[R<sup>31</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキル及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)]を示す、

(c) 下記式( )

【0017】

【化7】



(β)

で表される5又は6員のヘテロアリール[該式( )で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ及びC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]

を示す、(1)に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

【0018】

(4) 本発明の他の態様としては、

置換基Bが、(a) C<sub>2-6</sub>アルキル(該C<sub>2-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。)、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル又は飽和のヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキル(該飽和のヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)

を示す、(1)又は(2)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0019】

(5) 本発明の他の態様としては、

置換基Bが、(b) -COOR<sup>31</sup>(R<sup>31</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル{該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(該C<sub>1-6</sub>アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)]及びC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。)、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)]で置

10

20

30

40

50

換されている。]を示す。)

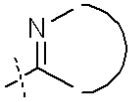
を示す、(1)又は(2)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0020】

(6)本発明の他の態様としては、  
置換基Bが、(c)下記式( )

【0021】

【化8】



(β)

で表される5又は6員のヘテロアリアル[該式( )で表される5又は6員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル、及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]

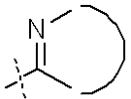
を示す、(1)又は(2)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0022】

(7)本発明の他の態様としては、  
置換基Bが、(c)下記式( )

【0023】

【化9】



(β)

で表される5又は6員のヘテロアリアル[該式( )で表される5又は6員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]

を示す、(1)、(2)、(3)、(6)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0024】

(8)本発明の他の態様としては、

$Y^1$ がCH、 $Y^3$ がCHを示す、(1)~(7)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0025】

(9)本発明の他の態様としては、

$Y^2$ が窒素原子を示す、(1)~(8)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

【0026】

(10)本発明の他の態様としては、

Xが窒素原子を示す、(1)~(9)のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖低下作用薬を提供することである。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0027】

本発明により、優れたGPR119アゴニスト作用を有する化合物を提供することが可能となった。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0028】

本発明は、優れたGPR119アゴニスト作用を有する一般式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0029】

以下に、本発明の化合物についてさらに詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。

10

## 【0030】

本発明において、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」および「tert」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを示す。

## 【0031】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

20

「C<sub>2-6</sub>アルキル」とは、炭素原子を2から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えばエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

「C<sub>2-6</sub>アルケニル」とは、炭素原子を2から6個有する直鎖状又は分岐状のアルケニルを示す。例えばエテニル、(1E)-プロペニル、2-プロペニル、(1E)-ブテニル、(1E)-ペンテニル、(1E)-ヘキセニル、イソプロペニル、イソブテニル、s-ブテニル、イソペンテニル等が挙げられる。

「C<sub>2-6</sub>アルキニル」とは、炭素原子を2から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキニルを示す。例えばエチニル、n-プロピニル、n-ブチニル、n-ペンチニル、n-ヘキシニル等が挙げられる。

30

「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」とは、炭素原子を3から8個有する環状のアルキルを示す。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

「アリール」とは、炭素原子を6から14個有する単環式炭化水素芳香環又は縮合多環系芳香族炭化水素環を示す。例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。

「ヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる1つ以上の原子と1から6個の炭素原子からなる、5から7員の単環式芳香族複素環又は9から14の原子から構成される縮合多環系芳香族複素環を示す。例えばイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル等が挙げられる。

40

「5又は6員のヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる1つ以上の原子と1から5個の炭素原子からなる、5又は6員の単環式芳香族複素環を示す。例えばイミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル等が挙げられる。

50



「6員のヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる1つ以上の原子と1から5個の炭素原子からなる、6員環の単環式芳香族複素環を示す。例えばピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル等が挙げられる。

「部分的に飽和されたヘテロアリール」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる1つ以上の原子と1から7個の炭素原子からなる、4から8員の部分的に飽和された単環式芳香族複素環を示す。例えばオキサゾリニル、チアゾリニル等が挙げられる。

「飽和のヘテロシクリル」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる1つ以上の原子と1から6個の炭素原子からなる、4から7員の単環式飽和複素環を示す。例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヘキサメチレンイミニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキセタニル、オキサラニル、オキサニル等が挙げられる。

「 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル」とは、前記の「 $C_{3-8}$ シクロアルキル」を置換基として有する $C_{1-6}$ アルキルを示す。例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル等が挙げられる。

「アリール $C_{1-6}$ アルキル」とは、前記の「アリール」を置換基として有する $C_{1-6}$ アルキルを示す。例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

「ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル」とは、前記の「ヘテロアリール」を置換基として有する $C_{1-6}$ アルキルを示す。例えば2-ピリジルメチル、2-ピリジルエチル、2-キノリルメチル等が挙げられる。

「部分的に飽和されたヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル」とは、前記の「部分的に飽和されたヘテロアリール」を置換基として有する $C_{1-6}$ アルキルを示す。例えばオキサゾリニルメチル、チアゾリニルメチル等が挙げられる。

「飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル」とは、前記の「飽和のヘテロシクリル」を置換基として有する $C_{1-6}$ アルキルを示す。例えば2-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニルメチル、2-テトラヒドロフラニルエチル、3-テトラヒドロフラニルメチル、4-テトラヒドロピラニルメチル等が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル」とは、前記の「 $C_{1-6}$ アルコキシ」とカルボニルが結合した基を示す。例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ」とは、前記の「 $C_{1-6}$ アルキル」を、置換基として1個有するアミノを示す。例えばメチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*s*-ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ等が挙げられる。

「ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ」とは、前記の「 $C_{1-6}$ アルキル」を、置換基として同一に又は異なって2個有するアミノを示す。例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(*n*-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、エチルメチルアミノ、メチル(*n*-プロピル)アミノ等が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」とは、前記の「 $C_{1-6}$ アルキル」とカルボニルが結合した基を示す。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル等が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ」とは、前記の「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」とアミ

10

20

30

40

50

ノが結合した基を示す。例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ピバロイルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ等が挙げられる。

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」とカルボニルが結合した基を示す。例えばメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、n-ヘキシルアミノカルボニル、イソヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

10

「モノC<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノカルボニル」とは、前記の「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」を置換基として1個有するアミノとカルボニルが結合した基を示す。シクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、シクロヘプチルアミノカルボニル、シクロオクチルアミノカルボニルが挙げられる。

「モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル」とは、前記の「飽和のヘテロシクリル」を置換基として1個有するアミノとカルボニルが結合した基を示す。例えばピロリジニルアミノカルボニル、ピペリジニルアミノカルボニル、テトラヒドロフランニルアミノカルボニル、テトラヒドロピラニルアミノカルボニル、テトラヒドロチオフェニルアミノカルボニル、テトラヒドロチオピラニルアミノカルボニル等が挙げられる。

20

「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル」とは、前記の「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」とカルボニルが結合した基を示す。例えばジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ(n-プロピル)アミノカルボニル、ジ(イソプロピル)アミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチル(n-プロピル)アミノカルボニル、イソプロピル(メチル)アミノカルボニル等が挙げられる。

「飽和のヘテロシクリルカルボニル」とは、前記の「飽和のヘテロシクリル」を置換基として有するカルボニルを示す。例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、1-ヘキサメチレンイミニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル等が挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルとスルファニルが結合した基を示す。例えばメチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、イソブチルスルファニル、n-ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

30

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルとスルホニルが結合した基を示す。例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ」とは、前記の「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」とアミノが結合した基を示す。例えばメチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、n-ヘキシルスルホニルアミノ等が挙げられる。

40

「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル」とは、前記の「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」とスルホニルが結合した基を示す。例えばメチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、n-プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、n-ブチルアミノスルホニル、イソブチルアミノスルホニル、s-ブチルアミノスルホニル、t-ブチルアミノスルホニル、n-ペンチルアミノスルホニル、イソペンチルアミノスルホニル、ネオペンチルアミノスルホニル、n-ヘキシルアミノスルホニル、イソヘキシルアミノスルホニル等が挙げられる。

「オキソ」とは、酸素原子が二重結合を介して置換する置換基(=O)を示す。従って、オキソが炭素原子に置換した場合は当該炭素原子と一緒にカルボニルを形成し、1つのオキソが1つの硫黄原子に置換した場合は当該硫黄原子と一緒にスルフィニ

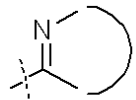
50

ルを形成し、2つのオキソが1つの硫黄原子に置換した場合は当該硫黄原子と一緒にってスルホニルを形成する。本発明においてオキソが飽和のヘテロシクリルに置換した場合のオキソが置換した飽和のヘテロシクリルの具体的な例としては、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェニル、1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラニル、1,1-ジオキシドイソチアゾリジニル、2-オキソ-1,3-オキサゾリジニル、6-オキソ-1,1-ジヒドロピリダジニルなどが挙げられる。

「式( )で表される5又は6員のヘテロアリール」とは、

【0032】

【化10】



(β)

酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より同一に又は異なって選ばれる1個以上の原子と1~5個の炭素原子からなる5又は6員の単環式芳香族複素環基を示す。例えば、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル等が挙げられる。

【0033】

本発明化合物の好ましい形態は以下の通りである。

すなわち、

好ましい置換基Aは、フェニル又は6員のヘテロアリール(該フェニル及び6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)であり；

さらに好ましい置換基Aは、フェニル又は3-ピリジル(該フェニル及び3-ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)であり；

好ましいWは、単結合又は-O-であり；

好ましいXは、窒素原子又は $CR^{21}$ であり、

このとき好ましい $R^{21}$ は水素原子であり；

好ましい $Y^1$ は、 $CR^{22}$ であり、

このとき好ましい $R^{22}$ は水素原子であり；

好ましい $Y^2$ は、窒素原子又は $CR^{23}$ であり、

このとき好ましい $R^{23}$ は水素原子であり；

さらに好ましい $Y^2$ は、窒素原子であり；

好ましい $Y^3$ は、窒素原子又は $CR^{24}$ であり、

このとき好ましい $R^{24}$ は水素原子であり；

【0034】

ひとつの好ましい置換基Bは、(b)- $COOR^{31}$ であり、

このとき好ましい $R^{31}$ は $C_{1-6}$ アルキルであり；

他の好ましい置換基Bは、(c)下記式( )で表される6員のヘテロアリール(該式( )で表される6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)であり；

【0035】

10

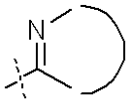
20

30

40

50

## 【化 1 1】



(β)

このときさらに好ましい置換基 B は、2 - ピリジル又は 2 - ピリミジニル（該 2 - ピリジル及び 2 - ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。）である。

## 【0036】

他の好ましい形態は以下の通りである。

好ましい置換基 A は、フェニル又は 6 員のヘテロアリール（該フェニル及び 6 員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。）、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。）及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）であり；

さらに好ましい置換基 A は、フェニル又は 3 - ピリジル（該フェニル及び 3 - ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。）、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。）及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）であり；

特に好ましい置換基 A は、フェニル（該フェニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。）、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。）及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）であり；

好ましい W は、単結合又は -O- であり、

さらに好ましいWは、単結合であり；  
 好ましいXは、窒素原子又は $CR^{21}$ であり、  
 このとき好ましい $R^{21}$ は水素原子であり、  
 さらに好ましいXは、窒素原子であり；  
 好ましい $Y^1$ は、 $CR^{22}$ であり、  
 このとき好ましい $R^{22}$ は水素原子であり；  
 好ましい $Y^2$ は、窒素原子又は $CR^{23}$ であり、  
 このとき好ましい $R^{23}$ は水素原子であり；  
 さらに好ましい $Y^2$ は、窒素原子であり；  
 好ましい $Y^3$ は、窒素原子又は $CR^{24}$ であり、  
 このとき好ましい $R^{24}$ は水素原子であり、  
 さらに好ましい $Y^3$ は、窒素原子であり；

10

## 【0037】

ひとつの好ましい置換基Bは、(a)  $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~6個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル(該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)であり、

このときさらに好ましい置換基Bは、 $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル又はアリール $C_{1-6}$ アルキルであり、

20

このとき特に好ましい置換基Bは、 $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。)又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルであり；

他の好ましい置換基Bは、(b)  $-COOR^{31}$ であり、

このとき好ましい $R^{31}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル[該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)及び飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。]、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)]であり、

30

このときさらに好ましい $R^{31}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル{該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)からなる群より選ばれる1~6

40

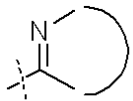
50

個の基で置換されている。}、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。）又はアリアルであり、このとき特に好ましい $R^{31}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル〔該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。））、アリアル、ヘテロアリアル（該ヘテロアリアルは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。〕であり、；

他の好ましい置換基Bは、(c)下記式( )で表される5又は6員のヘテロアリアル〔該式( )で表される5又は6員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1～3個のハロゲン原子で置換されている。））、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ（該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1～3個のハロゲン原子で置換されている。））、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル及び飽和のヘテロシクリルカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。〕であり、

【0038】

【化12】



(β)

このときさらに好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル〔該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1～3個のハロゲン原子で置換されている。））、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。〕であり、

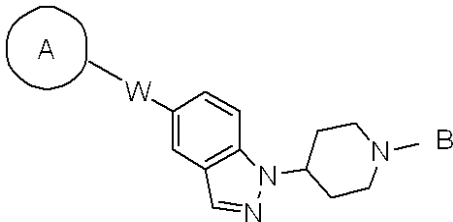
このとき特に好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル（該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

【0039】

本発明のひとつの好ましい態様は下記式(III)において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

【0040】

【化13】



(III)

ここで、

好ましい置換基Aは、フェニル又は6員のヘテロアリアル（該フェニル及び6員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり、

さらに好ましい置換基Aは、フェニル又は3-ピリジル（該フェニル及び3-ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。) であり;

好ましい W は、単結合又は -O- であり;

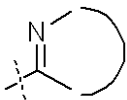
置換基 B のひとつの好ましい態様は、(b) -COOR<sup>31</sup> であり、このとき好ましい R<sup>31</sup> は C<sub>1-6</sub> アルキルであり;

置換基 B の他の好ましい態様は、(c) 下記式 ( ) で表される 6 員のヘテロアリアル (該 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル及び C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) であり、さらに好ましい態様は、2 - ピリジル又は 2 - ピリミジニル (該 2 - ピリジル及び 2 - ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル及び C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) である。

10

【0041】

【化14】



(β)

【0042】

他の好ましい形態は上記式 (III) において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

20

好ましい置換基 A は、フェニル又は 6 員のヘテロアリアル (該フェニル及び 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヘテロアリアル、モノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル (該モノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ及び C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。))、ジ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル (該ジ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。))、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。) 及び C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。) であり;

30

さらに好ましい置換基 A は、フェニル又は 3 - ピリジル (該フェニル及び 3 - ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヘテロアリアル、モノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル (該モノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ及び C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。))、ジ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル (該ジ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。))、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。) 及び C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。) であり;

40

特に好ましい置換基 A は、フェニル (該フェニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、モノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニル (該モノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>

50

アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~2個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル(該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1~2個のオキシで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル(該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~2個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリルカルボニル(該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。)及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。)であり;

好ましいWは、単結合又は-O-であり、

さらに好ましいWは、単結合であり;

好ましいXは、窒素原子又は $CR^{21}$ であり、

このとき好ましい $R^{21}$ は水素原子であり、

さらに好ましいXは、窒素原子であり;

好ましい $Y^1$ は、 $CR^{22}$ であり、

このとき好ましい $R^{22}$ は水素原子であり;

好ましい $Y^2$ は、窒素原子又は $CR^{23}$ であり、

このとき好ましい $R^{23}$ は水素原子であり;

さらに好ましい $Y^2$ は、窒素原子であり;

好ましい $Y^3$ は、窒素原子又は $CR^{24}$ であり、

このとき好ましい $R^{24}$ は水素原子であり、

さらに好ましい $Y^3$ は、窒素原子であり;

10

20

#### 【0043】

ひとつの好ましい置換基Bは、(a) $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~6個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル(該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)であり、

このときさらに好ましい置換基Bは、 $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル又はアリール $C_{1-6}$ アルキルであり、

30

このとき特に好ましい置換基Bは、 $C_{2-6}$ アルキル(該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。)又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルであり;

他の好ましい置換基Bは、(b)- $COOR^{31}$ であり、

このとき好ましい $R^{31}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル[該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、

$C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)]及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)及び飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。]、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ ア

40

50



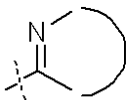
ルキル（該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。）で置換されている。]であり、

このときさらに好ましい  $R^{31}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル { 該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{3-8}$  シクロアルキル（該  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。）、アリール [ 該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル（該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）及び  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]、ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。}、 $C_{3-8}$  シクロアルキル（該  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、置換されていないか、1個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されている。）又はアリールであり、このとき特に好ましい  $R^{31}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル [ 該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、 $C_{3-8}$  シクロアルキル（該  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、置換されていないか、1個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されている。）、アリール、ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]であり、;

他の好ましい置換基 B は、(c) 下記式 ( ) で表される5又は6員のヘテロアリール [ 該式 ( ) で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル（該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ（該  $C_{1-6}$  アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）、モノ  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル及び飽和のヘテロシクリルカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]であり、

【0044】

【化15】



(β)

このときさらに好ましい置換基 B は、2 - ピリジル又は2 - ピリミジニル [ 該2 - ピリジル及び2 - ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル（該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル及び  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]であり、

このとき特に好ましい置換基 B は、2 - ピリジル又は2 - ピリミジニル（該2 - ピリジル及び2 - ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

【0045】

本発明の他の好ましい態様は下記式 (IV) において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

【0046】

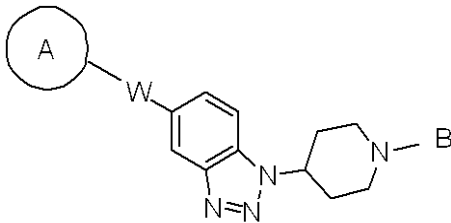
10

20

30

40

## 【化 1 6】



(IV)

ここで、

好ましい置換基 A は、フェニル又は 6 員のヘテロアリアル（該フェニル及び 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）であり；

さらに好ましい置換基 A は、フェニル又は 3 - ピリジル（該フェニル及び 3 - ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。）であり；

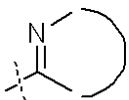
好ましい W は、単結合又は -O- であり；

置換基 B のひとつの好ましい態様は、(b) -COOR<sup>31</sup> であり、このとき好ましい R<sup>31</sup> は  $C_{1-6}$ アルキルであり；

置換基 B の他の好ましい態様は、(c) 下記式 ( ) で表される 6 員のヘテロアリアル（該 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。）であり、さらに好ましい態様は、2 - ピリジル又は 2 - ピリミジニル（該 2 - ピリジル及び 2 - ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。）である。

## 【0047】

## 【化 1 7】



(β)

## 【0048】

他の好ましい形態は上記式 (IV) において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

好ましい置換基 A は、フェニル又は 6 員のヘテロアリアル（該フェニル及び 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。）、ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び  $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。）及び  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換さ

れている。)であり；

さらに好ましい置換基 A は、フェニル又は 3 - ピリジル (該フェニル及び 3 - ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル (該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル (該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)であり；

特に好ましい置換基 A は、フェニル (該フェニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル (該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。)、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル (該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。)、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。)であり；

好ましい W は、単結合又は -O- であり、

さらに好ましい W は、単結合であり；

好ましい X は、窒素原子又は  $CR^{21}$  であり、

このとき好ましい  $R^{21}$  は水素原子であり、

さらに好ましい X は、窒素原子であり；

好ましい  $Y^1$  は、 $CR^{22}$  であり、

このとき好ましい  $R^{22}$  は水素原子であり；

好ましい  $Y^2$  は、窒素原子又は  $CR^{23}$  であり、

このとき好ましい  $R^{23}$  は水素原子であり；

さらに好ましい  $Y^2$  は、窒素原子であり；

好ましい  $Y^3$  は、窒素原子又は  $CR^{24}$  であり、

このとき好ましい  $R^{24}$  は水素原子であり、

さらに好ましい  $Y^3$  は、窒素原子であり；

#### 【0049】

ひとつの好ましい置換基 B は、(a)  $C_{2-6}$ アルキル (該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 ~ 6 個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル (該 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール $C_{1-6}$ アルキル又は飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキル (該飽和のヘテロシクリル $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)であり、

このときさらに好ましい置換基 B は、 $C_{2-6}$ アルキル (該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル又はアリール $C_{1-6}$ アルキルであり、

このとき特に好ましい置換基 B は、 $C_{2-6}$ アルキル (該 $C_{2-6}$ アルキルは、置換されてい

10

20

30

40

50

いか、1個のハロゲン原子で置換されている。)又は $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルであり;

他の好ましい置換基Bは、(b) - COOR<sup>31</sup>であり、

このとき好ましいR<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル[該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)]及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)]及び飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)]からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。]、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)]で置換されている。]であり、

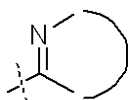
このときさらに好ましいR<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル{該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)]及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)]からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。}、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)]又はアリールであり、

このとき特に好ましいR<sup>31</sup>は、 $C_{1-6}$ アルキル[該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、 $C_{3-8}$ シクロアルキル(該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。)、アリール、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。)]からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]であり、;

他の好ましい置換基Bは、(c)下記式( )で表される5又は6員のヘテロアリール[該式( )で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ(該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル及び飽和のヘテロシクリルカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]であり、

【0050】

【化18】



(B)

このときさらに好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル[該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アル

10

20

30

40

50

キル（該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1～3個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]であり、

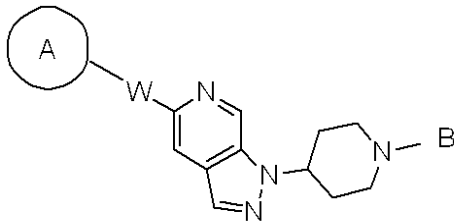
このとき特に好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル（該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

【0051】

本発明の他の好ましい態様は下記式(V)において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

【0052】

【化19】



ここで、

好ましい置換基Aは、フェニル又は6員のヘテロアリール（該フェニル及び6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

さらに好ましい置換基Aは、フェニル又は3-ピリジル（該フェニル及び3-ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

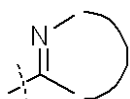
好ましいWは、単結合又は-O-であり；

置換基Bのひとつの好ましい態様は、(b)-COOR<sup>31</sup>であり、このとき好ましいR<sup>31</sup>は $C_{1-6}$ アルキルであり；

置換基Bの他の好ましい態様は、(c)下記式( )で表される6員のヘテロアリール（該6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）であり、さらに好ましい態様は、2-ピリジル又は2-ピリミジニル（該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

【0053】

【化20】



(β)

【0054】

他の好ましい形態は上記式(V)において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

好ましい置換基Aは、フェニル又は6員のヘテロアリール（該フェニル及び6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘ

10

20

30

40

50

テロアリアル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～2個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1～2個のオキソで置換されている。）、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～2個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

10

さらに好ましい置換基Aは、フェニル又は3-ピリジル（該フェニル及び3-ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリアル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～2個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1～2個のオキソで置換されている。）、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～2個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

20

特に好ましい置換基Aは、フェニル（該フェニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～2個の基で置換されている）、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル（該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1～2個のオキソで置換されている。）、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル（該ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～2個の基で置換されている。）、飽和のヘテロシクリルカルボニル（該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1個のヒドロキシで置換されている。）及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

30

好ましいWは、単結合又は-O-であり、

さらに好ましいWは、単結合であり；

好ましいXは、窒素原子又は $CR^{21}$ であり、

このとき好ましい $R^{21}$ は水素原子であり、

さらに好ましいXは、窒素原子であり；

好ましい $Y^1$ は、 $CR^{22}$ であり、

このとき好ましい $R^{22}$ は水素原子であり；

好ましい $Y^2$ は、窒素原子又は $CR^{23}$ であり、

このとき好ましい $R^{23}$ は水素原子であり；

さらに好ましい $Y^2$ は、窒素原子であり；

好ましい $Y^3$ は、窒素原子又は $CR^{24}$ であり、

このとき好ましい $R^{24}$ は水素原子であり、

さらに好ましい $Y^3$ は、窒素原子であり；

40

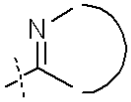
50



ノカルボニル及び飽和のヘテロシクリルカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。]であり；

【0056】

【化21】



(β)

このときさらに好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル〔該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1～3個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。〕であり、

10

このとき特に好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル（該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

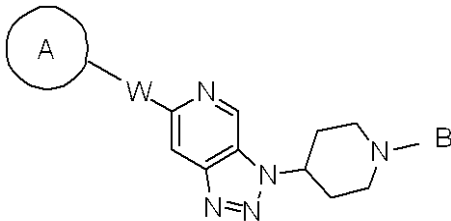
【0057】

本発明の他の好ましい態様は下記式(VI)において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

【0058】

【化22】

20



(VI)

ここで、

好ましい置換基Aは、フェニル又は6員のヘテロアリール（該フェニル及び6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

30

さらに好ましい置換基Aは、フェニル又は3-ピリジル（該フェニル及び3-ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、飽和のヘテロシクリルカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1～3個の基で置換されている。）であり；

好ましいWは、単結合又は-O-であり；

40

置換基Bのひとつの好ましい態様は、(b)-COOR<sup>31</sup>であり、このとき好ましいR<sup>31</sup>は $C_{1-6}$ アルキルであり；

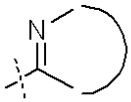
置換基Bの他の好ましい態様は、(c)下記式( )で表される6員のヘテロアリール（該6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）であり、さらに好ましい態様は、2-ピリジル又は2-ピリミジニル（該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

【0059】

50



## 【化 2 3】



(β)

## 【0060】

他の好ましい形態は上記式 (VI) において、以下に示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

好ましい置換基 A は、フェニル又は 6 員のヘテロアリアル (該フェニル及び 6 員のヘテロアリアルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアリアル、モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (該モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。))、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (該ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び C<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。))、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)) 及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。) であり；

さらに好ましい置換基 A は、フェニル又は 3 - ピリジル (該フェニル及び 3 - ピリジルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアリアル、モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (該モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。))、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (該ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び C<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。))、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)) 及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。) であり；

特に好ましい置換基 A は、フェニル (該フェニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (該モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている)、モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニル (該モノ飽和のヘテロシクリルアミノカルボニルは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。))、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (該ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルは、置換されていないか、ヒドロキシ及び C<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。))、飽和のヘテロシクリルカルボニル (該飽和のヘテロシクリルカルボニルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。)) 及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。) であり；

好ましい W は、単結合又は -O- であり、

さらに好ましい W は、単結合であり；

好ましい X は、窒素原子又は CR<sup>21</sup> であり、

このとき好ましい R<sup>21</sup> は水素原子であり、

10

20

30

40

50

さらに好ましいXは、窒素原子であり；  
 好ましいY<sup>1</sup>は、CR<sup>22</sup>であり、  
 このとき好ましいR<sup>22</sup>は水素原子であり；  
 好ましいY<sup>2</sup>は、窒素原子又はCR<sup>23</sup>であり、  
 このとき好ましいR<sup>23</sup>は水素原子であり；  
 さらに好ましいY<sup>2</sup>は、窒素原子であり；  
 好ましいY<sup>3</sup>は、窒素原子又はCR<sup>24</sup>であり、  
 このとき好ましいR<sup>24</sup>は水素原子であり、  
 さらに好ましいY<sup>3</sup>は、窒素原子であり；

【0061】

10

ひとつの好ましい置換基Bは、(a) C<sub>2-6</sub>アルキル(該C<sub>2-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1~6個のハロゲン原子で置換されている。)、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル又は飽和のヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキル(該飽和のヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)であり、

このときさらに好ましい置換基Bは、C<sub>2-6</sub>アルキル(該C<sub>2-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル又はアリールC<sub>1-6</sub>アルキルであり、

このとき特に好ましい置換基Bは、C<sub>2-6</sub>アルキル(該C<sub>2-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。)又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

20

他の好ましい置換基Bは、(b) -COOR<sup>31</sup>であり、

このとき好ましいR<sup>31</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル[該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(該C<sub>1-6</sub>アルコキシは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)及びC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)及び飽和のヘテロシクリル(該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。]、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール又は飽和のヘテロシクリル[該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のアリールで置換されている。)で置換されている。]であり、

30

このときさらに好ましいR<sup>31</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル{該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1~3個の基で置換されている。)、アリール[該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル(該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。)及びC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]、ヘテロアリール(該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)からなる群より選ばれる1~6個の基で置換されている。}、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。)又はアリールであり、  
 このとき特に好ましいR<sup>31</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル[該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか

40

50

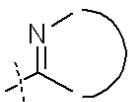
、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（該 $C_{3-8}$ シクロアルキルは、置換されていないか、1個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されている。）、アリール、ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、置換されていないか、1個のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]であり、;

他の好ましい置換基Bは、(c)下記式( )で表される5又は6員のヘテロアリール [該式( )で表される5又は6員のヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、カルバモイル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ（該 $C_{1-6}$ アルコキシは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル及び飽和のヘテロシクリルカルボニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる1~3個の基で置換されている。]であり、

10

【0062】

【化24】



(β)

このときさらに好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル [該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル（該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、1~3個のハロゲン原子で置換されている。）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。]であり、

20

このとき特に好ましい置換基Bは、2-ピリジル又は2-ピリミジニル（該2-ピリジル及び2-ピリミジニルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）である。

【0063】

本発明の化合物は、縮合複素環を有する化合物であり、その製薬学的に許容される塩でも良い（以下、適宜「本発明の化合物」という。）。

【0064】

製薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のような有機酸塩等の酸付加塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、または、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩若しくはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩が挙げられる。なお、塩には、含水塩が含まれる。

30

40

【0065】

本発明の化合物は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。したがって、本発明の化合物は、(R)および(S)の別々の光学活性体として、およびラセミ体又は(RS)混合物として存在し得る。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含むものも含む。たとえば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、たとえば分別結晶法等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明の化合物には、シス体、トランス体などの幾何異性体が存在することがある。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだも

50

のも含む。

【0066】

本発明化合物は、GPR119アゴニスト作用を有する。よって、本発明化合物は膵細胞GPR119の直接活性化あるいは小腸GLP-1分泌を介した膵細胞GLP-1受容体活性化を引き起こし、高血糖依存的に膵細胞からのインスリン分泌を増大させることで高血糖を是正することができる。また、膵細胞GPR119活性化を介する膵細胞保護作用により、膵細胞の機能不全、疲弊を緩和あるいは改善する。従って、既存の糖尿病治療薬とは作用機序の異なる新たな薬物療法として利用できる。糖尿病とは、I型糖尿病、II型糖尿病、特定の原因によるその他の糖尿病を包含する。

本発明化合物は肥満症、高脂血症、高血圧症、メタボリックシンドローム、浮腫、高尿酸血症、痛風などの糖尿病関連疾患の治療或いは予防薬にも利用可能である。

本発明化合物は膵細胞保護作用を有することから、膵島移植時の予後改善に使用可能である。

さらに、本発明化合物は、ケトアシドーシス、細小血管症（網膜症、腎症）、動脈硬化症（アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、抹消動脈閉塞など）、神経障害（感覚神経、運動神経、自律神経など）、足壊疽、感染症などの糖尿病性合併症の治療薬或いは予防薬として利用できる。

また、本発明化合物はGPR119アゴニスト作用以外の異なる作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬などと併用して使用することもできる。本発明の化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果が期待できる。

【0067】

併用可能な糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、例えば、インスリン製剤、インスリンのフラグメントまたは誘導体（INS-1）、経口インスリン製剤、インスリン抵抗性改善薬（PPARアゴニスト、PPAR / アゴニスト、PPARアゴニスト、PPAR / / アゴニスト等）（例、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、GW-501516、GW-590735、ABT-335、AZD-6610、AVE-8133）、グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール）、ピグアナイド薬（例、メトホルミン、プロホルミン、フェンホルミン）、インスリン分泌促進薬（例、グリベンクラミド、グリメピリド、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド）、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ促進薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬（例、ビルダグリブチン、アログリブチン、シタグリブチン、リナグリブチン、サクサグリブチン）、SGLT阻害薬（例、サーグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、TS-071、ASP-1941）、PTP1b阻害薬（例、バナジン酸ナトリウム）、グルコース6ホスファターゼ阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬（例、PSN-357、FR-258900）、FBPase阻害薬（例、MB-07803）、PEPCK阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、GSK3阻害薬、GLP-1アゴニスト（例、リラグルチド、エクセナチド）、GIPアゴニスト、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ソマトスタチン受容体アゴニスト、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、11β-HSD1阻害薬（例、AMG-221、INCB-13739）、プロテインキナーゼC阻害薬（例、ルボキシスタウリン）、IKK阻害薬、ベータ3アドレナリン受容体アゴニスト（例、AJ-9677）、フォスファチジルイノシトールキナーゼ阻害薬、フォスファチジルイノシトールホスファターゼ阻害薬、ACC阻害薬、GPR40受容体アゴニスト、GPR120受容体アゴニスト、TGR5受容体アゴニスト、AMPK活性化薬（例、DRL-16536）、グルコキナーゼ活性化薬、FGF21、FGFアナログ、アルドース還元酵素阻害薬、AGE阻害薬などが挙げられる。

また併用可能な糖尿病関連疾患の薬剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、胆汁酸吸着剤、IBAT阻害薬、CETP阻害薬、CPT阻害薬、フィブラート系薬剤、ACAT阻害薬、MGAT阻害薬、DGAT阻害薬、コ

10

20

30

40

50

レステロール吸収阻害薬、腓リパーゼ阻害薬、MTP阻害薬、ニコチン酸誘導体、LXRアゴニスト、LDL受容体促進薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、食欲抑制薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬などが挙げられる。

【0068】

本発明化合物は、単独又は薬学的あるいは薬剤学的に許容される担体又は希釈剤と共に投与することができる。

【0069】

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤等に調製することができる。賦形剤、増量剤としては、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用されるものを挙げることができる。

10

【0070】

また、本発明化合物は、 $\beta$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

20

【0071】

本発明化合物をGPR119アゴニストなどとして使用する場合は、本発明化合物をそのまま経口投与、又は非経口投与してもよい。また、本発明化合物を有効成分として含む剤として経口投与、又は非経口投与してもよい。非経口投与としては、静脈内投与、経鼻投与、経皮投与、皮下投与、筋肉内投与、舌下投与があげられる。

【0072】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として0.1mg~1000mg、好ましくは1mg~200mgであり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

30

【0073】

本発明の化合物のGPR119のアゴニスト作用を評価するには、例えば、試験方法に記載した方法など、公知の手法に従って行うことができる。

【0074】

本化合物に係る化合物の製造方法を詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。また、反応に使用する溶媒においても、各反応を阻害しないものであればよく、特に下記の記載に限定されない。

【0075】

以下、化合物(I)の製造法について説明する。

40

【0076】

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば、以下に示す製造法1~12又はこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよく、例えば、前記の「製薬学的に許容される塩」が挙げられる。

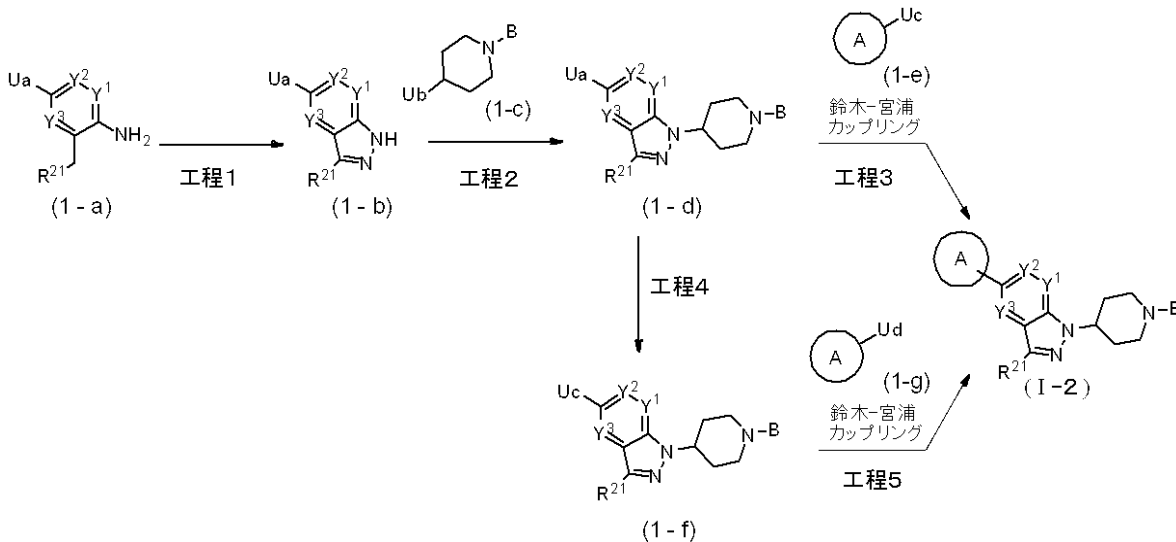
【0077】

本発明の化合物(I)のうち、XがCR<sup>21</sup>及びWが単結合である化合物(I-2)は例えば下記製造法1、製造法2又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法1:

【0078】

【化 2 5】



10

[式中、U a、U d はハロゲン原子を、U b は脱離基又はヒドロキシを、U c はボロン酸エステル又はボロン酸を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

U a、U d で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

20

U b で示される「脱離基」としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、p - トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ等が挙げられる。

【 0 0 7 9】

[ 工程 1 ]

本工程は、化合物 ( 1 - a ) より化合物 ( 1 - b ) を製造する方法である。

本工程は、公知の方法、例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 15, 2441 - 2452、Tetrahedron Letters, 2002, 43, 2695 - 2697、Synthesis, 2006, 20, 3506 - 3514、WO2008/088692 などに記載の方法又はそれに準じた方法で行うことができる。

30

本工程に用いられる試薬としては亜硝酸ナトリウムなどのアルカリ金属亜硝酸塩、亜硝酸 t - ブチル、亜硝酸イソamilなどの亜硝酸エステル等が挙げられる。用いられる試薬の量は、化合物 ( 1 - a ) 1 当量に対して 1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、酢酸 - 水混合溶媒、トリフルオロ酢酸 - 水混合溶媒、塩酸、硫酸水溶液等の酸性溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常 - 30 から還流温度で、1 から 2 4 時間で行うことができる。

【 0 0 8 0】

40

[ 工程 2 ]

本工程は、化合物 ( 1 - b ) と化合物 ( 1 - c ) を反応させることにより、化合物 ( 1 - d ) を製造する方法である。

化合物 ( 1 - c ) の U b が脱離基である場合、本反応は、塩基の存在下で行うことができる。

本工程において用いられる化合物の ( 1 - c ) の量は、化合物 ( 1 - b ) 1 当量に対して 0 . 5 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

用いられる塩基としては、通常例えば、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン、1 , 8 - ジアザピシクロ [ 4 , 3 , 0 ] ウンデカ - 7 - エン等の第 3 級脂肪族アミン、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属、水酸化カリウム等のアルカリ金属

50

水酸化物、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、カリウム t - ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物 ( 1 - b ) 1 当量に対して、1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から還流温度で、1 から 2 4 時間で行うことができる。

化合物 ( 1 - c ) の U b がヒドロキシである場合、本反応は公知の方法、いわゆる光延反応 ( Synthesis , 1981 , 1 - 28 ) 又はそれに準じた方法を用いて行うことができる。

本工程において用いられる化合物の ( 1 - c ) の量は、化合物 ( 1 - b ) 1 当量に対して 0 . 5 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

用いられるアゾ化合物としては、通常例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1 , 1 ' - アゾビス ( N , N - ジメチルホルムアミド ) 等が挙げられる。用いられるアゾ化合物の量は、化合物 ( 1 - b ) 1 当量に対して 0 . 5 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。用いられるホスフィン化合物の量は、化合物 ( 1 - b ) 1 当量に対して 0 . 5 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサソラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から還流温度で、1 から 2 4 時間で行うことができる。

又は、本工程は、文献記載の方法 ( Tetrahedron Letters , 1995 , 36 , 2531 - 2534 , Tetrahedron Letters , 1996 , 37 , 2463 - 2466 ) を用いて行うことができる。

本工程に用いられる試薬としては、例えば、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン、又は(シアノメチレン)トリブチルホスホラン等が挙げられる。用いられる試薬の量は、化合物 ( 1 - b ) 1 当量に対して、1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、前記と同様なものが挙げられる。

これらの反応は、通常室温から還流温度で、1 から 2 4 時間で行うことができる。

【 0 0 8 1 】

[ 工程 3 ]

本工程は、化合物 ( 1 - d ) と化合物 ( 1 - e ) を反応させることにより、化合物 ( I - 2 ) を製造する方法である。

本反応は、いわゆる鈴木 - 宮浦カップリング反応であり、パラジウム触媒及び塩基の存在下、文献記載の方法 ( Tetrahedron Letters , 1979 , 20 , 3437 - 3440 , Chemical reviews , 1995 , 95 , 2457 - 2483 ) 又はそれに準じた方法により行うことができる。

本工程において用いられる化合物の ( 1 - e ) の量は、化合物 ( 1 - d ) 1 当量に対して 1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

用いられるパラジウム触媒としては、例えばテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) 、 [ 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、ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド等が挙げられる。用いられるパラジウム触媒の量は、化合物 ( 1 - d ) 1 当量に対して、通常 0 . 0 1 から 0 . 5 当量であり、好ましくは 0 . 0 5 から 0 . 3 当量で

10

20

30

40

50

ある。

用いられる塩基としては炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩とその水溶液、フッ化カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(1-d) 1当量に対して、通常1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、エタノール等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から180 で、1から24時間で行うことができ、またマイクロ波照射下でも行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0082】

[工程4]

本工程は、化合物(1-d)より、化合物(1-f)を製造する方法である。

化合物(1-f)のUcがボロン酸エステルである場合、本反応は、公知の方法(Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 7508-7510)又はそれに準じた方法により行うことができる。

本工程において用いられるビス(ピナコラト)ジボロンの量は、化合物(1-d) 1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

用いられるパラジウム触媒としては、通常例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[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等が挙げられる。用いられるパラジウム触媒の量は、化合物(1-d) 1当量に対して、通常0.01から1当量であり、好ましくは0.05から0.5当量である。

用いられる塩基としては、通常例えば酢酸カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(1-d) 1当量に対して、通常1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から120 で、1から24時間で行うことができ、またマイクロ波照射下でも行うことができる。

又は、本反応は、公知の方法(Journal of the American Chemical Society, 2002, 124, 13179-13184)又はそれに準じた方法により行うことができる。

本工程において用いられる2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの量は、化合物(1-d) 1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1.1から2.5当量である。

用いられる塩基としては、通常例えばn-ブチルリチウム又はt-ブチルリチウムが挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(1-d) 1当量に対して、通常1から5当量であり、好ましくは1.1から2.5当量である。

本反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は通常、-78 から室温で、0.5から5時間で行うことができる。

化合物(1-f)のUcがボロン酸である場合、本反応は、公知の方法(Journa

10

20

30

40

50



1 of Organic Chemistry, 1999, 64, 9430-9443)  
 )又はそれに準じた方法により行うことができる。

本工程において用いられるトリメトキシボラートの量は、化合物(1-d)1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1.1から2.2当量である。

用いられる塩基としては、通常例えばn-ブチルリチウム又はs-ブチルリチウムが挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(1-d)1当量に対して、通常1から5当量であり、好ましくは1から2.2当量である。

本反応に用いられる溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の反応に關与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常-78 から室温で、0.5から5時間で行うことができる。

【0083】

[工程5]

本工程は、化合物(1-f)と化合物(1-g)を反応させることにより、化合物(I-2)を製造する方法である。

本反応は、製造法1の工程3に記載した鈴木-宮浦カップリング反応に準じて行われる。

このようにして得られる化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

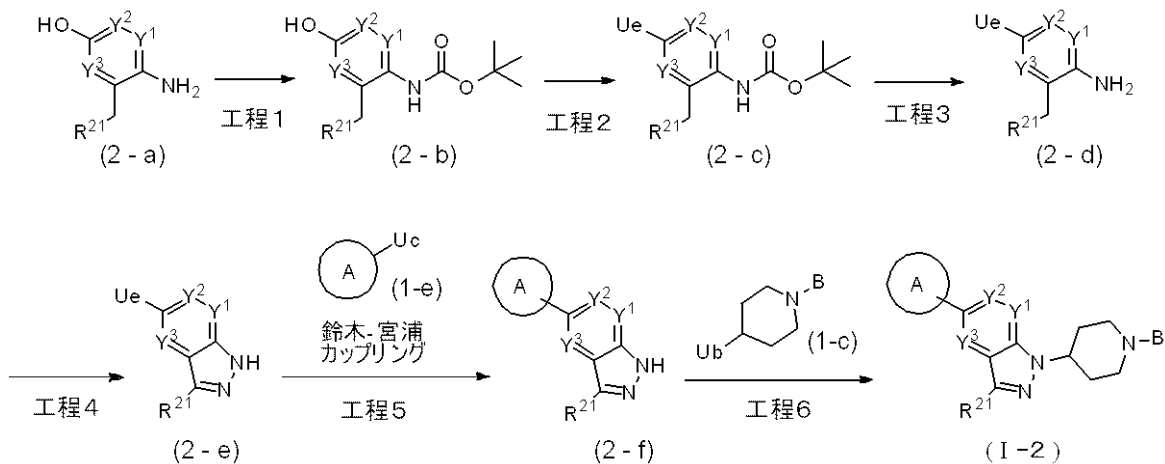
【0084】

上記製造法1で原料化合物として用いられる化合物(1-a)、化合物(1-c)、化合物(1-e)及び化合物(1-g)は、自体公知の方法で製造することができる。

製造法2:

【0085】

【化26】



[式中、Ueはトリフルオロメタンスルホニルオキシを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0086】

[工程1]

本工程は、化合物(2-a)と二炭酸ジ-tert-ブチルを塩基の存在下、反応させることにより、化合物(2-b)を製造する方法である。

本反応で用いられる二炭酸ジ-tert-ブチルの量は、化合物(2-a)1当量に対して1から3当量であり、好ましくは1から1.5当量である。

用いられる塩基としては、通常例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(2-a)

10

20

30

40

50

) 1 当量に対して、通常 1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は通常 0 から 100 で、1 から 24 時間で行うことができる。

【0087】

[工程 2]

本工程は、化合物(2-b)とトリフルオロメタンスルホン酸無水物を塩基存在下、反応させることにより、化合物(2-c)を製造する方法である。

10

本反応で用いられるトリフルオロメタンスルホン酸無水物の量は、化合物(2-b) 1 当量に対して 1 から 3 当量であり、好ましくは 1 から 1.5 当量である。

用いられる塩基としては、例えば N, N - ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の第 3 級脂肪族アミン、ピリジン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(2-b) 1 当量に対して、通常 1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常 0 から室温で、1 から 24 時間で行うことができる。

【0088】

20

[工程 3]

本工程は、化合物(2-c)を酸性条件下、反応させることにより、化合物(2-d)を製造する方法である。

本反応では、通常例えば、4 M 塩化水素・酢酸エチル溶液、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸等の酸が用いられる。用いられる酸の量は、化合物(2-c) 1 当量に対して 5 から 50 当量であり、好ましくは 10 から 30 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、メタノール、エタノール、水、クロロホルム、ジクロロメタン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常 0 から室温で、1 から 24 時間で行うことができる。

30

【0089】

[工程 4]

本工程は、化合物(2-d)より、化合物(2-e)を製造する方法である。

本反応は、製造法 1 の工程 1 に記載した方法に準じて行うことができる。

【0090】

[工程 5]

本工程は、化合物(2-e)と化合物(1-e)を反応させることにより、化合物(2-f)を製造する方法である。

本反応は、製造法 1 の工程 3 に記載した鈴木 - 宮浦カップリング反応に準じて行うことができる。

40

【0091】

[工程 6]

本工程は、化合物(2-f)と化合物(1-c)を反応させることにより、化合物(I-2)を製造する方法である。

本反応は、製造法 1 の工程 2 に記載した方法に準じて行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0092】

上記製造法 2 で原料化合物として用いられる化合物(2-a)は、自体公知の方法によ

50

り得ることができる。

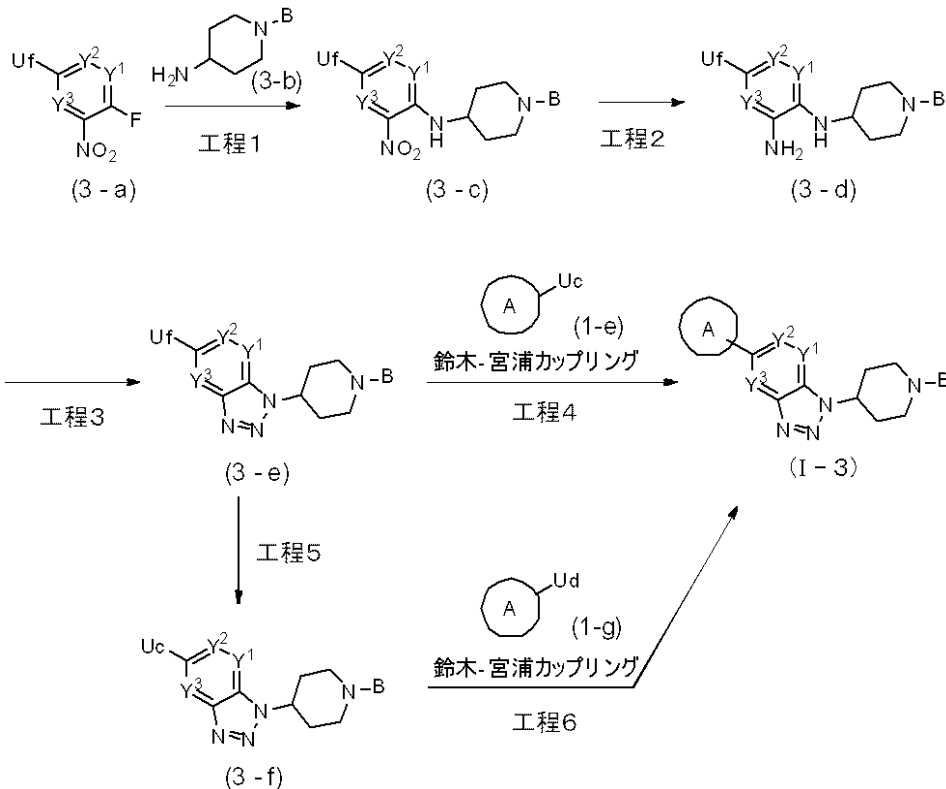
【0093】

本発明の化合物(I)のうち、Xが窒素原子及びWが単結合である化合物(I-3)は例えば下記製造法3、又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法3：

【0094】

【化27】



10

20

[式中、Ufはハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Ufで示される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

30

【0095】

[工程1]

本工程は、化合物(3-a)と化合物(3-b)を塩基の存在下、反応させることにより、化合物(3-c)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物の(3-b)の量は、化合物(3-a)1当量に対して0.5から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

用いられる塩基としては、通常例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザピシクロ[4,3,0]ウンデカ-7-エン等の第3級脂肪族アミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(3-a)1当量に対して、1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

40

反応に用いられる溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から100℃で、1から24時間で行うことができる。

【0096】

[工程2]

本工程は、化合物(3-c)を還元することにより、化合物(3-d)を製造する方法

50

である。

本反応は、金属、酸存在下、反応に関与しない溶媒中で行う方法を用いて行われる。

用いられる金属としては、通常例えば、鉄、亜鉛、インジウム、塩化スズなどが挙げられる。用いられる金属の量は、化合物(3-c)1当量に対して1から50当量であり、好ましくは3から30当量である。

用いられる酸としては塩化アンモニウム、酢酸、塩酸等が挙げられる。用いられる酸の量は、化合物(3-c)1当量に対して0.01から500当量であり、好ましくは0.1から300当量である。

反応に用いられる溶媒としては、水、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよく、無溶媒でもよい。

10

これらの反応は、通常0 から還流温度で、1から24時間で行うことができる。

又は本反応は、金属及び水素源の存在下、反応に関与しない溶媒中で行う方法を用いて行われる。

用いられる金属としてはパラジウム、ニッケル、白金などが挙げられる。用いられる金属の量は化合物(3-c)1当量に対して0.1から1当量であり、好ましくは0.1から0.5当量である。

反応に用いられる水素源としては水素ガスが挙げられ、その際の水素圧は、常圧から10気圧であり、好ましくは常圧から4気圧である。

また、水素源としてギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン等を用いてもよい。

20

反応に用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの反応は、通常室温から還流温度で、1から24時間で行うことができる。

【0097】

[工程3]

本工程は、化合物(3-d)より、化合物(3-e)を製造する方法である。

本反応は、公知の方法、例えば、Tetrahedron Letters, 2006, 47, 8661-8665、European Journal of Organic Chemistry, 2005, 15, 3271-3278、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14, 6832-6846などに記載の方法、又はそれに準じた方法により行うことができる。

30

本工程に用いられる試薬としては亜硝酸ナトリウム等のアルカリ金属亜硝酸塩、亜硝酸t-ブチル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル等が挙げられる。用いられる試薬の量は、化合物(3-d)1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられる溶媒としては、酢酸-水混合溶媒、トリフルオロ酢酸-水混合溶媒、塩酸、硫酸水溶液などの酸性溶媒等が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常-30 から還流温度で、1から24時間で行うことができる。

40

【0098】

[工程4]

本工程は、化合物(3-e)と化合物(1-e)をパラジウム触媒及び塩基存在下、反応させることにより、化合物(I-3)を製造する方法である。

本反応は、製造法1の工程3に記載した鈴木-宮浦カップリング反応に準じて行うことができる。

【0099】

[工程5]

本工程は、化合物(3-e)より、化合物(3-f)を製造する方法である。

本反応は、製造法1の工程4に記載した方法に準じて行うことができる。

50

【 0 1 0 0 】

[ 工程 6 ]

本工程は、化合物 ( 3 - f ) と化合物 ( 1 - g ) をパラジウム触媒及び塩基存在下、反応させることにより、化合物 ( I - 3 ) を製造する方法である。

本反応は、製造法 1 の工程 3 に記載した鈴木 - 宮浦カップリング反応に準じて行うことができる。

このようにして得られる化合物 ( I - 3 ) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【 0 1 0 1 】

上記製造法 3 で原料化合物として用いられる化合物 ( 3 - a ) 及び化合物 ( 3 - b ) は、自体公知の方法により製造することができる。

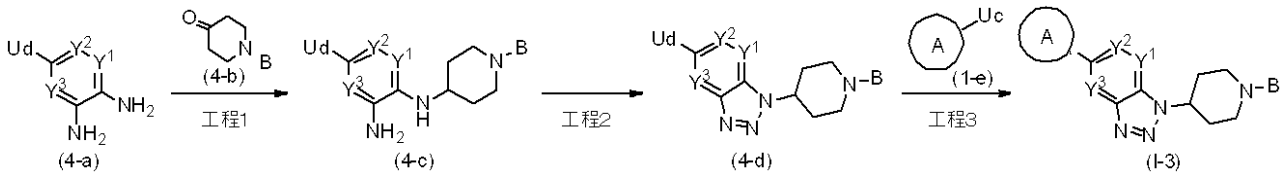
【 0 1 0 2 】

前記の化合物 ( I - 3 ) は例えば下記製造法 4、又はこれらに準ずる方法によっても製造することができる。

製造法 4 :

【 0 1 0 3 】

【 化 2 8 】



[ 式中の記号は前記と同意義を示す。 ]

【 0 1 0 4 】

[ 工程 1 ]

本工程は、化合物 ( 4 - a ) と化合物 ( 4 - b ) を還元試薬存在下、反応させることにより、化合物 ( 4 - c ) を製造する方法である。

本反応は酸の存在下、または非存在下で、反応に関与しない溶媒中で行うことができる。

本反応に用いられる化合物 ( 4 - b ) の量は、化合物 ( 4 - a ) 1 当量に対して 0 . 5 から 1 0 当量であり、好ましくは 1 から 2 当量である。本反応に用いられる還元試薬としては、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。用いられる試薬量は化合物 ( 4 - a ) 1 当量に対して 1 当量から 1 0 等量であり、好ましくは 1 当量から 3 当量である。

これらの反応は、通常 0 から還流温度で、1 から 4 8 時間で行うことができる。

又は、本反応は前記の還元試薬を用いる代わりに、パラジウム等の金属触媒存在下、水素ガス等の水素源を用いた接触還元反応を用いて行うことも可能である。本接触還元反応は、製造法 3 の工程 2 に記載した方法に準じて行うことができる。

【 0 1 0 5 】

[ 工程 2 ]

本工程は、化合物 ( 4 - c ) を環化させることにより、化合物 ( 4 - d ) を製造する方法である。本反応は、製造法 3 の工程 3 に記載した方法に準じて行うことができる。

【 0 1 0 6 】

[ 工程 3 ]

本工程は、化合物 ( 4 - d ) と化合物 ( 1 - e ) をパラジウム触媒及び塩基存在下、反応させることにより、化合物 ( I - 3 ) を製造する方法である。

本反応は、製造法 1 の工程 3 に記載した鈴木 - 宮浦カップリング反応に準じて行うことができる。

10

20

30

40

50

このようにして得られる化合物 (I - 3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0107】

上記製造法 4 で原料化合物として用いられる化合物 (4 - a) は、自体公知の方法により得ることができる。

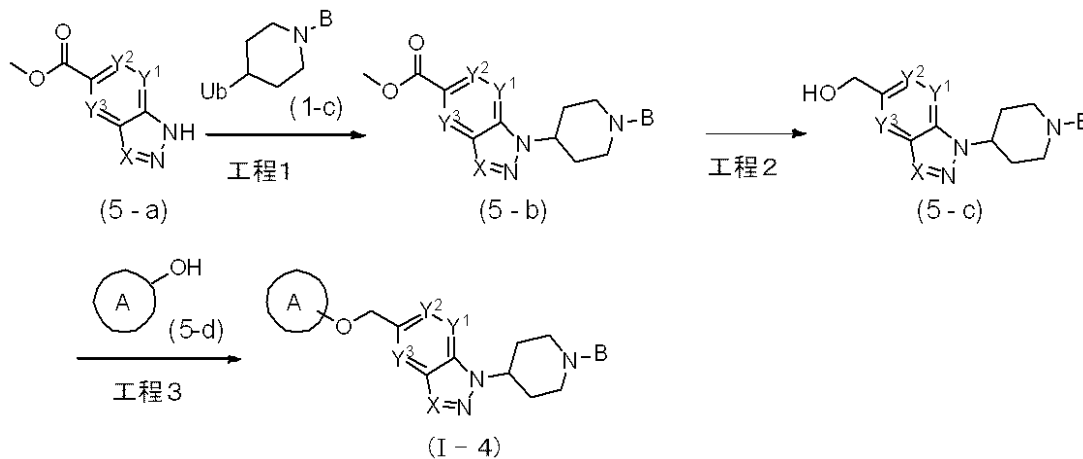
【0108】

本発明の化合物 (I) のうち、W が  $-OCH_2-$  である化合物 (I - 4) は例えば下記製造法 5 又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法 5 :

【0109】

【化 29】



[ 式中の記号は前記と同意義を示す。 ]

【0110】

[ 工程 1 ]

本工程は、化合物 (5 - a) と化合物 (1 - c) を反応させることにより、化合物 (5 - b) を製造する方法である。

本反応は製造法 1 の工程 2 に記載した方法に準じて行うことができる。

【0111】

[ 工程 2 ]

本工程は、化合物 (5 - b) を還元することにより、化合物 (5 - c) を製造する方法である。

本反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、ボラン - ジメチルスルフィド錯体、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。用いられる還元剤の量は、化合物 (5 - b) 1 当量に対して 0.5 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

本反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、エタノール、メタノール等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は通常 0 から還流温度で、0.5 から 24 時間で行うことができる。

【0112】

[ 工程 3 ]

本工程は、化合物 (5 - c) と化合物 (5 - d) を反応させることにより、化合物 (I - 4) を製造する方法である。

本反応は、製造法 1 の工程 2 に記載した光延反応に準じて行うことができる。

このようにして得られる化合物 (I - 4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

10

20

30

40

50

。

## 【 0 1 1 3 】

上記製造法 5 で原料化合物として用いられる化合物 ( 5 - a ) は、自体公知の方法により得ることができる。

## 【 0 1 1 4 】

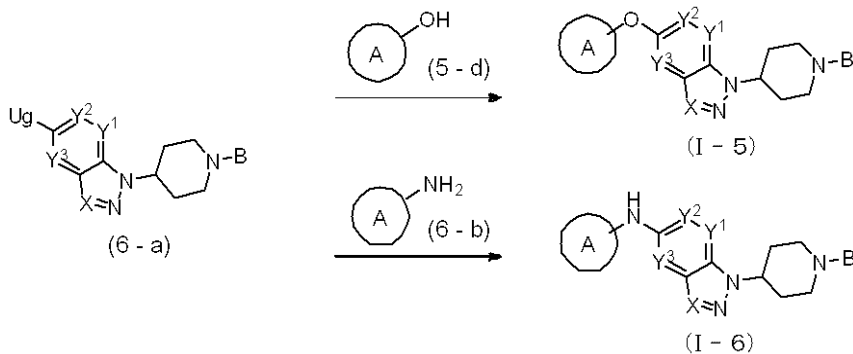
本発明の化合物 ( I ) のうち、W が - O - である化合物 ( I - 5 ) 又は - N H - である化合物 ( I - 6 ) は、例えば下記製造法 6 又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

。

製造法 6 :

## 【 0 1 1 5 】

## 【 化 3 0 】



10

20

[式中、U g はハロゲン原子又はボロン酸を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

U g で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

本製造法は、化合物 ( 6 - a ) と、化合物 ( 5 - d ) 又は化合物 ( 6 - b ) を反応させることにより、化合物 ( I - 5 ) 又は化合物 ( I - 6 ) を製造する方法である。

U g がハロゲン原子である場合、本反応は、公知の方法、例えば、Journal of Organic Chemistry, 2010, 75, 1791 - 1794 に記載の方法又はそれに準じた方法により行うことができる。

本反応に用いられる化合物 ( 5 - d ) 及び化合物 ( 6 - b ) の量は、化合物 ( 6 - a ) 1 当量に対して 0 . 5 から 3 当量であり、好ましくは 1 から 2 当量である。本反応に用いられる銅試薬としては、銅、ヨウ化銅 ( I ) 、臭化銅 ( I ) 、塩化銅 ( I ) 、酢酸銅 ( II ) 、酸化銅 ( I ) 、酸化銅 ( II ) 等が挙げられる。銅試薬の量は、通常 0 . 0 1 から 1 0 当量であり、好ましくは 0 . 0 5 から 5 当量である。

30

用いられる配位子としては、例えば、トランス - シクロヘキサジアミン、トランス - 1 , 2 - ビス ( メチルアミノ ) シクロヘキサン、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン、1 , 1 0 - フェントロリン、8 - ヒドロキシキノリン、ピコリン酸、プロリン、2 - イソブチリルシクロヘキサノン、N , N - ジメチルグリシン、ピロール - 2 - カルボン酸等が挙げられる。配位子の量は、通常 0 . 0 1 から 1 0 当量であり、好ましくは 0 . 0 5 から 5 当量である。又は配位子を用いなくても良い。

40

塩基としては、例えば炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、リン酸三カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、酢酸セシウム等が挙げられる。用いられる塩基の量は、1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。又は塩基を用いなくても良い。

反応に用いられる溶媒としては、N , N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、ジオキサソ、N - メチルピロリドン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から 2 0 0 で、1 から 2 4 時間で行うことができ、またマイクロ波照射下でも行うことができる。

又は、本反応は、パラジウム触媒及び塩基の存在下、並びに配位子の存在下、又は非存

50

在下で行う方法により行うことができる。

本反応に用いられる化合物(5-d)及び化合物(6-b)の量は、化合物(6-a) 1当量に対して0.5から3当量であり、好ましくは1から2当量である。

本反応に用いられるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体等が挙げられる。パラジウム触媒の量は、化合物(6-a) 1当量に対して、通常0.01から1当量であり、好ましくは0.1から0.5当量である。

用いられる配位子としては、例えば、2-(ジ $t$ -ブチルホスフィノ)ピフェニル、トリフェニルホスフィン、2-(ジ $t$ -ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-( $N,N$ -ジメチルアミノ)ピフェニル等が挙げられる。用いられる配位子の量は、化合物(6-a) 1当量に対して、通常0.02から2当量であり、好ましくは0.2から1当量である。

塩基としては、例えばカリウム  $t$ -ブトキシド、ナトリウム  $t$ -ブトキシド、ナトリウムフェノキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、塩化リチウム等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(6-a) 1当量に対して、1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられる溶媒としては、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から200℃で、1から24時間で行うことができ、またマイクロ波照射下でも行うことができる。

Ugがボロン酸である場合、公知の方法、例えば、Tetrahedron Letters, 1998, 39, 2933-2936、*ibid.*, 1998, 39, 2937-2940に記載の方法又はそれに準じた方法により行うことができる。

本反応に用いられる化合物(5-d)及び化合物(6-b)の量は、化合物(6-a) 1当量に対して0.5から3当量であり、好ましくは1から2当量である。

本反応に用いられる金属塩としては、酢酸銅(II)等が挙げられる。反応に用いられる酢酸銅(II)の量は、0.5から3当量であり、好ましくは1から2当量である。本反応に用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(6-a) 1当量に対して、3から15当量であり、好ましくは5から10当量である。

反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から還流温度で、1から24時間で行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-5)及び化合物(I-6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

#### 【0116】

なお、上記製造法6で原料化合物として用いられる化合物(6-a)は、前述の製造法1、製造法3、製造法4又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

#### 【0117】

本発明の化合物(I)のうち、Wが $-CH_2O-$ である化合物(I-7)は例えば下記製造法7又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法7：

#### 【0118】

10

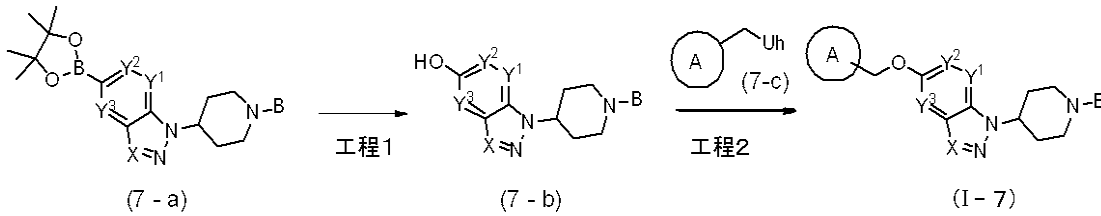
20

30

40



## 【化 3 1】



[式中、U h はハロゲン原子又はヒドロキシを、その他の記号は前記と同意義を示す。]

U h で示される「ハロゲン原子」としては、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

## 【0119】

## [工程 1]

本工程は、化合物(7-a)より、化合物(7-b)を製造する方法である。

本反応は、公知の方法、例えば、*Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70, 7353-7363、*Synlett*, 2009, 4, 615-619 に記載の方法又はそれに準じた方法により行われる。

本工程に用いられる酸化剤としては過酸化水素等が挙げられる。用いられる試薬の量は、化合物(7-a)1当量に対して1から500当量であり、好ましくは5から300当量である。

反応に用いられる溶媒としては、水、メタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム等の反応に参与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から還流温度で、1から24時間で行うことができる。

## 【0120】

## [工程 2]

本工程は、化合物(7-b)と化合物(7-c)を反応させることにより、化合物(I-7)を製造する方法である。

U h がハロゲン原子である場合、本反応は公知の方法、例えば、塩基の存在下、反応に参与しない溶媒中で行うことができる。

本反応に用いられる化合物(7-c)の量は、化合物(7-b)1当量に対して0.5から3当量であり、好ましくは1から2当量である。

本反応に用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、カリウム t - ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウムが挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(7-b)1当量に対して、1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられる溶媒としては、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の反応に参与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から200 で、1から24時間で行うことができる。

U h がヒドロキシである場合、本反応は、製造法1の工程2に記載した方法に準じて行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

## 【0121】

なお、上記製造法7で原料化合物として用いられる化合物(7-a)は、前述の製造法1、製造法3又はこれらに準ずる方法により得ることができる。

## 【0122】

本発明の化合物(I)のうち、置換基BがR<sup>1</sup>で示される化合物(I-10)は、例えば下記製造法8又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

10

20

30

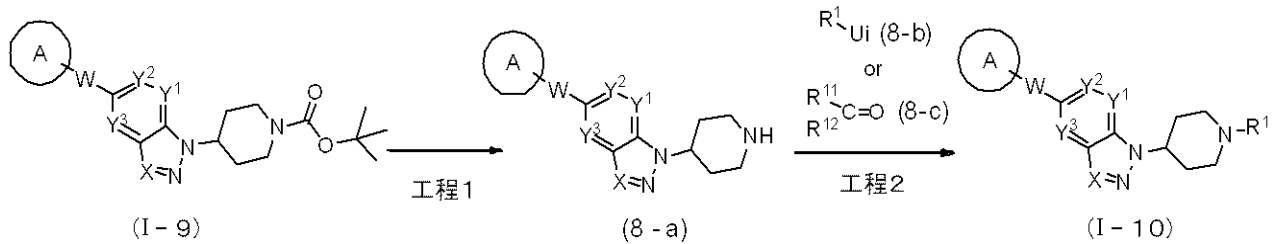
40

50

製造法 8 :

【 0 1 2 3 】

【 化 3 2 】



[式中、U<sub>i</sub> はハロゲン原子を示す。R<sup>1</sup>はC<sub>2-6</sub>アルキル（該C<sub>2-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1～6個の基で置換されている。）、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル（該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。）、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル又は飽和のヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキル（該飽和のヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。）を示す。R<sup>11</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキル（該C<sub>1-5</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及びヒドロキシからなる群より選ばれる1～6個の基で置換されている。）、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル（該C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。）、アリール又は飽和のヘテロシクリル（該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。）を示し、

R<sup>12</sup>は、水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキルを示し、

R<sup>11</sup>とR<sup>12</sup>は隣接する炭素原子と一緒にC<sub>3-8</sub>シクロアルキル又は飽和のヘテロシクリル（該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。）を形成してもよく、その他の記号は前記と同意義を示す。]

U<sub>i</sub>で示される「ハロゲン原子」としては、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。R<sup>11</sup>で示される「C<sub>1-5</sub>アルキル」は、炭素原子を1から5個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示し、R<sup>12</sup>で示される「C<sub>1-4</sub>アルキル」は、炭素原子を1から4個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。

【 0 1 2 4 】

[工程 1]

本工程は、化合物(I-9)を酸性条件下、反応させることにより、化合物(8-a)を製造する方法である。

本反応は製造法2の工程3に記載した方法に準じて行うことができる。

【 0 1 2 5 】

[工程 2]

本工程は、化合物(8-a)と化合物(8-b)を塩基の存在下、並びにヨウ化カリウムの存在下又は非存在下で反応させることにより、化合物(I-10)を製造する方法である。

本反応に用いられる化合物(8-b)の量は、化合物(8-a)1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

本反応に用いられる化合物(8-b)としては、例えば、1-ヨードプロパン、1-ヨード-2-メチルプロパン、1-ヨード-2-メチルブタン、シクロプロピルメチルプロミド、シクロペンチルメチルヨージド、シクロヘキシルメチルプロミド、1-プロモ-3-メチルブタン、(s)-(+) - 3-プロモ-2-メチルプロパン-1-オール、1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オール、シクロヘキシルプロミド、2-(プロモメチル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン、ネオペンチルプロミド、ベンジルプロミド等が挙げられる。

反応に用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物(8-a)1当量に対して、1から

10

20

30

40

50

5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から 100 で、1 から 24 時間で行うことができる。

また、本工程は、化合物 (8 - a) と化合物 (8 - c) の還元的アミノ化反応により実施することも可能である。この場合、製造法 4 の工程 1 に記載した方法に準じて行うことができる。

このようにして得られる化合物 (I - 10) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

10

【0126】

なお、上記製造法 8 で原料化合物として用いられる化合物 (I - 9) は、前述の製造法 1 ~ 製造法 7 又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

【0127】

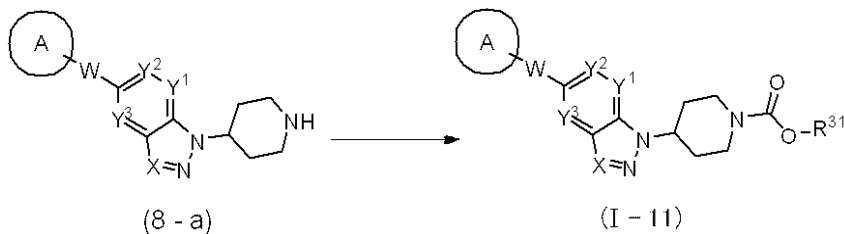
本発明の化合物 (I) のうち、置換基 B が -COOR<sup>31</sup> である化合物 (I - 11) は、例えば下記製造法 9 又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法 9 :

【0128】

【化 33】

20



[式中、R<sup>31</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル { 該 C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子、シアノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル ( 該 C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 )、

30

C<sub>1-6</sub>アルコキシ ( 該 C<sub>1-6</sub>アルコキシは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。 )、アリール [ 該アリールは、置換されていないか、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル ( 該 C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されている。 ) 及び C<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 ]、ヘテロアリール ( 該ヘテロアリールは、置換されていないか、ハロゲン原子及び C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。 )、飽和のヘテロシクリル ( 該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 個の C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されている。 )、モノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル及び C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群より選ばれる 1 ~ 6 個の基で置換されている。 }、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル ( 該 C<sub>3-8</sub>シクロアルキルは、置換されていないか、ハロゲン原子及び C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 )、アリール又は飽和のヘテロシクリル [ 該飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、1 個の C<sub>1-6</sub>アルキル ( 該 C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、1 個のアリールで置換されている。 ) で置換されている。 ] を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。 ]

40

本製造法は、化合物 (8 - a) を置換基 B に対応するカーバメート化試薬と反応させることにより化合物 (I - 11) を製造する方法である。本反応に用いられるカーバメート化試薬の量は、化合物 (8 - a) 1 当量に対して 1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

カーバメート化試薬は市販で入手することができるほか、対応するアルコール (R<sup>31</sup>)

50

OH)と縮合剤から塩基の存在下で調製することもできる。この際の縮合剤としては、トリホスゲン、ホスゲン、p-ニトロフェニルクロロホルメート、1,1'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。この際の縮合剤の量は、対応するアルコールに対して0.5~3当量、好ましくは1等量である。

反応に用いられる塩基としては、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の第3級脂肪族アミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、ピリジン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられる溶媒としてはN,N-ジメチルホルミアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、水、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、トルエン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常0 から100 で、1から12時間で行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-11)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0129】

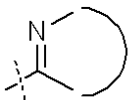
なお、上記製造法9で原料化合物として用いられる化合物(8-a)は、前述の製造法8の工程1又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

【0130】

本発明の化合物(I)のうち、置換基Bが下記式( ):

【0131】

【化34】



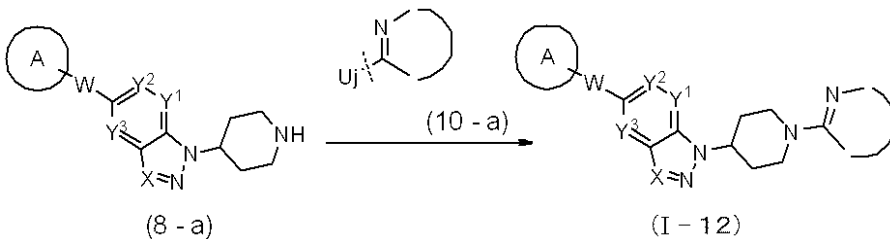
(β)

で表される5又は6員のヘテロアリアルである化合物(I-12)は、例えば下記製造法10又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法10:

【0132】

【化35】



(8-a)

(I-12)

[式中、Ujは脱離基を示す。その他の記号は前記と同意義を示す。]

Ujで示される「脱離基」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ等が挙げられる。

本製造法は、化合物(8-a)と化合物(10-a)より化合物(I-12)を製造する方法である。

【0133】

(A法)

本反応は、塩基の存在下又は非存在下で、反応に関与しない溶媒中で行うことができる。

。

10

20

30

40

50

本反応に用いられる化合物(10-a)の量は、化合物(8-a)1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

本反応で用いられる化合物(10-a)は、置換基Bに対応するハロゲン化された5又は6員のヘテロアリアルであり、例えば、2-クロロ-5-エチルピリミジン、2-クロロ-5-メチルピリミジン、2,5-ジクロロピリミジン、2-クロロ-5-フルオロピリミジン、2-クロロ-5-メトキシピリミジン、2-クロロピリミジン-5-イルカルボン酸メチル、2,5-ジブromoピリミジン、3,6-ジクロロピラジン等が挙げられる。

反応に用いられる塩基としてはN,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の第3級脂肪族アミン、ピリジン、炭酸セシウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。用いられる塩基の量は、1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

10

反応に用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、1,4-ジオキサソ、テトラヒドロフラン、2-プロパノール等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から180℃で、1から24時間で行うことができ、またマイクロ波照射下でも行うことができる。

【0134】

(B法)

本反応は、アルゴン、窒素等の不活性ガス雰囲気下において、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応に関与しない溶媒中で行うことができる。

20

本反応で用いられる化合物(10-a)は、(A法)で記載されたハロゲン化物である。

反応で用いられる化合物(10-a)の量は、化合物(8-a)1当量に対して1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

反応に用いられるパラジウム触媒としては、例えば、(1,3-ジイソプロピルイミダゾール-2-イリデン)(3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、ジクロロメタン錯体、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が挙げられる。用いられるパラジウム触媒の量は、通常0.01から1当量であり、好ましくは0.1から0.5当量である。

30

また、本反応には配位子を共存させてもよい。配位子としては、例えば、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル等が挙げられる。用いられる配位子の量は、通常0.01から1当量であり、好ましくは0.1から0.5当量である。

反応に用いられる塩基としては、例えばカリウム t-ブトキシド、ナトリウム t-ブトキシド、ナトリウムフェノキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、塩化リチウム等が挙げられる。用いられる塩基の量は、1から5当量であり、好ましくは1から3当量である。

40

反応に用いられる溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、1,4-ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常室温から180℃で、1から24時間で行うことができ、またマイクロ波照射下でも行うことができる。

このようにして得られる化合物(I-12)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

50

## 【 0 1 3 5 】

なお、上記製造法 10 で原料化合物として用いられる化合物 ( 8 - a ) は、前述の製造法 8 の工程 1 又はこれらに準ずる方法により得ることができる。

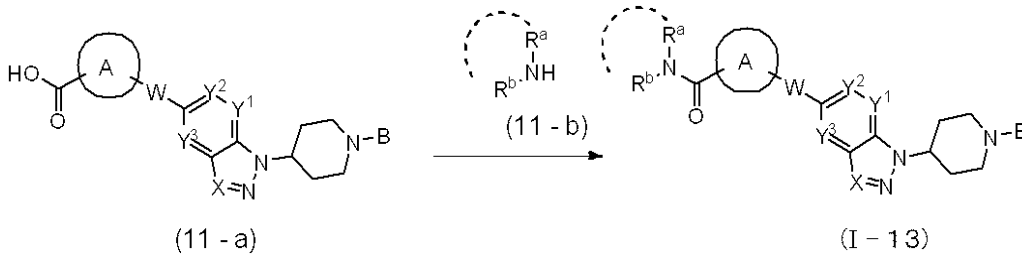
## 【 0 1 3 6 】

本発明の化合物 ( I ) のうち、置換基 A 上に  $R^a R^b NCO -$  を有する化合物 ( I - 13 ) は、例えば、下記製造法 11 又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

製造法 11 :

## 【 0 1 3 7 】

## 【 化 3 6 】



10

{ 式中、 $R^a R^b NH$  で表される化合物 ( 11 - b ) は、モノ  $C_{1-6}$  アルキルアミン ( 該モノ  $C_{1-6}$  アルキルアミンは、置換されていないか、ヒドロキシ、カルバモイル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されている。 )、モノ  $C_{3-8}$  シクロアルキルアミン、モノ飽和のヘテロシクリルアミン ( 該モノ飽和のヘテロシクリルアミンは、置換されていないか、1 ~ 2 個のオキソで置換されている。 )、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミン ( 該ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミンは、置換されていないか、ヒドロキシ、シアノ及び  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。 )、環内に少なくとも 1 つの窒素原子を含有する飽和のヘテロシクリル [ 該環内に少なくとも 1 つの窒素原子を含有する飽和のヘテロシクリルは、置換されていないか、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル ( 該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、1 個のヒドロキシで置換されている。 )、モノ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルからなる群より同一に又は異なって選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されている。 ] を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。 }

20

30

本製造法は、化合物 ( 11 - a ) と化合物 ( 11 - b ) より化合物 ( I - 13 ) を製造する方法である。

本反応は、公知の方法、例えば縮合剤を用いて、塩基及び活性化剤の存在下又は非存在下、反応に関与しない溶媒中で行うことができる。

本反応に用いられる化合物 ( 11 - b ) の量は、化合物 ( 11 - a ) 1 当量に対して 1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

反応に用いられる縮合剤としては、例えば 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、プロピルホスホニックアンハイドライド等が挙げられる。用いられる縮合剤の量は、化合物 ( 11 - a ) 1 当量に対して、1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 3 当量である。

40

反応に用いられる活性化剤としては、例えば、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物、N - ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。用いられる活性化剤の量は、化合物 ( 11 - a ) 1 当量に対して、1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 2 当量である。

反応に用いられる塩基としては、例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の第 3 級脂肪族アミン、ピリジン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物 ( 11 - a ) 1 当量に対して、1 から 5 当量であり、好ましくは 1 から 2 当量である。

反応に用いられる溶媒としては、N, N - ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トルエン、テトラヒドロフラン、水等の反応に関

50

与しない溶媒が挙げられ、これらの溶媒は適宜の割合で混合して用いてもよい。

これらの反応は、通常0 から還流温度で、1 から2 4 時間で行うことができる。

このようにして得られる化合物(I - 1 3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0 1 3 8】

なお、上記製造法1 1で原料化合物として用いられる化合物(1 1 - a)は、前述の製造法1 ~ 製造法1 0又はこれらに準ずる方法により製造することができる。

【0 1 3 9】

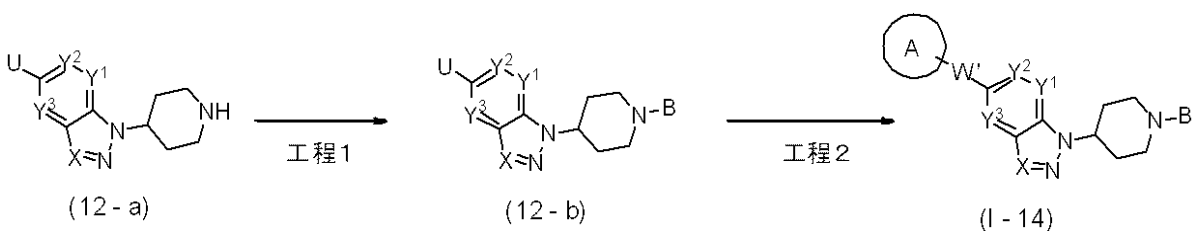
本発明の化合物(I)のうち、Wが単結合、- O - または- NH - である化合物(I - 1 4)

10

製造法1 2 :

【0 1 4 0】

【化3 7】



20

[式中、Uはハロゲン原子を示す。W'は単結合、-O-又は-NH-を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0 1 4 1】

[工程1]

本工程は、化合物(1 2 - a)に置換基Bを結合させ、化合物(1 2 - b)を製造する方法である。本反応は、製造法8、製造法9、または製造法1 0に記載した方法に準じて行うことができる。

【0 1 4 2】

[工程2]

本工程は、化合物(1 2 - b)に置換基Aを結合させ、化合物(I - 1 4)を製造する方法である。本反応は、製造法1の工程3、または製造法6に記載した方法に準じて行うことができる。

30

なお、上記製造法1 2で原料化合物として用いられる化合物(1 2 - a)は、前述の製造法1の化合物(1 - d)、製造法3の化合物(3 - e)、製造法4の化合物(4 - d)、または製造法6の化合物(6 - a)において、置換基Bが例えばt-ブチルオキシカルボニル基である場合、この置換基を製造法2の工程3に記載した方法に準じて脱保護することにより得ることができる。

【実施例】

【0 1 4 3】

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

40

【0 1 4 4】

以下の参考例および実施例において、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーとは、NH<sub>2</sub>タイプシリカゲル(クロマトレックス(登録商標)NH<sub>2</sub>タイプ、富士シリシア化学株式会社)を用いたカラムクロマトグラフィー分離精製を示す。溶出溶媒の比は特に断らない限り容量比を示す。

【0 1 4 5】

本明細書中で用いられている略語は下記の意味を示す。

s : シングレット(singlet)

50

d : ダブルレット (doublet)  
 t : トリプレット (triplet)  
 q : クアルテット (quartet)  
 sext : セクステット (sextet)  
 dd : ダブルダブルレット (double doublet)  
 dt : ダブルトリプレット (double triplet)  
 m : マルチプレット (multiplet)  
 br : ブロード (broad)  
 J : カップリング定数 (coupling constant)  
 Hz : ヘルツ (Hertz)  
 CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
 DMSO - d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
 METHANOL - d<sub>4</sub> : 重メタノール

10

## 【0146】

<sup>1</sup>H-NMR (プロトン核磁気共鳴スペクトル) は下記のフーリエ変換型NMRで測定した。

200MHz : Gemini2000 (Agilent Technologies)  
 300MHz : Inova300 (Agilent Technologies)  
 500MHz : JNM-ECA500 (JEOL)  
 600MHz : JNM-ECA600 (JEOL)

20

解析にはACD/SpecManager ver. 12.01 (商品名)などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

## 【0147】

MS (マススペクトル) は以下の装置にて測定した。

LCMS-2010EV (Shimadzu)  
 LCMS-IT-TOF (Shimadzu)  
 Agilent 6150 (Agilent)  
 LCQ Deca XP (ThermoFisher Scientific)

30

イオン化法としては、ESI (Electrospray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法または、ESIとAPCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化) 法とのデュアルイオン化法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 (-Boc) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基 (-OH) を有する化合物の場合、フラグメントピークとしてH<sub>2</sub>Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

40

## 【0148】

分取HPLCカラムには、Waters SunFire<sup>TM</sup> Prep C18OB<sup>TM</sup> 5μm (I.D. 30mm、Length 50mm)を用いた。分取条件は、rate: 40mL/min、eluent: A = アセトニトリル、B = 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、gradient: 10~95%で行った。

## 【0149】

本文中で用いているフェーズセパレーターは、バイオタージ社のISOLUTE (登録商標) Phase Separatorを用いた。

## 【0150】

化合物名はACD/Name ver. 12.01 (商品名)などを用いて命名した。

50



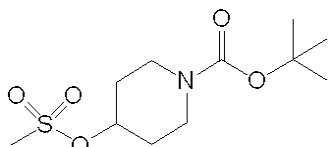
【 0 1 5 1 】

参考例 A

tert - ブチル 4 - [ ( メチルスルホニル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - カルボキシラ  
ート

【 0 1 5 2 】

【 化 3 8 】



10

1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン ( 10 . 0 g ) の  
クロロホルム ( 250 ml ) 溶液へ、氷冷下、トリエチルアミン ( 21 ml )、メシルク  
ロライド ( 6 . 9 ml ) を加え室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルム  
にて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し溶媒を減圧留去した。得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 :  
1 ~ 1 : 1 ) にて精製後、ヘキサンで粉末化し、表題化合物 ( 12 . 0 g ) を無色粉末と  
して得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.49 (s, 9 H) 1.70 - 2.07 (m, 4 H) 3.04 (s,  
3 H) 3.21 - 3.38 (m, 2 H) 3.62 - 3.79 (m, 2 H) 4.80 - 4.96 (m, 1 H).

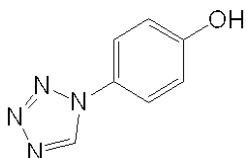
参考例 B - 1

20

4 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェノール

【 0 1 5 3 】

【 化 3 9 】



市販の 4 - アミノフェノール ( 18 . 0 g ) の酢酸 ( 150 ml ) 溶液へ、窒素雰囲気  
下、75 にてオルトギ酸トリエチル ( 24 . 5 g ) を加え4時間攪拌し、アジ化ナトリ  
ウム ( 34 . 3 g ) を加え同温にて4時間攪拌後、室温にて一晩攪拌した。さらに75  
にて12時間攪拌後、室温にて一晩攪拌した。反応液へ水を加え、析出した結晶を濾取し  
た。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エ  
チル = 1 : 1 ) にて精製後、酢酸エチル - ジエチルエーテルで再結晶し、表題化合物 ( 8  
. 67 g ) を茶色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H) 9.92  
(s, 1 H) 10.14 (br. s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 163[M+H]<sup>+</sup>, 185[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 161[M-H]<sup>-</sup>.

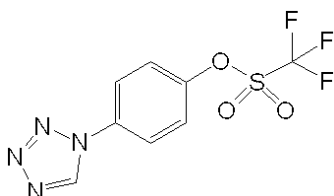
参考例 B - 2

40

4 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル トリフルオロメタンサルホナート

【 0 1 5 4 】

【 化 4 0 】



参考例 B - 1 で得られた化合物 ( 700 mg ) のクロロホルム懸濁液 ( 13 ml ) にピ

50

リジン ( 5 2 3  $\mu$  l ) を加え、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 8 5 0  $\mu$  l ) を滴下し、同温にて 1 5 分間、室温にて 1 5 時間攪拌した。反応液に水を加えてからクロロホルムを減圧留去し、得られた水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 9 : 1 ~ 1 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 . 1 3 g ) を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 7.51 - 7.59 ( m, 2 H ) 7.83 - 7.91 ( m, 2 H ) 9 .04 ( s, 1 H ) .

MS ESI/APCI Dual nega: 329[M+Cl] $^-$  .

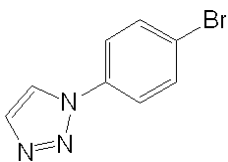
10

#### 参考例 C

1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【 0 1 5 5 】

【 化 4 1 】



封管中、1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン ( 6 . 2 0 g )、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ( 1 . 0 3 g )、ヨウ化銅 ( 2 . 7 6 g )、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン ( 4 . 7 m l )、ナトリウム tert - ブトキシド ( 4 . 2 0 g )、1 - メチル - 2 - ピロリドン ( 2 9 m l ) の懸濁液を、1 3 0 にて 3 . 5 時間攪拌した。室温へ冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 2 0 m l )、2 8 % アンモニア水 ( 5 m l ) を加えて激しく攪拌した後、セライト ( 登録商標 ) ろ過を行った。ろ液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 ~ 1 : 1 ) にて精製後、表題化合物 ( 5 6 5 m g ) を無色粉末として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 7.70 - 8.98 ( m, 6 H ) .

MS ESI/APCI Dual posi: 224[M+H] $^+$  .

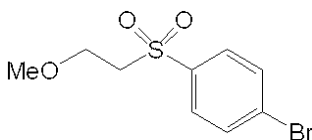
30

#### 参考例 D - 1

1 - ブロモ - 4 - [ ( 2 - メトキシエチル ) スルホニル ] ベンゼン

【 0 1 5 6 】

【 化 4 2 】



W O 2 0 0 7 / 0 4 0 4 4 0 に記載の方法に従って実験を行い、表題化合物 ( 8 0 0 m g ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 3.23 ( s, 3 H ) 3.38 ( t, J=6.1 Hz, 2 H ) 3.75 ( t, J=6.1 Hz, 2 H ) 7.67 - 7.74 ( m, 2 H ) 7.75 - 7.81 ( m, 2 H ) .

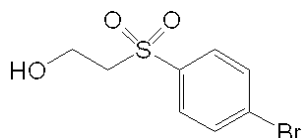
MS ESI/APCI Dual posi: 279[M+H] $^+$  .

#### 参考例 D - 2

2 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ] エタノール

【 0 1 5 7 】

## 【化 4 3】



2 - クロロエタノール ( 1 . 4 m l ) を用いて、W O 2 0 0 7 / 0 4 0 4 4 0 に記載の方法に従って実験を行い、表題化合物 ( 6 0 1 m g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.59 (t, J=6.4 Hz, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 2 H) 7.71 - 7.77 (m, 2 H) 7.78 - 7.84 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 287[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 299[M+Cl]<sup>-</sup>.

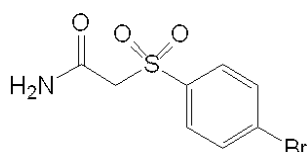
10

参考例 D - 3

2 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ] アセトアミド

## 【 0 1 5 8 】

## 【化 4 4】



2 - ブロモアセトアミド ( 1 . 6 g ) を用いて、W O 2 0 0 7 / 0 4 0 4 4 0 に記載の方法に従って実験を行い、表題化合物 ( 9 1 8 m g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 4.02 (s, 2 H) 5.66 (br. s, 1 H) 6.63 (br. s, 1 H) 7.70 - 7.84 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 300[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 276[M-H]<sup>-</sup>.

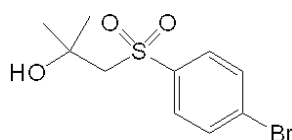
20

参考例 D - 4

1 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

## 【 0 1 5 9 】

## 【化 4 5】



アルゴン雰囲気下、4-ブロモフェニルメチルスルホン ( 1 . 0 g ) のテトラヒドロフラン ( 4 3 m l ) 溶液へ、- 6 0 以下にて、ヘキサメチルジシラザンリチウム ( 1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液, 6 . 4 m l ) を滴下し、同温にて30分攪拌後、アセトン ( 6 . 2 m l ) を滴下した。同温にて30分攪拌後、メタノールを加えて室温へ昇温した。反応液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒ヘキサン : 酢酸エチル = 7 5 : 2 5 ~ 6 5 : 3 5 ) にて精製し、表題化合物 ( 8 6 0 m g ) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.46 (s, 6 H) 3.30 (s, 2 H) 3.53 (s, 1 H) 7.69 - 7.83 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+Na]<sup>+</sup>.

30

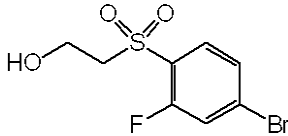
40

参考例 D - 5

2 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) スルホニル ] エタノール

## 【 0 1 6 0 】

## 【化 4 6】



亜硫酸ナトリウム (461 mg)、炭酸水素ナトリウム (921 mg) の水 (18 ml) 懸濁液へ、90 にて 4 - プロモ - 2 - フルオロベンゼンスルホニルクロライド (1.0 g) を加え、1 時間攪拌した。ここへ 2 - クロロエタノール (1.3 ml) を加えて、加熱還流下 20 時間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 60 : 40 ~ 40 : 60) にて精製し、表題化合物 (416 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 4.03 - 4.09 (m, 2 H) 7.44 - 7.56 (m, 2 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H).

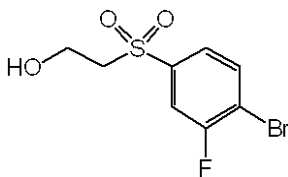
MS ESI/APCI Dual posi: 305[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 D - 6

2 - [(4 - プロモ - 3 - フルオロフェニル)スルホニル]エタノール

## 【0161】

## 【化 4 7】



4 - プロモ - 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロライド (1.0 g) を用い、参考例 D - 5 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (450 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 4.00 - 4.08 (m, 2 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H).

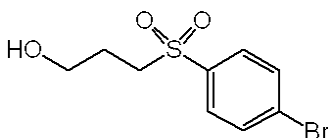
MS ESI/APCI Dual posi: 305[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 D - 7

3 - [(4 - プロモフェニル)スルホニル]プロパン - 1 - オール

## 【0162】

## 【化 4 8】



4 - プロモベンゼンスルホニルクロライド (2.0 g) と 3 - プロモ - 1 - プロパノール (2.0 ml) を用い、参考例 D - 5 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (1.7 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.53 - 1.67 (m, 1 H) 1.92 - 2.06 (m, 2 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.70 - 3.81 (m, 2 H) 7.69 - 7.83 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 279[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 D - 8

1 - プロモ - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルスルホニル)ベンゼン

## 【0163】

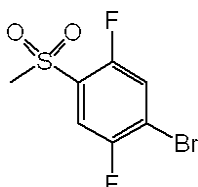
10

20

30

40

## 【化 4 9】



亜硫酸ナトリウム (260 mg) と炭酸水素ナトリウム (519 mg) の水 (10 ml) 溶液へ、4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロライド (600 mg) を加え加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、ヨウ化メチル (385  $\mu$ l)、テトラブチルアンモニウムプロマイド (332 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 4 : 1) にて精製し、表題化合物 (427 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.23 (d,  $J=0.9$  Hz, 3 H) 7.53 (dd,  $J=8.4, 4.8$  Hz, 1 H) 7.74 (dd,  $J=7.0, 5.7$  Hz, 1 H).

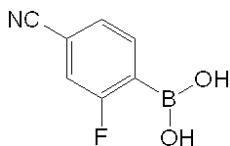
MS ESI/APCI Dual posi: 270[M+H] $^+$ .

## 参考例 E - 1

(4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸

## 【0164】

## 【化 5 0】



EP 2009007806 に記載の方法に従って実験を行った

市販の 3 - フルオロ - 4 - ヨードベンゾニトリル (5.00 g) のテトラヒドロフラン (40.5 ml) 溶液へ、- 78 にてイソプロピルマグネシウムクロリド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 24.3 ml) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。トリイソプロピルポラート (5.71 g) を加え、室温にて 3 時間攪拌後、1 M 塩酸を加え、室温にて 30 分間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣の粉末をヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で洗浄し、表題化合物 (2.87 g) を灰色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.59 - 7.76 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 166[M+H] $^+$ .

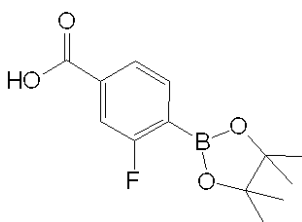
MS ESI/APCI Dual nega: 164[M-H] $^-$ .

## 参考例 E - 2

3 - フルオロ - 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) 安息香酸

## 【0165】

## 【化 5 1】



European Journal of Organic Chemistry, 2008, 3171 - 3178. に記載の方法に従って実験を行った。

アルゴン雰囲気下、脱水ジエチルエーテル (50 ml) へ、- 80 にて 2.76 M

10

20

30

40

50

n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 18 . 1 m l ) を加え、市販の 1 , 4 - ジブromo - 2 - フルオロベンゼン ( 12 . 7 g ) の脱水ジエチルエーテル ( 30 m l ) 溶液を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。次いで、市販の 2 - メトキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 7 . 90 g ) を滴下し、脱水テトラヒドロフラン ( 70 m l ) を加え、 - 70 にて 30 分間攪拌した。さらに、2 . 76 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 19 . 6 m l ) を滴下し、 - 65 にて 20 分間攪拌した。最後に、反応系中へ二酸化炭素ガスをバブリングしながら - 40 まで昇温した。同温にて 1 . 5 M 硫酸水溶液 ( 50 m l ) を少しずつ加え、室温まで昇温した後、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄、溶媒を減圧留去して無色固体を得た。得られた固体を水で懸濁、ろ取、ヘキサンで洗浄、乾燥し、表題化合物 ( 10 . 9 g ) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.38 (s, 12 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H).

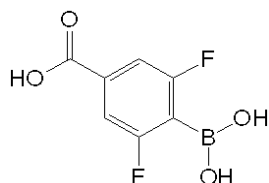
MS ESI/APCI Dual nega: 265[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 E - 3

4 - (ジヒドロキシボラニル) - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【0166】

【化52】



20

Tetrahedron Letters, 2008, 49 (19), 3152 に記載の方法に従って実験を行った。

市販の 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸 ( 3 . 00 g ) のテトラヒドロフラン ( 94 . 9 m l ) 溶液へ、N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン ( 4 . 85 g ) を加え、 - 78 にて 1 . 02 M s - ブチルリチウムシクロヘキサン - ヘキサン混合溶液 ( 44 . 7 m l ) を加え、同温にて 80 分間攪拌した。トリメチルボラート ( 4 . 15 g ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 3 M 塩酸を加え、溶媒を減圧留去した。残渣の水層を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣の粉末をヘキサンで洗浄し、表題化合物 ( 1 . 34 g ) を淡黄色粉末として得た。

30

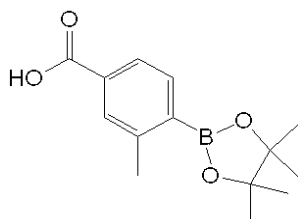
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.42 - 7.49 (m, 2 H).

参考例 E - 4

3 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) 安息香酸

【0167】

【化53】



40

市販の 4 - プロモ - 3 - メチル安息香酸 ( 2 . 00 g ) 、ビス (ピナコラト) ジボロン ( 2 . 82 g ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 380 mg ) 、酢酸カリウム ( 3 . 66 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 40 m l ) 懸濁液を、マイクロウェ - プ反応装置 ( Bi o t a g e 社製 Initiator Sixty<sup>TM</sup> (商品名) ) を用いて、マイクロウェ

50

ーブ照射下 120 にて 30 分間攪拌した。冷却後反応液へ水と酢酸エチルを加えてセライト（登録商標）ろ過した後、酢酸エチルで水層を洗浄した。反応液に 3 M 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30）にて精製し、表題化合物（2.52 g）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.36 (s, 12 H) 2.59 (s, 3 H) 7.81 - 7.95 (m, 3 H).

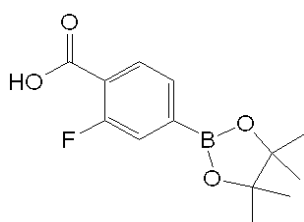
MS ESI/APCI Dual nega: 261[M-H] $^-$ .

参考例 E - 5

2 - フルオロ - 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) 安息香酸

【0168】

【化54】



市販の 4 - プロモ - 2 - フルオロ安息香酸（1.02 g）を用いて、参考例 E - 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物（1.13 g）を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.36 (s, 12 H) 7.49 - 7.66 (m, 2 H) 7.99 (t, J=7.4 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 267[M+H] $^+$ , 289[M+Na] $^+$ .

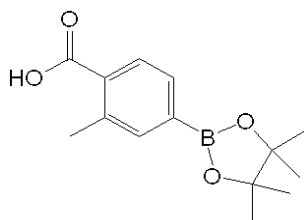
MS ESI/APCI Dual nega: 265[M-H] $^-$ .

参考例 E - 6

2 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸

【0169】

【化55】



市販の 4 - プロモ - 2 - メチル安息香酸（1.00 g）を用いて、参考例 E - 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物（1.30 g）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.36 (s, 12 H) 2.65 (s, 3 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 261[M-H] $^-$ .

参考例 E - 7

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - { 4 - [ (メチルスルホニル)メチル]フェニル } - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

(1) 1 - プロモ - 4 - [ (メチルスルホニル)メチル]ベンゼン

【0170】

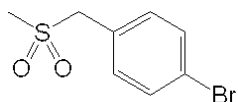
10

20

30

40

## 【化56】



市販の1-プロモ-4-(プロモメチル)ベンゼン(1.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8.00ml)溶液へ、メタンスルフィン酸ナトリウム(817mg)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液へ水を加え、析出した粉末をろ取し、水、ヘキサンにて洗浄した。得られた粉末を減圧乾燥し、表題化合物(860mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.78 (s, 3 H) 4.20 (s, 2 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 7.51 - 7.61 (m, 2 H). 10

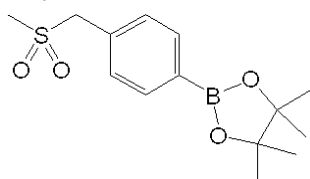
MS ESI/APCI Dual posi: 271[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 283[M+Cl]<sup>-</sup>.

(2) 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}-1, 3, 2-ジオキサボロラン

## 【0171】

## 【化57】



参考例E-7(1)で得られた化合物(200mg)のジメチルスルホキシド(2.68ml)溶液へ、ビス(ピナコラト)ジボロン(306mg)、[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(65.5mg)、酢酸カリウム(394mg)を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、表題化合物(215mg)を薄茶色粉末として得た。 20

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.35 (s, 12 H) 2.73 (s, 3 H) 4.26 (s, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H). 30

MS ESI/APCI Dual nega: 331[M+Cl]<sup>-</sup>.

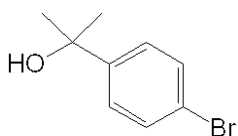
参考例E-8

2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン-2-オール

(1) 2-(4-プロモフェニル)プロパン-2-オール

## 【0172】

## 【化58】



市販の1-(4-プロモフェニル)エタノン(2.00g)のテトラヒドロフラン(50.0ml)溶液へ、-78℃にて1Mメチルマグネシウムプロミドテトラヒドロフラン溶液(30.1ml)を加え、室温にて15時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン:酢酸エチル=1:0~4:1)にて精製し、表題化合物(368mg)を無色油状物質として得た。 40

50



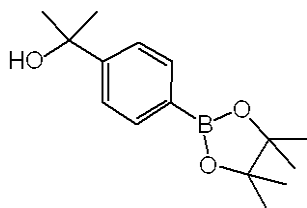
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.57 (s, 6 H) 7.30 - 7.53 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 213[M-H] $^-$ .

(2) 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] プロパン - 2 - オール

【 0 1 7 3 】

【 化 5 9 】



10

参考例 E - 8 ( 1 ) で得られた化合物 ( 3 6 8 m g ) のジメチルスルホキシド ( 5 . 7 0 m l ) 溶液へ、ピス ( ピナコラト ) ジボロン ( 5 2 1 m g ) 、 [ 1 , 1 ' - ピス ( 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 ( 1 4 0 m g ) 、酢酸カリウム ( 5 0 3 m g ) を加え、80 にて2時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 5 3 5 m g ) を無色粉末として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.34 (s, 12 H) 1.58 (s, 6 H) 7.45 - 7.56 (m, 2 H) 7.74 - 7.86 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 263[M+H] $^+$ .

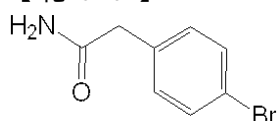
参考例 E - 9

2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] アセトアミド

( 1 ) 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) アセトアミド

【 0 1 7 4 】

【 化 6 0 】



30

市販の 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) 酢酸 ( 2 . 0 0 g ) 、 2 8 % アンモニア水 ( 6 7 9 m g ) 、 N - エチル - N ' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 ( 2 . 1 5 g ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ルー水和物 ( 1 . 7 2 g ) 、 トリエチルアミン ( 1 . 1 3 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 6 . 5 m l ) 溶液を室温で15時間攪拌した。反応液へ酢酸エチルを加え、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で懸濁攪拌した後、固体をろ取し、表題化合物 ( 1 . 3 1 g ) を無色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 3.54 (s, 2 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 2 H).

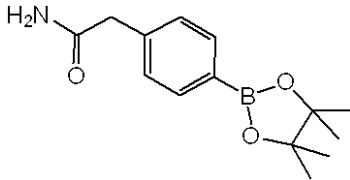
MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 212[M-H] $^-$ .

( 2 ) 2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] アセトアミド

【 0 1 7 5 】

## 【化 6 1】



参考例 E - 9 ( 1 ) で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) を用い、参考例 E - 8 ( 2 ) と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 3 5 4 m g ) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.35 ( s, 12 H ) 3.61 ( s, 2 H ) 7.25 - 7.34 ( m, 2 H ) 7.76 - 7.85 ( m, 2 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 262[M+H]<sup>+</sup>, 284[M+Na]<sup>+</sup>.

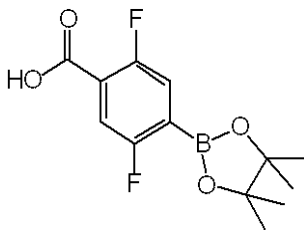
MS ESI/APCI Dual nega: 260[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 E - 1 0

2, 5 - ジフルオロ - 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 ) 安息香酸

## 【 0 1 7 6 】

## 【化 6 2】



アルゴン雰囲気下、n - ブチルリチウム ( 2 . 6 4 M ヘキサン溶液、1 . 3 9 m l ) のジエチルエーテル ( 4 m l ) 溶液に - 7 8 で 1, 4 - ジブromo - 2, 5 - ジフルオロベンゼン ( 1 . 0 0 g ) のジエチルエーテル ( 3 m l ) 溶液を滴下し、30 分間攪拌後、2 - メトキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ( 5 8 1 m g ) のジエチルエーテル ( 6 m l ) 溶液を滴下した。同温で 30 分間攪拌後、さらに n - ブチルリチウム ( 2 . 6 4 M ヘキサン溶液、1 . 5 0 m l ) を滴下し、30 分間攪拌して、ドライアイスを加えた。- 4 0 まで昇温しながら 1 時間攪拌後、1 M 硫酸水溶液を加えた。室温に昇温後、酢酸エチルを加えて分液操作を行った。得られた水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 0 : 0 ~ 8 : 2 ) にて精製し、表題化合物 ( 5 3 1 m g ) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.31 ( s, 12 H ) 7.33 - 7.46 ( m, 1 H ) 7.48 - 7.61 ( m, 1 H ).

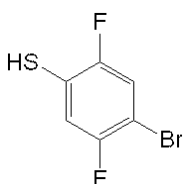
参考例 E - 1 1

2 - [ 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェニル ] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

( 1 ) 4 - ブromo - 2, 5 - ジフルオロベンゼンチオール

## 【 0 1 7 7 】

## 【化 6 3】



4 - ブromo - 2, 5 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロライド ( 2 . 0 3 g ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 4 m l ) - クロロホルム ( 1 5 m l ) 混合溶液ヘトリフ

エニルホスフィン (5.48 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液へ1 M塩酸を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を濃縮後、得られた残渣へ1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、懸濁液をセライト (登録商標) 濾過し、濾液をジエチルエーテルにて抽出洗浄した。得られた水層へ1 M塩酸を加え中和した後、ジエチルエーテルで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (561 mg) を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.69 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H) 7.08 (dd,  $J=8.1, 6.4$  Hz, 1 H) 7.22 - 7.36 (m, 1 H) .

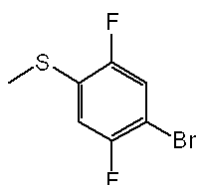
MS ESI/APCI Dual nega: 222[M-H]<sup>-</sup>.

10

(2) 1 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルスルファニル) ベンゼン

【0178】

【化64】



参考例 E - 11 (1) で得られた化合物 (560 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液へ、氷冷下、水素化ナトリウム (60% オイル懸濁、120 mg) を加え5分攪拌後、ヨウ化メチル (171  $\mu\text{l}$ ) を加え室温で10分攪拌した。反応液へ1 M塩酸を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 9 : 1) にて精製し、表題化合物 (425 mg) を無色粉末として得た。

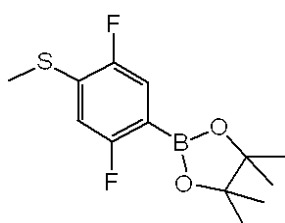
20

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.46 (s, 3 H) 6.93 - 7.03 (m, 1 H) 7.23 (d,  $J=8.6, 5.9$  Hz, 1 H) .

(3) 2 - [2, 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルスルファニル) フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

【0179】

【化65】



参考例 E - 11 (2) で得られた化合物 (305 mg) を用いて、参考例 E - 7 (2) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (138 mg) を無色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.35 (s, 12 H) 2.47 (s, 3 H) 6.84 (dd,  $J=9.2, 5.7$  Hz, 1 H) 7.33 (dd,  $J=9.7, 4.8$  Hz, 1 H) .

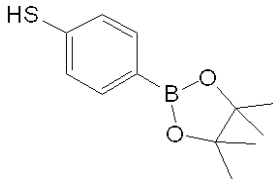
参考例 E - 12

tert - ブチル (ジメチル) (2 - { [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] スルファニル } エトキシ) シラン

(1) 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) ベンゼンチオール

【0180】

## 【化66】



4-メルカプトフェニルボロン酸 (2.0 g)、ピナコール (1.6 g)、無水硫酸マグネシウム (3.3 g) のクロロホルム (59 ml) 懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン：酢酸エチル = 85 : 15 ~ 75 : 25) にて精製し、表題化合物 (3.4 g) を得た。

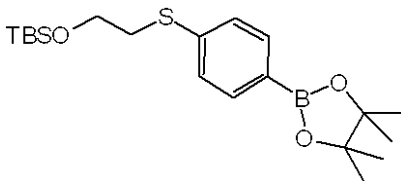
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.33 (s, 12 H) 3.48 (s, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.62 - 7.69 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 235[M-H]<sup>-</sup>.

(2) tert-ブチル(ジメチル)(2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}エトキシ)シラン

## 【0181】

## 【化67】



参考例 E-12 (1) で得られた化合物 (300 mg) のテトラヒドロフラン (7 ml) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液へ、氷冷下にて水素化ナトリウム (60% オイル懸濁、61 mg) を加え、5分攪拌後 (2-プロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (330 μl) を加えた。氷浴をはずした後3時間攪拌を行い、反応液へ水を加え、酢酸エチル/ノルマルヘキサン (1:1) で抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン：酢酸エチル = 99 : 1 ~ 94 : 6) にて精製し、表題化合物 (442 mg) を得た。

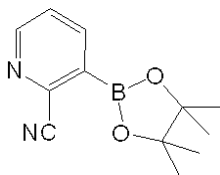
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 0.05 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.34 (s, 12 H) 3.10 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 3.80 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 7.28 - 7.32 (m, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H).

参考例 E-13

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル

## 【0182】

## 【化68】



窒素雰囲気下、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (10.0 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液へ、-30 にて n-ブチルリチウム (2.64 M ヘキサン溶液, 27 ml) を滴下した後、-78 にてトリイソプロピルボラート (15.6 g) を加え5分攪拌した。反応液へ2-シアノピリジン (6.15 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を滴下し室温で一晩攪拌後、酢酸 (4.7 ml)、ピナコール (10.5 g) を加え室温で2時間攪拌した。反応液へ10%リン酸二水素カリウム水溶液を

10

20

30

40

50

加え、クロロホルムにて抽出した。さらに水層へ 3 M 塩酸を加えクロロホルムにて抽出した。先に得られた有機層と合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1 ~ クロロホルム：メタノール = 9 : 1）にて精製後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1 ~ クロロホルム：メタノール = 9 : 1）にて精製し表題化合物（4.12 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.40 (s, 12 H) 7.48 (dd,  $J=7.9, 4.8$  Hz, 1 H) 8.18 (dd,  $J=7.9, 2.0$  Hz, 1 H) 8.75 (dd,  $J=4.8, 2.0$  Hz, 1 H).

10

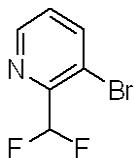
参考例 E - 1 4

[ 2 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル ] ボロン酸

( 1 ) 3 - プロモ - 2 - (ジフルオロメチル)ピリジン

【 0 1 8 3 】

【 化 6 9 】



20

3 - プロモ - 2 - ホルミルピリジン（420 mg）のクロロホルム（10.0 ml）溶液へビス（2 - メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（1.50 g）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1）にて精製し、表題化合物（390 mg）を無色油状物質として得た。

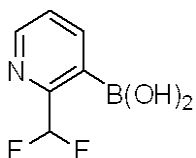
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 6.59 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.92 - 8.03 (m, 1 H) 8.65 (dd,  $J=4.6, 1.5$  Hz, 1 H).

( 2 ) [ 2 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル ] ボロン酸

30

【 0 1 8 4 】

【 化 7 0 】



n - ブチルリチウム（2.60 M ヘキサン溶液, 0.44 ml）のジエチルエーテル（9.00 ml）溶液へ、-78 にて参考例 E - 1 4 ( 1 ) で得られた化合物（200 mg）のジエチルエーテル（5.00 ml）溶液を加え、同温で1時間攪拌した。反応液へ-78 にてトリスプロピルポラート（216 mg）のジエチルエーテル（5.00 ml）溶液を滴下した後、室温へ昇温し1時間攪拌した。反応液へ5%水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、氷冷下、水層へ3 M 塩酸を加え pH 6 ~ 7 へ調製した。酢酸エチルにて3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄し表題化合物（33 mg）を茶色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 6.83 - 7.45 (m, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 1 H) 8.02 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.65 (dd,  $J=4.8, 1.8$  Hz, 1 H).

参考例 E - 1 5

5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキ

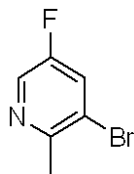
50

## サボロラン - 2 - イル)ピリジン

(1) 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルピリジン

【0185】

【化71】



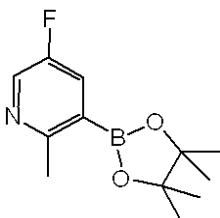
2, 3 - ジブロモ - 5 - フルオロピリジン (930 mg) の 1, 4 - ジオキサン (8.00 ml) 溶液へ、メチルボロン酸 (655 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (210 mg)、炭酸カリウム (1.51 g)、水 (1.70 ml) を加え、110 にて一晩攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル = 99:1 ~ 97:3) にて精製後、分取用 TLC (展開溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 で2回展開) で精製し、表題化合物 (133 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.64 (d,  $J=1.3$  Hz, 3 H) 7.61 (dd,  $J=7.5, 2.6$  Hz, 1 H) 8.32 (d,  $J=2.6$  Hz, 1 H).

(2) 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン

【0186】

【化72】



参考例 E - 15 (1) で得られた化合物 (133 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (7.00 ml) 溶液へ、ビス(ピナコラト)ジボロン (231 mg)、[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 (29.0 mg)、酢酸カリウム (206 mg) を加え、80 にて4時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 ~ 1:4) にて精製した。得られた残渣へ水を加え析出した結晶を濾別し、水層を酢酸エチルにて抽出後、溶媒を減圧留去し表題化合物 (29 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.35 (s, 12 H) 2.71 (d,  $J=1.3$  Hz, 3 H) 7.73 (dd,  $J=8.8, 3.1$  Hz, 1 H) 8.35 (d,  $J=3.1$  Hz, 1 H).

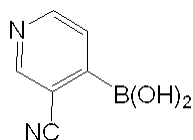
参考例 E - 16

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 3 - カルボニトリル

(1) (3 - シアノピリジン - 4 - イル)ボロン酸

【0187】

【化73】



10

20

30

40

50

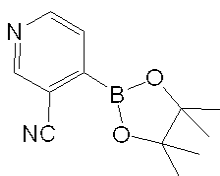
2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン ( 5 . 7 0 g ) のテトラヒドロフラン ( 3 8 . 4 m l ) 溶液へ、 - 3 0 にて n - ブチルリチウム ( 2 . 6 4 M ヘキサン溶液 , 1 4 . 6 m l ) を滴下し、 0 にて 1 5 分間攪拌した。 - 7 8 にて 3 - シアノピリジン ( 2 . 0 0 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 9 . 2 m l ) 溶液を加え、 3 0 分間攪拌した。同温にてトリスプロピルボラート ( 7 . 2 2 g ) を加え、 1 5 分間攪拌した。室温まで昇温し、反応液へ水を加えた。水層をジエチルエーテルで洗浄後、 1 M 塩酸を加えて pH 6 とし、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 4 5 0 m g ) を茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub> ) ppm 7.67 ( d, J=5.0 Hz, 1 H ) 8.68 ( d, J=5.0 Hz, 1 H ) 8.82 ( s, 1 H ).

( 2 ) 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 0 1 8 8 】

【 化 7 4 】



参考例 E - 1 6 ( 1 ) で得られた化合物 ( 3 8 0 m g ) のトルエン ( 1 2 . 8 m l ) 懸濁液にピナコール ( 3 0 4 m g ) 、硫酸マグネシウム ( 1 . 5 5 g ) を加え、室温にて 1 5 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 1 1 0 m g ) を薄茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub> ) ppm 1.18 ( s, 12 H ) 7.64 - 7.68 ( m, 1 H ) 8.64 - 8.67 ( m, 1 H ) 8.79 - 8.82 ( m, 1 H ).

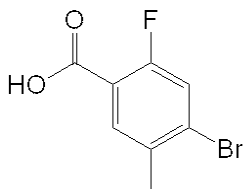
参考例 E - 1 7

2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) 安息香酸

( 1 ) 4 - プロモ - 2 - フルオロ - 5 - メチル安息香酸

【 0 1 8 9 】

【 化 7 5 】



アルゴン雰囲気下、 2 , 5 - ジプロモ - 4 - フルオロトルエン ( 2 . 5 g ) のテトラヒドロフラン ( 4 7 m l ) 溶液に - 7 8 で n - ブチルリチウム ( 2 . 6 4 M ヘキサン溶液、 3 . 7 m l ) を滴下し、 3 0 分間攪拌後、ドライアイスを加えた。室温に昇温後、 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液操作を行った。有機層から、さらに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出後、水層を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。この水層からクロロホルムで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して、表題化合物 ( 1 . 9 g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 2.42 ( s, 3 H ) 7.41 ( d, J=9.9 Hz, 1 H ) 7.88 ( d, J=7.5 Hz, 1 H ).

( 2 ) 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) 安息香酸

【 0 1 9 0 】

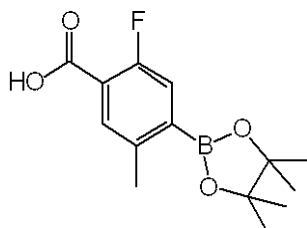
10

20

30

40

## 【化 7 6】



参考例 E - 1 7 ( 1 ) で得られた化合物 ( 1 . 0 g )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 . 3 g )、[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 0 . 1 8 g )、酢酸カリウム ( 1 . 7 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 7 . 5 m l ) 懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r S i x t y <sup>T</sup> M ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 1 2 0 にて 3 0 分間撹拌した。室温に昇温後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液操作を行った。有機層から、さらに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出後、水層を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。この水層からクロロホルムで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して、表題化合物 ( 1 . 1 g ) を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 - 1.31 ( m, 12 H) 2.10 ( s, 3 H) 7.42 - 7.56 ( m, 1 H) 7.68 - 7.84 ( m, 1 H).

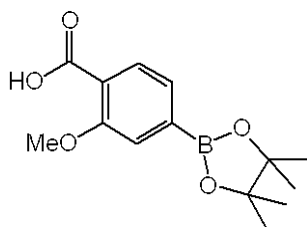
参考例 E - 1 8

20

2 - メトキシ - 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 ) 安息香酸

## 【 0 1 9 1】

## 【化 7 7】



30

4 - プロモ - 2 - メトキシ安息香酸 ( 1 . 0 0 g ) を用い、参考例 E - 4 と同様の操作にて反応を行い、表題化合物 ( 6 1 0 m g ) を茶色油状物質として得た。

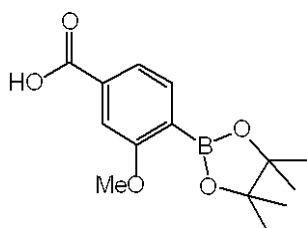
<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.96 ( s, 12 H) 4.12 ( s, 3 H) 7.45 ( s, 1 H) 7.55 - 7.58 ( m, 1 H) 8.15 - 8.18 ( m, 1 H).

参考例 E - 1 9

3 - メトキシ - 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 ) 安息香酸

## 【 0 1 9 2】

## 【化 7 8】



40

4 - プロモ - 3 - メトキシ安息香酸 ( 5 0 0 m g ) を用い、参考例 E - 4 と同様の操作にて反応を行い、表題化合物 ( 4 8 0 m g ) を茶色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.37 ( s, 12 H) 3.90 ( s, 3 H) 7.55 ( s, 1 H) 7.67 - 7.70 ( m, 1 H) 7.72 - 7.76 ( m, 1 H).

参考例 E - 2 0

50

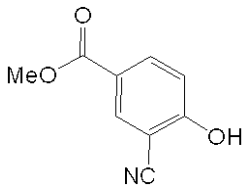


メチル 3 - シアノ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾエート

( 1 ) メチル 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシベンゾエート

【 0 1 9 3 】

【 化 7 9 】



10

市販のメチル 4 - ヒドロキシ - 3 - ヨードベンゾエート ( 5 . 0 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 8 . 0 m l ) 溶液へ、シアン化銅 ( 1 . 7 7 g )、シアン化ナトリウム ( 8 8 m g ) を加え、110 にて10時間攪拌した。反応液に水を加え、ろ過した。ろ液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 酢酸エチル ) にて精製し、表題化合物 ( 2 . 4 3 g ) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 3.91 ( s, 3 H ) 7.04 - 7.08 ( m, 1 H ) 8.10 - 8.14 ( m, 1 H ) 8.20 - 8.25 ( m, 1 H ) .

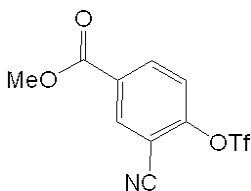
MS ESI nega: 176[M-H]<sup>-</sup> .

20

( 2 ) メチル 3 - シアノ - 4 - { [ ( トリフルオロメチル ) スルホニル ] オキシ } ベンゾエート

【 0 1 9 4 】

【 化 8 0 】



参考例 E - 2 0 ( 1 ) で得られた化合物 ( 8 0 0 m g ) のクロロホルム ( 1 5 . 1 m l ) 溶液へ、0 にてトリエチルアミン ( 6 8 5 m g )、N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン ( 5 5 . 2 m g )、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 1 . 9 1 g ) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応系を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 . 0 1 g ) を薄黄色油状物質として得た。

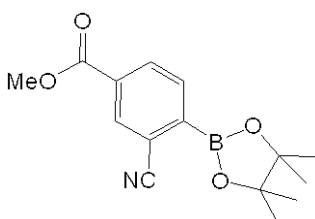
30

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 3.99 ( s, 3 H ) 7.57 - 7.62 ( m, 1 H ) 8.35 - 8.40 ( m, 1 H ) 8.42 - 8.46 ( m, 1 H ) .

( 3 ) メチル 3 - シアノ - 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 ) ベンゾエート

【 0 1 9 5 】

【 化 8 1 】



40

参考例 E - 2 0 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 . 1 3 g ) の 1 , 4 - ジオキサソラン ( 1 8 . 3 m l ) 溶液へ、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 . 1 1 g )、[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 2

50

98 mg)、酢酸カリウム(1.79 g)を加え、100 mlにて15時間攪拌した。反応液をセライト(登録商標)ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、表題化合物(985 mg)を薄茶色粉末として得た。

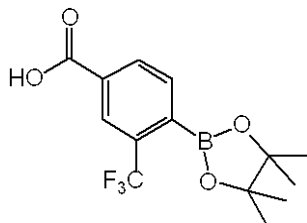
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.40 (s, 12 H) 3.96 (s, 3 H) 7.95 - 7.99 (m, 1 H) 8.18 - 8.22 (m, 1 H) 8.32 - 8.35 (m, 1 H).

参考例 E - 2 1

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) - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸

【0196】

【化82】



4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸(1.00 g)を用いて、参考例 E - 4と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(887 mg)を黒色油状物質として得た。

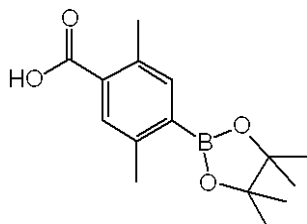
MS ESI/APCI Dual nega: 315[M-H] $^-$ .

参考例 E - 2 2

2, 5 - ジメチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)安息香酸

【0197】

【化83】



2, 5 - ジブロモ - p - キシレン(3.00 g)を用いて、参考例 E - 17(1)および参考例 E - 17(2)と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(2.53 g)を黒色固体として得た。

MS ESI/APCI Dual nega: 275[M-H] $^-$ .

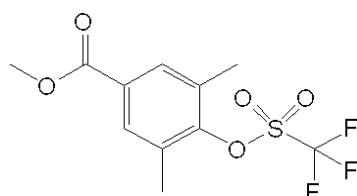
参考例 E - 2 3

メチル 3, 5 - ジメチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾエート

(1)メチル 3, 5 - ジメチル - 4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ }ベンゾエート

【0198】

【化84】



4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル安息香酸(1.00 g)のメタノール(20 ml)

10

20

30

40

50

溶液へ濃硫酸 ( 1 m l ) を加え、加熱還流下にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去し、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 メチルエステルを得た。得られた 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 メチルエステルのクロロホルム ( 6 m l ) 溶液へピリジン ( 5 1 6  $\mu$  l ) を加え、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 1 . 0 8 m l ) を滴下し、同温にて 1 時間、室温にて 2 時間攪拌した。氷冷下再度ピリジン ( 1 . 0 3 m l ) と無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 2 . 1 6 m l ) を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液に 1 M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、フェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 1 . 8 8 g ) を橙色油状物質として得た。

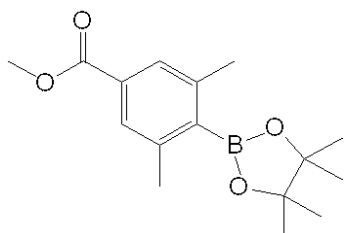
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.43 (s, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 7.79 - 7.83 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+Na]<sup>+</sup>.

( 2 ) メチル 3 , 5 - ジメチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾエート

【 0 1 9 9 】

【 化 8 5 】



参考例 E - 2 3 ( 1 ) で得られた化合物 ( 8 5 0 m g ) を用いて、参考例 E - 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 9 0 m g ) を淡黄色油状物質として得た。

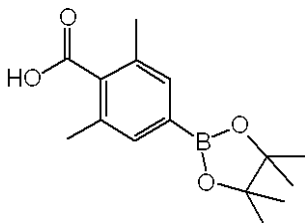
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.40 (s, 12 H) 2.43 (s, 6 H) 3.89 (s, 3 H) 7.61 (s, 2 H).

参考例 E - 2 4

2 , 6 - ジメチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) 安息香酸

【 0 2 0 0 】

【 化 8 6 】



5 - ブロモ - 2 - ヨード - m - キシレン ( 3 . 0 0 g ) を用いて、参考例 E - 1 7 ( 1 ) および参考例 E - 1 7 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 3 6 g ) を茶色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.35 (s, 12 H) 2.35 - 2.42 (m, 6 H) 7.45 - 7.52 (m, 2 H).

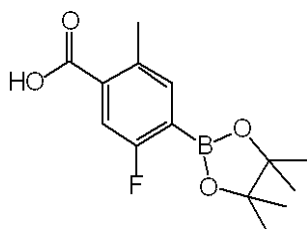
MS ESI/APCI Dual nega: 275[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 E - 2 5

5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) 安息香酸

【0201】

【化87】



アルゴン雰囲気下、2,5-ジブromo-4-フルオロトルエン(2.5g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に-78でn-ブチルリチウム(2.64Mヘキサン溶液、3.7ml)を滴下し、30分間攪拌後、2-イソプロピルオキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.9g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した。同温で30分間攪拌後、さらにn-ブチルリチウム(2.64Mヘキサン溶液、3.9ml)を滴下し、30分間攪拌して、ドライアイスを加えた。室温に昇温後、1M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液操作を行った。有機層から、さらに1M水酸化ナトリウム水溶液で抽出後、水層を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した。この水層からクロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して、表題化合物(1.9g)を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 - 1.45 (m, 12 H) 2.59 (s, 3 H) 7.56 - 7.77 (m, 2 H).

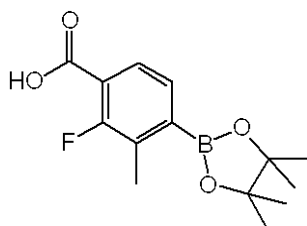
20

参考例 E - 26

2-フルオロ-3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

【0202】

【化88】



30

2,5-ジブromo-6-フルオロトルエン(1.00g)を用いて、参考例 E - 17(1)および参考例 E - 17(2)と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(658mg)を黒色油状物質として得た。

MS ESI/APCI Dual posi: 303[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 279[M-H]<sup>-</sup>.

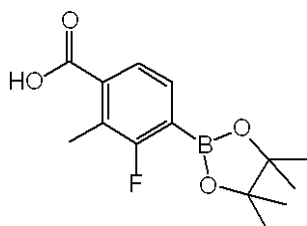
参考例 E - 27

3-フルオロ-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

40

【0203】

【化89】



2,5-ジブromo-6-フルオロトルエン(1.00g)を用いて、参考例 E - 25と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(1.32g)を無色粉末として得た。

50

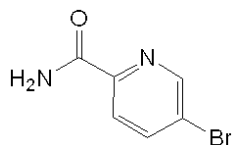
MS ESI/APCI Dual nega: 279[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 F - 1

5 - ブロモピリジン - 2 - カルボキサミド

【0204】

【化90】



5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g )、2 8 % アンモニア水 ( 2 0 0 μ l )、N - エチル - N ' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 ( 6 1 8 m g )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ルー水和物 ( 4 9 3 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液へ酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで懸濁攪拌した後、固体をろ取し、表題化合物 ( 3 4 0 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 5.68 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s., 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 1 H) 8.07 - 8.13 (m, 1 H) 8.61 - 8.66 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 201[M+H]<sup>+</sup>.

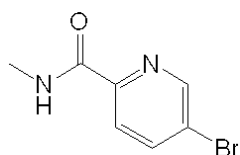
MS ESI/APCI Dual posi: 199[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 F - 2

5 - ブロモ - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【0205】

【化91】



5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g )、4 0 % メチルアミン水溶液 ( 2 5 0 μ L )、N - エチル - N ' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 ( 6 1 8 m g )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ルー水和物 ( 4 9 3 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液へ酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 6 5 : 3 5 ~ 1 : 1 ) で精製し、表題化合物 ( 4 3 8 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.03 (d, J=5.1 Hz, 3 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.95 - 8.01 (m, 1 H) 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 215[M+H]<sup>+</sup>.

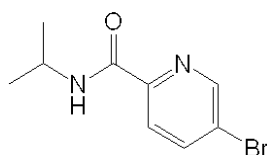
MS ESI/APCI Dual posi: 213[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 F - 3

5 - ブロモ - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0206】

【化92】



イソプロピルアミン ( 2 8 0 μ l ) を用い、参考例 F - 2 と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 5 5 0 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 4.17 - 4.35 (m, 1

10

20

30

40

50

H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.97 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=2.2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 243[M+H]<sup>+</sup>.

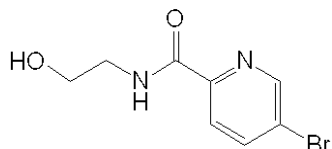
MS ESI/APCI Dual posi: 241[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 F - 4

5 - ブロモ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 0 7 】

【 化 9 3 】



10

エタノールアミン ( 2 0 0 μ l ) を用い、参考例 F - 2 と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 4 0 4 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.80 - 3.90 (m, 2 H) 7.95 - 8.02 (m, 1 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) 8.58 - 8.63 (m, 1 H).

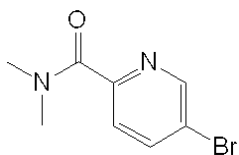
MS ESI/APCI Dual posi: 245[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 F - 5

5 - ブロモ - N , N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 0 8 】

【 化 9 4 】



ジメチルアミン塩酸塩 ( 2 6 3 m g ) を用い、参考例 F - 2 と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 2 7 7 m g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.10 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 7.58 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H) 8.65 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1 H).

30

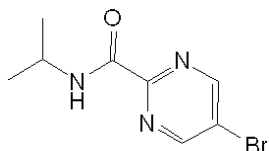
MS ESI/APCI Dual posi: 229[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 F - 6

5 - ブロモ - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 0 9 】

【 化 9 5 】



5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 . 0 m l ) 溶液にイソプロピルアミン ( 3 1 8 μ l )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 ( 5 6 5 m g )、N - エチル - N ' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 ( 7 0 7 m g ) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 3 9 6 m g ) を無色粉末として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 4.22 - 4.44 (m, 1 H) 7.72 (br. s., 1 H) 7.60 - 7.84 (m, 1 H) 8.91 (s, 2 H).

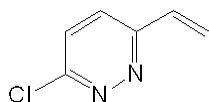
参考例 G - 1

50

## 3 - クロロ - 6 - エテニルピリダジン

【0210】

【化96】



3, 6 - ジクロロピリダジン ( 1 . 3 g )、トリビニルボロキサンピリジン錯体 ( 6 9 3 m g )、[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 7 1 m g )、炭酸カリウム ( 2 . 0 5 g ) の 1 , 4 - ジオキサソ ( 1 . 3 m l ) - 水 ( 5 . 2 m l ) 混合溶液をマイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 Initiator Sixty™ ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 1 2 0 にて 3 0 分間攪拌した。反応液の有機層を分離後、水層をトルエンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0 ~ 6 5 : 3 5 ) にて精製し、表題化合物 ( 4 6 1 m g ) を無色粉末として得た。

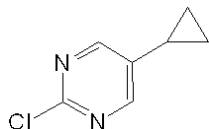
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 5.74 ( dd, J=11.0, 0.5 Hz, 1 H) 6.24 ( dd, J=17.7, 0.5 Hz, 1 H) 7.04 ( dd, J=17.7, 11.0 Hz, 1 H) 7.45 - 7.50 ( m, 1 H) 7.58 ( d, J=8.9 Hz, 1 H).

参考例 G - 2

## 2 - クロロ - 5 - シクロプロピルピリミジン

【0211】

【化97】



5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン ( 2 . 0 g )、シクロプロピルボロン酸 ( 1 . 1 5 g )、リン酸三カリウム ( 7 . 6 8 g ) 酢酸パラジウム ( II ) ( 1 1 6 m g ) のトルエン ( 2 0 m l ) - 水 ( 1 . 0 m l ) 混合溶液へ、トリシクロヘキシルホスフィン ( 1 8 % トルエン溶液 ) ( 1 . 7 2 m l ) を加え、アルゴン雰囲気下、1 0 0 で 4 時間攪拌した。反応液の有機層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 9 1 : 9 ) にて精製し、表題化合物 ( 8 7 9 m g ) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.75 - 0.83 ( m, 2 H) 1.10 - 1.18 ( m, 2 H) 1.80 - 1.93 ( m, 1 H) 8.36 ( s, 2 H).

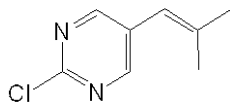
MS ESI/APCI Dual posi: 155[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 G - 3

## 2 - クロロ - 5 - ( 2 - メチルプロブ - 1 - エン - 1 - イル ) ピリミジン

【0212】

【化98】



2 - メチル - 1 - プロペニルボロン酸 ピナコールエステル ( 2 . 4 5 g ) を用いて参考例 G - 2 と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 1 . 3 6 g ) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.87 ( d, J=0.8 Hz, 3 H) 1.97 ( d, J=1.4 Hz, 3 H) 6.11 ( dt, J=1.4, 0.8 Hz, 1 H) 8.48 ( s, 2 H).

10

20

30

40

50

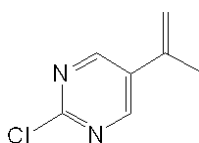
MS ESI/APCI Dual posi: 169[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 G - 4

2 - クロロ - 5 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) ピリミジン

【 0 2 1 3 】

【 化 9 9 】



イソプロペニルボロン酸 ピナコールエステル ( 2 . 2 6 g ) を用いて参考例 G - 2 と 10  
同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 9 7 0 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.17 (dd, J=1.6, 0.8 Hz, 3 H) 5.28 - 5.33  
(m, 1 H) 5.47 - 5.52 (m, 1 H) 8.68 (s, 2 H).

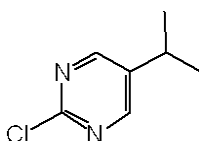
MS ESI/APCI Dual posi: 155[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 G - 5

2 - クロロ - 5 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン

【 0 2 1 4 】

【 化 1 0 0 】



水素雰囲気下、参考例 G - 4 で得られた化合物 ( 1 0 g )、酸化白金 ( 1 . 0 g ) の酢  
酸エチル/エタノール ( 1 : 1 ) ( 1 2 0 m l ) 懸濁液を室温にて6時間攪拌した。反応  
液を減圧下濃縮後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサ  
ン : 酢酸エチル = 8 0 : 2 0 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 0 g ) を無色油状物質として  
得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.32 (d, J=7.0 Hz, 6 H) 2.88 - 3.04 (m, 1  
H) 8.49 - 8.51 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 157[M+H]<sup>+</sup>.

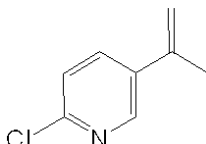
参考例 G - 6

2 - クロロ - 5 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリジン

( 1 ) 2 - クロロ - 5 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) ピリジン

【 0 2 1 5 】

【 化 1 0 1 】



アルゴン雰囲気下 2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン ( 1 . 0 g )、イソプロペニルボロ  
ン酸ピナコールエステル ( 7 7 0 m g )、テトラキス ( トリフェニスホスフィン ) パラジ  
ウム ( 2 4 0 m g )、炭酸セシウム ( 2 . 7 g ) のアセトニトリル ( 2 5 m l ) 溶液を 8  
0 で5時間攪拌した。冷却後反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽  
和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した。溶媒を減圧下濃縮  
し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサ  
ン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 9 1 : 9 ) にて精製後、生じた固体を除去し、表題化合物 ( 3 9 0 m  
g ) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.13 - 2.17 (m, 3 H) 5.18 - 5.22 (m, 1 H)  
5.39 - 5.43 (m, 1 H) 7.28 (dd, J=8.3, 0.6 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=8.3, 2.6 Hz, 1 H)  
8.47 (d, J=2.6 Hz, 1 H).

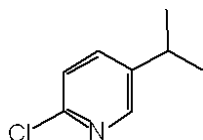


MS ESI/APCI Dual posi: 154[M+H]<sup>+</sup>.

(2) 2-クロロ-5-(プロパン-2-イル)ピリジン

【0216】

【化102】



水素雰囲気下、参考例 G - 6 で得られた化合物 (380 mg)、酸化白金 (38 mg) のエタノール (3.8 ml) 懸濁液を室温にて5時間攪拌後、さらに酸化白金 (15 mg) を加え、室温にて13時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム) にて精製し、表題化合物 (230 mg) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.24 - 1.30 (m, 6 H) 2.86 - 3.02 (m, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 8.25 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 156[M+H]<sup>+</sup>.

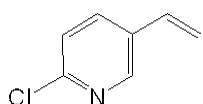
参考例 G - 7

2-クロロ-5-エチルピリジン

(1) 2-クロロ-5-エチニルピリジン

【0217】

【化103】



アルゴン雰囲気下 2-クロロ-5-ヨードピリジン (1.0 g)、トリブチルビニルすず (1.5 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (150 mg) の 1,4-ジオキサン (25 ml) 溶液を 80 で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0~91:9) にて精製し、表題化合物 (410 mg) を無色油状物質として得た。

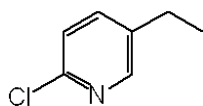
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 5.39 - 5.45 (m, 1 H) 5.78 - 5.85 (m, 1 H) 6.62 - 6.74 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.66 - 7.75 (m, 1 H) 8.34 - 8.41 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 139[M+H]<sup>+</sup>.

(2) 2-クロロ-5-エチルピリジン

【0218】

【化104】



参考例 G - 7 (1) で得られた化合物 (350 mg) を用いて参考例 G - 6 (2) と同様の方法で表題化合物 (230 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 - 1.29 (m, 3 H) 2.64 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 1 H).

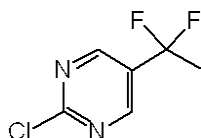
MS ESI/APCI Dual posi: 141[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 G - 8

2-クロロ-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン

【0219】

## 【化 1 0 5】



1 - ( 2 - クロロピリミジン - 5 - イル ) エタノン ( 1 0 0 m g ) を用いて、参考例 E - 1 4 ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 4 m g ) を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 2.00 ( t, J=18.2 Hz, 3 H ) 8.77 ( s, 2 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 179[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 177[M-H]<sup>-</sup>.

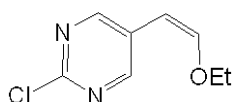
参考例 G - 9

2 - クロロ - 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ピリミジン

( 1 ) 2 - クロロ - 5 - [ ( Z ) - 2 - エトキシエテニル ] ピリミジン

## 【 0 2 2 0】

## 【化 1 0 6】



5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン ( 1 . 0 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 . 3 m l ) 溶液へ、( Z ) - 1 - エトキシ - 2 - ( トリブチルスタニル ) エテン ( 2 . 0 5 g )、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( 3 6 3 m g ) を加え、8 0 にて3時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアセトニトリルを加え、ヘキサンで洗浄した。アセトニトリル層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 5 3 6 m g ) を薄黄色油状物質として得た。

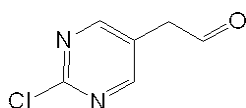
$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.38 ( t, J=7.0 Hz, 3 H ) 4.07 ( q, J=7.0 Hz, 2 H ) 5.12 ( d, J=6.6 Hz, 1 H ) 6.46 ( d, J=6.6 Hz, 1 H ) 8.80 ( s, 2 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 185[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) ( 2 - クロロピリミジン - 5 - イル ) アセトアルデヒド

## 【 0 2 2 1】

## 【化 1 0 7】



参考例 G - 9 ( 1 ) で得られた化合物 ( 5 3 6 m g ) のテトラヒドロフラン ( 9 . 6 8 m l ) 溶液へ、2 M 塩酸を加え、6 0 にて7時間攪拌した。反応液へ飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ) にて精製し、表題化合物 ( 2 2 0 m g ) を薄黄色油状物質として得た

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 3.83 ( s, 2 H ) 8.50 ( s, 2 H ) 9.87 ( s, 1 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 157[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 155[M-H]<sup>-</sup>.

( 3 ) 2 - クロロ - 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ピリミジン

## 【 0 2 2 2】

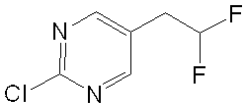
10

20

30

40

## 【化 1 0 8】



参考例 G - 9 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) を用いて、参考例 E - 1 4 ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 9 m g ) を薄黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.04 - 3.30 (m, 2 H) 5.70 - 6.34 (m, 1 H) 8.56 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 179[M+H]<sup>+</sup>.

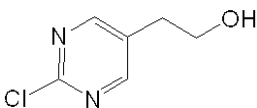
参考例 G - 1 0

2 - クロロ - 5 - ( 2 - フルオロエチル ) ピリミジン

( 1 ) 2 - ( 2 - クロロピリミジン - 5 - イル ) エタノール

## 【 0 2 2 3】

## 【化 1 0 9】



参考例 G - 9 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 2 0 m g ) のメタノール ( 7 . 6 6 m l ) 溶液へ、水素化ホウ素ナトリウム ( 3 1 . 9 m g ) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ水、飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 4 0 m g ) を薄黄色粉末として得た。

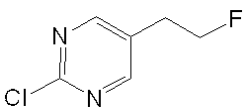
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.85 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 3.91 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 8.55 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 159[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) 2 - クロロ - 5 - ( 2 - フルオロエチル ) ピリミジン

## 【 0 2 2 4】

## 【化 1 1 0】



参考例 G - 1 0 ( 1 ) で得られた化合物 ( 4 0 m g ) を用いて、参考例 E - 1 4 ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 5 m g ) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.90 - 3.12 (m, 2 H) 4.51 - 4.83 (m, 2 H) 8.55 (s, 2 H).

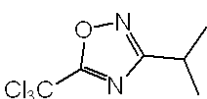
MS ESI/APCI Dual posi: 161[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 G - 1 1

3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 5 - ( トリクロロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

## 【 0 2 2 5】

## 【化 1 1 1】



N´ - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミダミド ( 1 . 0 0 g ) のクロロホルム ( 3 2 . 6 m l ) 溶液に 0 にて、ピリジン ( 1 . 0 1 g ) 、 2 , 2 , 2 - トリクロロアセチルクロリド ( 1 . 9 6 g ) を加え、室温にて 1 5 時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥

10

20

30

40

50

剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 1 . 6 9 g ) を薄黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.40 (d, J=7.0 Hz, 6 H) 3.09 - 3.25 (m, 1 H).

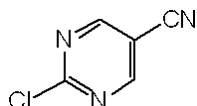
MS ESI/APCI Dual posi: 229[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 G - 1 2

2 - クロロピリミジン - 5 - カルボニトリル

【 0 2 2 6 】

【 化 1 1 2 】



10

後掲した参考例 G - 1 3 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) のクロロホルム ( 6 . 3 5 m l ) 懸濁液へ、0 にてトリエチルアミン ( 1 2 9 m g )、無水トリフルオロ酢酸 ( 1 3 3 m g ) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 5 4 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 8.91 (s, 2 H).

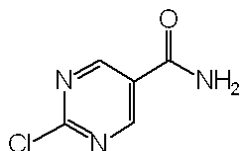
参考例 G - 1 3

20

2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキサミド

【 0 2 2 7 】

【 化 1 1 3 】



2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 2 0 0 m g ) のテトラヒドロフラン ( 4 . 2 0 m l ) 懸濁液へ、塩化オキサリル ( 4 8 0 m g )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 9 . 2 1 m g ) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応系を減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン ( 4 . 2 0 m l ) を加え、0 にて30%アンモニア水を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 1 3 5 m g ) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 9.03 (s, 2 H).

MS ESI posi: 158[M+H]<sup>+</sup>.

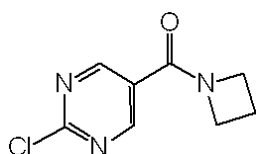
MS ESI nega: 156[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 G - 1 4

アゼチジン - 1 - イル ( 2 - クロロピリミジン - 5 - イル ) メタノン

【 0 2 2 8 】

【 化 1 1 4 】



2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 0 0 m g ) とアゼチジン ( 2 8 . 8 m g ) を用いて、参考例 G - 1 3 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 0 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 4.23 - 4.33 (m, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 2 H) 8.88 (s, 2 H).

40

MS ESI posi: 198[M+H]<sup>+</sup>.

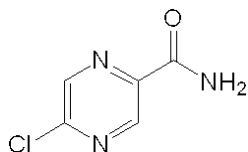
参考例 G - 1 5

5 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル

( 1 ) 5 - クロロピラジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 2 9 】

【 化 1 1 5 】



10

5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g ) を用いて、参考例 G - 1 3 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 8 4 m g ) を無色粉末として得た。

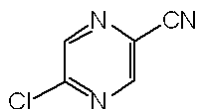
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 5.58 - 5.81 (m, 1 H) 7.37 - 7.63 (m, 1 H) 8.55 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.19 (d, J=0.8 Hz, 1 H).

MS ESI posi: 158[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) 5 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル

【 0 2 3 0 】

【 化 1 1 6 】



20

参考例 G - 1 5 ( 1 ) で得られた化合物 ( 2 7 8 m g ) を用いて、参考例 G - 1 2 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 4 0 m g ) を無色粉末として得た。

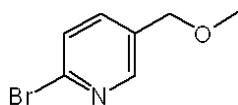
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 8.72 (s, 2 H).

参考例 G - 1 6

2 - プロモ - 5 - (メトキシメチル)ピリジン

【 0 2 3 1 】

【 化 1 1 7 】



30

水素化ナトリウム ( 6 0 % オイル懸濁、2 5 5 m g ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) 懸濁液に ( 6 - プロモピリジン - 3 - イル ) メタノール ( 1 . 0 0 g ) を加え室温で1時間攪拌した。ヨウ化メチル ( 6 2 2 μ l ) を加えさらに2時間、室温で攪拌した。反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 4 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 5 3 1 m g ) を薄黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.41 (s, 3 H) 4.43 (s, 2 H) 7.44 - 7.59 (m, 2 H) 8.29 - 8.36 (m, 1 H).

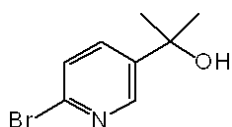
参考例 G - 1 7

40

2 - ( 6 - プロモピリジン - 3 - イル ) プロパン - 2 - オール

【 0 2 3 2 】

【 化 1 1 8 】



2 , 5 - ジプロモピリジン ( 1 0 . 0 g ) を用いて W O 2 0 0 9 1 1 7 4 2 1 に記載の方法に従って実験を行い、表題化合物 ( 1 . 7 0 g ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.59 (s, 6 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.67 -

50

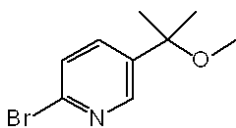
7.73 (m, 1 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H).

参考例 G - 1 8

2 - ブロモ - 5 - ( 2 - メトキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン

【 0 2 3 3 】

【 化 1 1 9 】



W O 2 0 0 6 0 2 8 0 2 9 に記載の方法に従って実験を行い、表題化合物 ( 3 3 m g ) を得た。 10

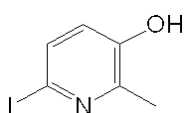
参考例 H - 1

2 - メチル - 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - オール

( 1 ) 6 - ヨード - 2 - メチルピリジン - 3 - オール

【 0 2 3 4 】

【 化 1 2 0 】



2 - メチルピリジン - 3 - オール ( 2 . 0 0 g ) へ水 ( 6 1 . 0 m l )、炭酸ナトリウム ( 3 . 8 9 g )、ヨウ素 ( 5 . 1 3 g ) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル - ヘキサン混合溶液にて再結晶し、表題化合物 ( 1 . 3 0 g ) を薄黄色粉末として得た。 20

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.48 (s, 3 H) 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=7.8 Hz, 1 H).

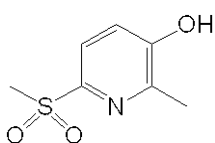
MS ESI/APCI Dual posi: 236[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 234[M-H]<sup>-</sup>.

( 2 ) 2 - メチル - 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - オール

【 0 2 3 5 】

【 化 1 2 1 】



参考例 H - 1 ( 1 ) で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) のジメチルスルホキシド ( 7 . 0 9 m l ) 溶液へ、メタンサルフィン酸ナトリウム ( 2 6 1 m g )、ヨウ化銅 ( 4 0 . 6 m g )、L - プロリン ( 4 9 . 0 m g )、水酸化ナトリウム ( 1 7 . 0 m g ) を加え、アルゴン雰囲気下、110 にて8時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ) にて精製し、表題化合物 ( 2 0 6 m g ) を無色粉末として得た。 40

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.41 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 188[M+H]<sup>+</sup>.

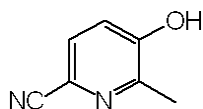
MS ESI/APCI Dual nega: 186[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 H - 2

5 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリル

【 0 2 3 6 】

## 【化 1 2 2】



参考例 H - 1 ( 1 ) で得られた化合物 ( 4 0 0 m g ) のピリジン ( 3 . 4 0 m l ) 溶液へ、シアン化銅 ( 1 9 8 m g ) を加え、1 1 0 にて3時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 9 0 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 2.54 ( s, 3 H ) 7.11 ( d, J=8.2 Hz, 1 H ) 7.46 ( d, J=8.2 Hz, 1 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 135[M+H]<sup>+</sup>.

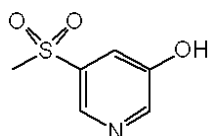
MS ESI/APCI Dual nega: 133[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 H - 3

5 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - オール

## 【 0 2 3 7 】

## 【化 1 2 3】



5 - ブロモピリジン - 3 - オール ( 1 . 0 0 g ) を用いて、参考例 H - 1 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 3 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 3.29 ( s, 3 H ) 7.57 - 7.61 ( m, 1 H ) 8.41 - 8.45 ( m, 1 H ) 8.51 - 8.55 ( m, 1 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 174[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 172[M-H]<sup>-</sup>.

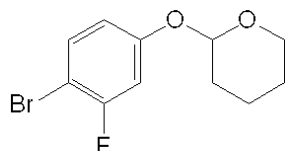
参考例 H - 4

3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェノール

( 1 ) 2 - ( 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノキシ ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン

## 【 0 2 3 8 】

## 【化 1 2 4】



4 - ブロモ - 3 - フルオロフェノール ( 1 . 0 0 g ) のクロロホルム ( 5 . 2 4 m l ) 溶液へ、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H ピラン ( 6 6 1 m g ) 、 p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 1 3 2 m g ) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 . 2 4 g ) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.56 - 2.08 ( m, 6 H ) 3.54 - 3.68 ( m, 1 H ) 3.76 - 3.92 ( m, 1 H ) 5.33 - 5.40 ( m, 1 H ) 6.70 - 6.80 ( m, 1 H ) 6.84 - 6.93 ( m, 1 H ) 7.34 - 7.46 ( m, 1 H ).

MS ESI/APCI Dual nega: 273[M-H]<sup>-</sup>.

( 2 ) 2 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェノキシ ] テトラヒドロ - 2 H - ピラン

10

20

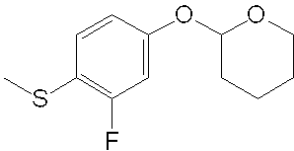
30

40

50

【0239】

【化125】



参考例 H - 4 ( 1 ) で得られた化合物 ( 1 . 2 4 g ) のテトラヒドロフラン ( 1 5 . 0 m l ) 溶液へ、 - 7 8 にて 2 . 6 4 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 1 . 8 8 m l ) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。ジメチルジスルフィド ( 4 6 7 m g ) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 8 7 0 m g ) を無色油状物質として得た。

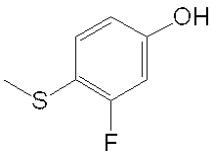
$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.49 - 2.10 ( m, 6 H ) 2.41 ( s, 3 H ) 3.54 - 3.69 ( m, 1 H ) 3.79 - 3.95 ( m, 1 H ) 5.34 - 5.42 ( m, 1 H ) 6.76 - 6.88 ( m, 2 H ) 7.21 - 7.33 ( m, 1 H ) .

MS ESI/APCI Dual posi: 243[M+H]<sup>+</sup>.

( 3 ) 3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェノール

【0240】

【化126】



参考例 H - 4 ( 2 ) で得られた化合物 ( 8 7 0 m g ) のメタノール ( 3 5 . 9 m l ) 溶液へ、 p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 9 0 . 2 m g ) を加え、室温にて 1 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去した。得られた残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 9 : 1 ~ 4 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 3 7 0 m g ) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 2.41 ( s, 3 H ) 4.99 ( br. s, 1 H ) 6.54 - 6.66 ( m, 2 H ) 7.18 - 7.32 ( m, 1 H ) .

MS ESI/APCI Dual nega: 157[M-H]<sup>-</sup>.

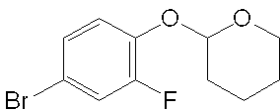
参考例 H - 5

2 - フルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェノール

( 1 ) 2 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェノキシ ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン

【0241】

【化127】



4 - プロモ - 2 - フルオロフェノール ( 1 . 0 0 g ) を用いて、参考例 H - 4 ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 3 5 g ) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.49 - 2.11 ( m, 6 H ) 3.55 - 3.69 ( m, 1 H ) 3.82 - 3.98 ( m, 1 H ) 5.41 ( t, J=2.6 Hz, 1 H ) 7.01 - 7.32 ( m, 3 H ) .

MS ESI/APCI Dual nega: 273[M-H]<sup>-</sup>.

( 2 ) 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェノキシ ] テトラヒドロ - 2

10

20

30

40

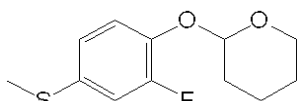
50



H - ピラン

【0242】

【化128】



参考例 H - 5 ( 1 ) で得られた化合物 ( 1 . 3 5 g ) を用いて、参考例 H - 4 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 3 0 m g ) を無色油状物質として得た。

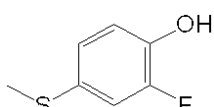
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 - 2.13 (m, 6 H) 2.45 (s, 3 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 3.85 - 4.03 (m, 1 H) 5.39 (t, J=3.1 Hz, 1 H) 6.86 - 7.20 (m, 3 H).  
MS ESI/APCI Dual posi: 243[M+H]<sup>+</sup>.

10

( 3 ) 2 - フルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェノール

【0243】

【化129】



参考例 H - 5 ( 2 ) で得られた化合物 ( 9 3 0 m g ) を用いて、参考例 H - 4 ( 3 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 3 0 m g ) を無色油状物質として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.45 (s, 3 H) 5.06 (d, J=4.0 Hz, 1 H) 6.79 - 7.12 (m, 3 H).

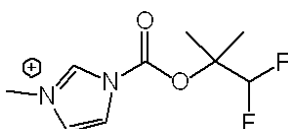
MS ESI/APCI Dual nega: 157[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 I - 1

1 - { [ ( 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) オキシ ] カルボニル }  
- 3 - メチル - 1 H - イミダゾル - 3 - イウム

【0244】

【化130】



30

ジフルオロ酢酸エチルを用いて文献記載の方法 ( *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19, 1580 - 1593 ) と同様の方法で反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.64 - 1.70 (m, 6 H) 3.94 (s, 3 H) 6.09 - 6.52 (m, 1 H) 7.86 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 8.09 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 9.80 - 9.85 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 381[M+Cl]<sup>-</sup>.

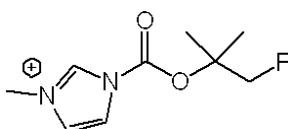
参考例 I - 2

40

1 - { [ ( 1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) オキシ ] カルボニル } - 3 -  
メチル - 1 H - イミダゾル - 3 - イウム

【0245】

【化131】



フルオロ酢酸エチルを用いて、文献記載の方法 ( *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19, 1580 - 1593 ) と同様の方法で

50

反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.62 (s, 1 H) 1.63 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.57 - 4.77 (m, 2 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.07 - 8.13 (m, 1 H) 9.81 - 9.88 (m, 1 H).  
MS ESI/APCI Dual nega: 381[M+Cl] $^-$ .

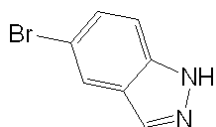
参考例 1

tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - インダゾル - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

( 1 ) 5 - ブロモ - 1 H - インダゾール

【 0 2 4 6 】

【 化 1 3 2 】



市販の 4 - ブロモ - 2 - メチルアニリン ( 10 . 48 g ) の酢酸溶液 ( 300 ml ) へ亜硝酸ナトリウム ( 3 . 89 g )、水 ( 10 ml ) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1 ) にて精製後、ヘキサンで結晶化し、表題化合物 ( 6 . 81 g ) を茶色粉末として得た。

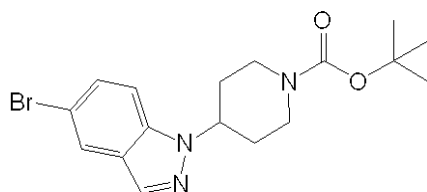
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 7.92 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H) 8.03 (d,  $J=0.9$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 195[M-H] $^-$ .

( 2 ) tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - インダゾル - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 4 7 】

【 化 1 3 3 】



参考例 1 ( 1 ) で得られた化合物 ( 6 . 81 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 200 ml ) 溶液へ、水素化ナトリウム ( 60 % オイル懸濁、 2 . 12 g ) を加え室温で 10 分攪拌後、参考例 A で得られた化合物 ( 14 . 8 g ) を加え 90 にて 2 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 6 . 97 g ) を淡黄色粉末として得た。

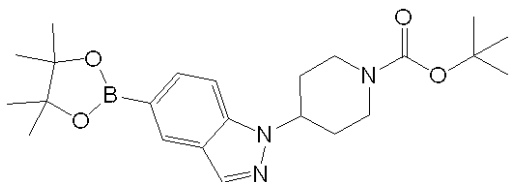
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.48 (s, 9 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.88 - 3.02 (m, 2 H) 4.21 - 4.38 (m, 2 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 7.33 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H) 7.44 (dd,  $J=8.8, 1.7$  Hz, 1 H) 7.87 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

参考例 2

tert - ブチル 4 - [ 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 ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 4 8 】

## 【化 1 3 4】



参考例 1 (2) で得られた化合物 (3.00 g) の 1, 4 - ジオキサン (50 ml) 溶液へ、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.40 g)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (322 mg)、酢酸カリウム (3.10 g) を加え、100 にて 3.5 時間攪拌した。冷却後反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル混合溶液に溶解させ、不溶の不純物を濾別した。濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 0 ~ 8 : 2) にて精製し、表題化合物 (3.23 g) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.26 (s, 4 H) 1.37 (s, 9 H) 1.49 (s, 8 H) 2.01 (br. d,  $J=12.9$  Hz, 2 H) 2.23 (qd,  $J=12.2, 4.0$  Hz, 2 H) 2.96 (br. t,  $J=12.2$  Hz, 2 H) 4.32 (br. d,  $J=9.0$  Hz, 2 H) 4.50 - 4.63 (m, 1 H) 7.43 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 7.78 (dd,  $J=8.5, 1.1$  Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H]<sup>+</sup>, 450[M+Na]<sup>+</sup>.

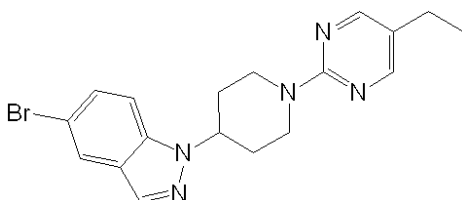
20

## 参考例 3

5 - プロモ - 1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - インダゾール

## 【0 2 4 9】

## 【化 1 3 5】



30

参考例 1 (2) で得られた化合物 (505 mg) のメタノール (10 ml) 溶液へ 4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、5 - プロモ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール 塩酸塩を得た。得られた 5 - プロモ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール 塩酸塩のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液へ炭酸セシウム (2.13 g)、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン (387 mg) を加え、マイクロウェーブ反応装置 (Biota g e 社製 Initiator Sixty™ (商品名)) を用いて、マイクロウェーブ照射下 180 にて 20 分攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : ヘキサン = 1 : 4 ~ 9 : 1) にて精製後、ヘキサンで粉末化し、表題化合物 (354 mg) を淡黄色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (t,  $J=7.8$  Hz, 3 H) 2.06 - 2.12 (m, 2 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 2.49 (q,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 2 H) 4.62 - 4.69 (m, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 2 H) 7.37 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 7.45 (dd,  $J=8.7, 1.6$  Hz, 1 H) 7.87 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 386[M+H]<sup>+</sup>.

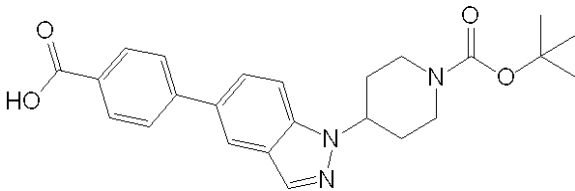
## 参考例 4

4 - {1 - [1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル} 安息香酸

50

【0250】

【化136】



参考例 1 (2) で得られた化合物 (1.00 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液へ、4 - カルボキシフェニルボロン酸 (524 mg)、[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 (212 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (3.9 ml) を加え、100 にて1時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた水層へ15%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。先に得られた有機層と合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:酢酸エチル=1:0~1:1)にて精製し、表題化合物(672 mg)を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.44 (s, 9 H) 1.92 - 1.98 (m, 4 H) 2.93 - 3.10 (m, 2 H) 4.06 - 4.16 (m, 2 H) 4.87 - 4.95 (m, 1 H) 7.78 (dd,  $J=8.7$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 3 H) 8.02 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+Na] $^+$ .

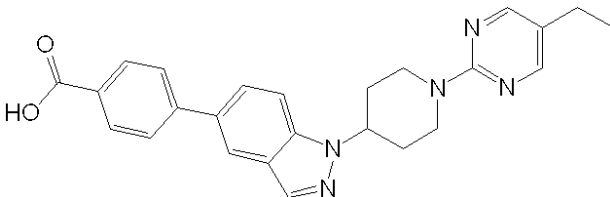
MS ESI/APCI Dual nega: 420[M-H] $^-$ .

参考例 5

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - インダゾル - 5 - イル } 安息香酸

【0251】

【化137】



参考例 3 で得られた化合物 (113 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液へ、4 - カルボキシフェニルボロン酸 (73 mg)、[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 (12 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.44 ml) を加え、100 にて2時間攪拌した。4 - カルボキシフェニルボロン酸 (24 mg)、[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 (24 mg) を追加し、同温で4時間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて水層を洗浄した。得られた水層をクロロホルムで抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液、水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:酢酸エチル=9:1~1:1~クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、表題化合物(61 mg)を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.99 - 2.05 (m, 4 H) 2.49 - 2.56 (m, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 4.76 - 4.82 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 3 H) 7.89 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 8.01 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 8.11 - 8.14 (m, 2 H) 8.29 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 426[M-H] $^-$ .

参考例 6 - A

10

20

30

40

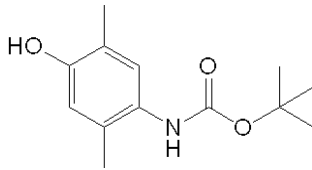
50

## 6 - メチル - 1 H - インダゾル - 5 - イル トリフルオロメタンスルホナート

(1) tert - ブチル (4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチルフェニル)カルバマート

【0252】

【化138】



市販の4 - アミノ - 2 , 5 - ジメチルフェノール ( 5 . 0 0 g ) のメタノール溶液 ( 7 3 m l ) へ、トリエチルアミン ( 1 0 . 2 m l ) 、二炭酸ジ - tert - ブチル ( 8 . 7 5 g ) を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 5 : 5 ~ 7 0 : 3 0 ) にて精製し、表題化合物 ( 6 . 9 6 g ) を紫色粉末として得た。

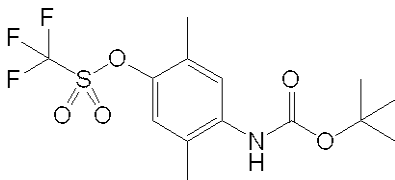
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 (s, 9 H) 2.14 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 5.25 (br. s., 1 H) 6.02 (br. s., 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 236[M-H] $^-$ .

(2) 4 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 2 , 5 - ジメチルフェニル  
トリフルオロメタンスルホナート

【0253】

【化139】



参考例6 - A ( 1 ) で得られた化合物 ( 6 . 9 5 g ) のクロロホルム溶液 ( 1 0 0 m l ) へ、ピリジン ( 3 . 5 5 m l ) を加え、内温18 以下にて無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 5 . 7 7 m l ) 滴下した。室温で5分間攪拌した後、反応液に氷水を加え、有機層を2 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 1 0 . 9 g ) を茶色粉末として得た。

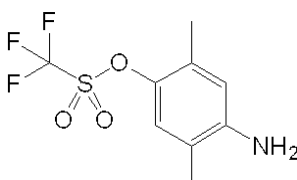
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 (s, 9 H) 2.23 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 6.27 (br. s., 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 368[M-H] $^-$ .

(3) 4 - アミノ - 2 , 5 - ジメチルフェニル トリフルオロメタンスルホナート

【0254】

【化140】



参考例6 - A ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 0 . 8 g ) の酢酸エチル懸濁液 ( 2 0 m l ) へ4 M 塩化水素・酢酸エチル溶液 ( 4 5 m l ) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて2層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 8 . 0 5 g ) を茶色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.13 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.65 (br. s., 2 H) 6.53 (s, 1 H) 6.90 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 270[M+H] $^+$ .

10

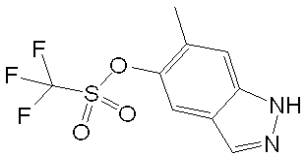
20

30

40

50

(4) 6 - メチル - 1 H - インダゾル - 5 - イル トリフルオロメタンスルホナート  
 【0255】  
 【化141】



参考例 6 - A (3) で得られた化合物 (8.05 g) の酢酸溶液 (40 ml) へ、内温 4 ~ 9 で亜硝酸ナトリウム水溶液 (8.5 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 65 : 35) にて精製し、表題化合物 (4.02 g) を茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.51 (s, 3 H) 7.42 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 281[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 279[M-H]<sup>-</sup>, 315[M+Cl]<sup>-</sup>.

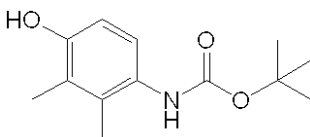
参考例 6 - B

4 - メチル - 1 H - インダゾル - 5 - イル トリフルオロメタンスルホナート

(1) tert - ブチル (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジメチルフェニル) カルバマート

【0256】

【化142】



市販の 4 - アミノ - 2 , 3 - キシレノール (5.00 g) を用いて参考例 6 - A (1) と同様の方法で合成を行い、表題化合物 (7.24 g) を茶色粉末として得た。

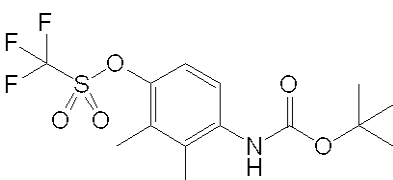
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 (s, 9 H) 2.13 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 5.23 (br. s., 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 6.52 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 236[M-H]<sup>-</sup>.

(2) 4 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル  
 トリフルオロメタンスルホナート

【0257】

【化143】



参考例 6 - B (1) で得られた化合物 (7.23 g) を用いて参考例 6 - A (2) と同様の方法で合成を行い、表題化合物 (11.1 g) を茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 (s, 9 H) 2.20 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 6.28 (br. s., 1 H) 7.09 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=9.0 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 368[M-H]<sup>-</sup>.

(3) 4 - アミノ - 2 , 3 - ジメチルフェニル トリフルオロメタンスルホナート

【0258】

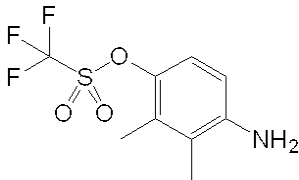
10

20

30

40

## 【化 1 4 4】



参考例 6 - B ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 1 . 1 g ) を用いて参考例 6 - A ( 3 ) と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 8 . 2 0 g ) を茶色油状物質として得た。

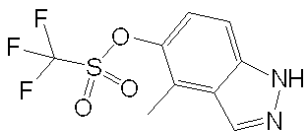
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 2.10 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.68 (br. s., 2 H) 6.54 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 6.92 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 270[M+H]<sup>+</sup>.

( 4 ) 4 - メチル - 1 H - インダゾル - 5 - イル トリフルオロメタンスルホナート

## 【 0 2 5 9 】

## 【化 1 4 5】



参考例 6 - B ( 3 ) で得られた化合物 ( 8 . 2 0 g ) を用いて参考例 6 - A ( 4 ) と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 5 . 4 6 g ) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 2.65 (s, 3 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 281[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 279[M-H]<sup>-</sup>, 315[M+Cl]<sup>-</sup>.

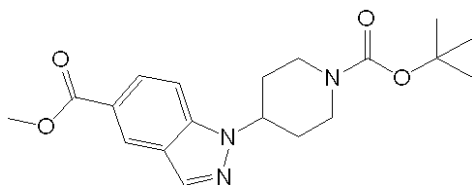
参考例 7

tert - ブチル 4 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

( 1 ) メチル 1 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキシレート

## 【 0 2 6 0 】

## 【化 1 4 6】



市販のメチル 1 H - インダゾール - 5 - カルボキレート ( 2 0 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) 溶液へ、炭酸セシウム ( 7 4 3 m g ) 、参考例 A で得られた化合物 ( 4 7 8 m g ) を加え、80 にて3時間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 9 : 1 ~ 1 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 2 1 7 m g ) を薄茶色粉末として得た。

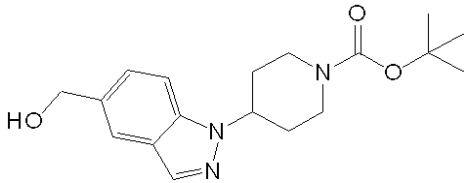
$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.49 (s, 9 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 2.92 - 3.03 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.25 - 4.40 (m, 2 H) 4.55 - 4.62 (m, 1 H) 7.46 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 8.06 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 382[M+Na]<sup>+</sup>.

( 2 ) tert - ブチル 4 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 6 1 】

【 化 1 4 7 】



参考例 7 ( 1 ) で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) のテトラヒドロフラン ( 2 m l ) 溶液へ、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム ( 1 4 m g ) を加え、同温で1時間攪拌した。氷冷化、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 0 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 7 0 m g ) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.49 (s, 9 H) 1.93 - 2.09 (m, 2 H) 2.11 - 2.35 (m, 2 H) 2.86 - 3.06 (m, 2 H) 4.21 - 4.41 (m, 2 H) 4.46 - 4.64 (m, 1 H) 4.79 (d,  $J=5.7$  Hz, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+Na] $^+$ .

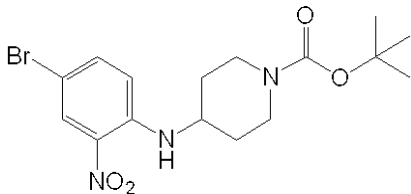
参考例 8

tert - ブチル 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

( 1 ) tert - ブチル 4 - [ ( 4 - プロモ - 2 - ニトロフェニル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 2 6 2 】

【 化 1 4 8 】



市販の 4 - プロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン ( 2 5 . 0 g ) のジメチルスルホキシド ( 1 1 4 m l ) 溶液へ、tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 2 0 . 7 g ) 、炭酸セシウム ( 3 7 . 1 g ) を加え 1 0 0 にて1時間攪拌した。冷却後反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、粉末をろ取、ヘキサン洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、粉末をろ取、ヘキサン洗浄した。得られた粉末を合わせて減圧乾燥し、表題化合物 ( 4 0 . 5 g ) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.48 (s, 9 H) 1.43 - 1.69 (m, 2 H) 1.96 - 2.13 (m, 2 H) 2.94 - 3.15 (m, 2 H) 3.54 - 3.76 (m, 1 H) 3.93 - 4.12 (m, 2 H) 6.79 (d,  $J=9.2$  Hz, 1 H) 7.49 (dd,  $J=9.2, 2.4$  Hz, 1 H) 8.00 - 8.13 (m, 1 H) 8.32 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+Na] $^+$ .

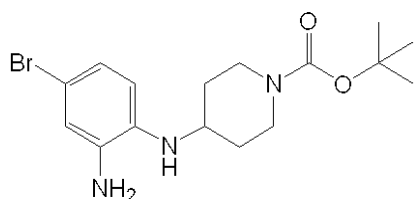
MS ESI/APCI Dual nega: 398[M-H] $^-$ .

( 2 ) tert - ブチル 4 - [ ( 2 - アミノ - 4 - プロモフェニル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 2 6 3 】



## 【化 1 4 9】



参考例 8 ( 1 ) で得られた化合物 ( 4 0 . 5 g ) のエタノール ( 3 3 7 m l ) 懸濁液へ、氷冷下、鉄粉 ( 2 8 . 2 g )、塩化アンモニウム ( 5 4 0 m g ) / 水 ( 1 0 1 m l ) 溶液を加え、7 8 にて 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 3 7 . 4 g ) を茶色ガム状物質として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.24 - 1.51 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H) 1.91 - 2.09 (m, 2 H) 2.84 - 3.03 (m, 2 H) 3.24 - 3.45 (m, 1 H) 3.94 - 4.12 (m, 2 H) 6.52 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.81 - 6.92 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 392[M+Na]<sup>+</sup>.

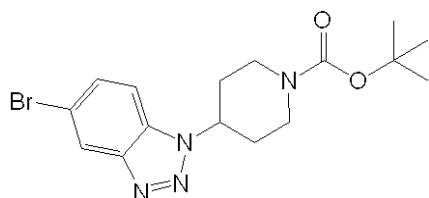
MS ESI/APCI Dual nega: 404[M+Cl]<sup>-</sup>.

( 3 ) tert - ブチル 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

## 【 0 2 6 4】

## 【化 1 5 0】



参考例 8 ( 2 ) で得られた化合物 ( 3 7 . 4 g ) の酢酸溶液 ( 3 3 7 m l ) へ、氷冷下、亜硝酸ナトリウム ( 1 0 . 5 g ) / 水 ( 3 3 . 7 m l ) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ水を加え、室温にて 1 時間攪拌し、析出した粉末をろ取し、水、ヘキサンにて洗浄した。得られた粉末にクロロホルム、飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム ) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、表題化合物 ( 2 9 . 3 g ) を薄茶色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 2.08 - 2.46 (m, 4 H) 2.92 - 3.14 (m, 2 H) 4.24 - 4.44 (m, 2 H) 4.71 - 4.90 (m, 1 H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=1.8 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H]<sup>+</sup>, 403[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 415[M+Cl]<sup>-</sup>.

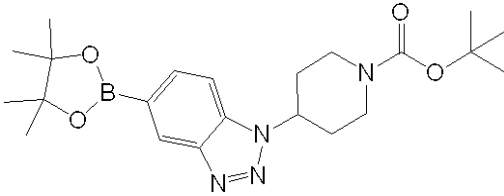
参考例 9

40

tert - ブチル 4 - [ 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 0 2 6 5】

## 【化 1 5 1】



参考例 8 (3) で得られた化合物 (3.00 g) を用いて、参考例 2 と同様の方法で合成を行い、表題化合物 (2.70 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.38 (s, 9 H) 1.51 (s, 8 H) 1.56 (s, 4 H) 2.09 - 2.23 (m, 2 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 4.25 - 4.41 (m, 2 H) 4.76 - 4.90 (m, 1 H) 7.53 (dd,  $J=8.3, 0.9$  Hz, 1 H) 7.88 (dd,  $J=8.3, 0.9$  Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

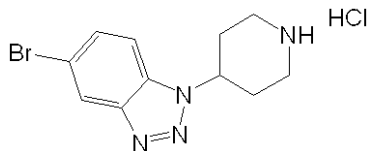
MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]<sup>+</sup>, 451[M+Na]<sup>+</sup>.

## 参考例 1 0

5 - プロモ - 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

( 1 ) 5 - プロモ - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾール 塩酸塩  
【 0 2 6 6 】

## 【化 1 5 2】



参考例 8 (3) で得られた化合物 (15.0 g) のメタノール (79 ml) 懸濁液へ、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (197 ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、表題化合物 (14.3 g) を紫色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.42 - 2.58 (m, 2 H) 3.06 - 3.25 (m, 2 H) 3.41 - 3.54 (m, 2 H) 5.23 - 5.37 (m, 1 H) 7.76 (dd,  $J=8.8, 1.8$  Hz, 1 H) 8.04 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H) 8.34 - 8.41 (m, 1 H).

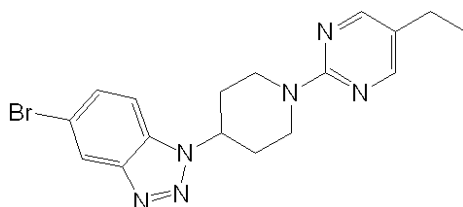
MS ESI/APCI Dual posi: 281[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 315[M+Cl]<sup>-</sup>.

( 2 ) 5 - プロモ - 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 2 6 7 】

## 【化 1 5 3】



参考例 1 0 ( 1 ) で得られた化合物 (14.3 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (186 ml) 懸濁液へ、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン (8.41 g)、炭酸セシウム (64.1 g) を加え、80 にて 12 時間、95 にて 4 時間攪拌した。反応液に氷水 (500 ml) を加えて 1.5 時間氷冷攪拌した後、生じた沈殿物をろ取、水で洗浄、乾燥し、薄茶色粉末 (12.2 g) を得た。得られた化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、表題化合物 (11.5 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.18 - 2.30 (m, 2

H) 2.31 - 2.56 (m, 4 H) 3.17 (ddd, J=13.9, 11.6, 2.8 Hz, 2 H) 4.85 - 5.03 (m, 3 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 3 H).

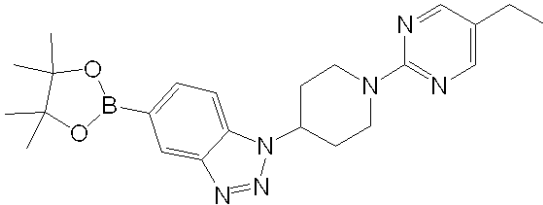
MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H]<sup>+</sup>, 409[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 1 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 2 6 8 】

【 化 1 5 4 】



10

参考例 1 0 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 5 0 m g ) を用いて、参考例 2 と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 1 5 0 m g ) を淡桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.19 - 1.28 (m, 11 H) 1.38 (s, 4 H) 2.19 - 2.31 (m, 2 H) 2.31 - 2.56 (m, 4 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 4.89 - 5.03 (m, 3 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.56 (s, 1 H).

20

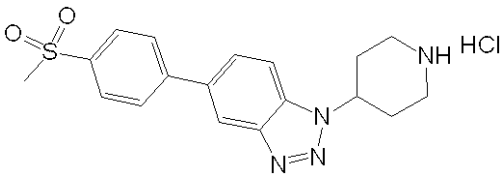
MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 1 2

5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾール 塩酸塩

【 0 2 6 9 】

【 化 1 5 5 】



30

後掲した実施例 1 1 - 1 で得られた化合物 ( 6 9 4 m g ) のメタノール ( 5 . 0 7 m l ) 懸濁液へ、4 M 塩化水素・1,4-ジオキササン溶液 ( 1 5 . 2 m l ) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粉末を酢酸エチルにて洗浄し、表題化合物 ( 6 1 0 m g ) を薄桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.22 - 2.62 (m, 4 H) 3.07 - 3.35 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.35 - 3.60 (m, 2 H) 5.21 - 5.41 (m, 1 H) 7.96 - 8.16 (m, 6 H) 8.49 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 357[M+H]<sup>+</sup>, 379[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 391[M+Cl]<sup>-</sup>.

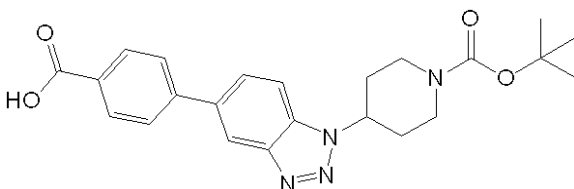
40

参考例 1 3

4 - { 1 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル } 安息香酸

【 0 2 7 0 】

【 化 1 5 6 】



50

参考例 8 (3) で得られた化合物 (300 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (3.93 ml) 溶液へ、4 - (ジヒドロキシボラニル) 安息香酸 (157 mg)、[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 (32.1 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.18 ml) を加え、100 にて 1 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルで水層を洗浄した。水層に 15% クエン酸水溶液を加え、析出した粉末をろ取り、水、ヘキサンにて洗浄した。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (300 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 (s, 9 H) 2.12 - 2.52 (m, 4 H) 2.96 - 3.18 (m, 2 H) 4.28 - 4.46 (m, 2 H) 4.79 - 4.99 (m, 1 H) 7.62 - 7.71 (m, 1 H) 7.72 - 7.83 (m, 3 H) 8.19 - 8.28 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H]<sup>+</sup>, 445[M+Na]<sup>+</sup>.

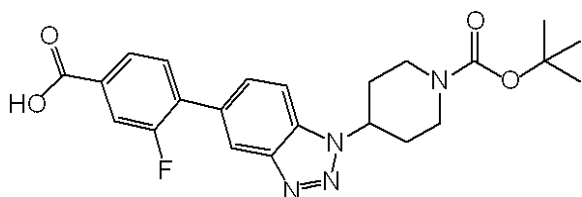
MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 13 - B

4 - { 1 - [ 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸

【0271】

【化157】



参考例 9 で得られた化合物 (100 mg)、4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 (77 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (10 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (350 μl) の 1, 2 - ジメトキシエタン (2.4 ml) 懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置 (Biotope 社製 Initiator Sixty™ (商品名)) を用いて、マイクロウェーブ照射下 130 にて 30 分間攪拌した。冷却後反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 98 : 2 ~ 85 : 15) にて精製し、表題化合物 (70 mg) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.45 (s, 9 H) 1.99 - 2.24 (m, 4 H) 4.07 - 4.23 (m, 2 H) 5.11 - 5.24 (m, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 3 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

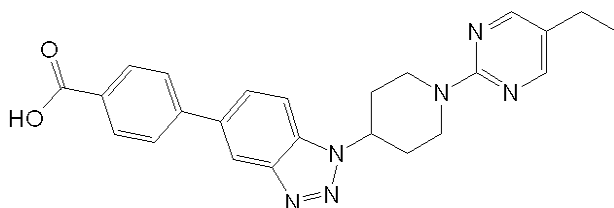
MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+Na]<sup>+</sup>

参考例 14 - A

4 - { 1 - [ 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } 安息香酸

【0272】

【化158】



参考例 10 (2) で得られた化合物 (100 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2.58 ml) 溶液へ、4 - (ジヒドロキシボラニル) 安息香酸 (64.3 mg)、[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(10.5 mg)、2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.387 ml)を加え、100にて2時間攪拌した。反応液へ水、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて逆抽出した。水層に15%クエン酸水溶液を加え、析出した粉末をろ取し、ヘキサンにて洗浄した。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:酢酸エチル=1:0~1:2)にて精製し、表題化合物(85 mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.09 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.26 (m, 2 H) 2.47 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.18 - 3.25 (m, 2 H) 4.80 - 4.86 (m, 2 H) 5.26 - 5.33 (m, 1 H) 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.96 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.09 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.40 - 8.42 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]<sup>+</sup>, 451[M+Na]<sup>+</sup>.

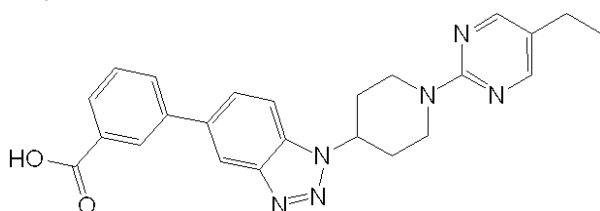
MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 14 - B

3 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } 安息香酸

【 0 2 7 3 】

【 化 1 5 9 】



参考例 10 (2) で得られた化合物(1.00 g)と3-カルボキシフェニルボロン酸(642 mg)を用いて、参考例 14 - Aと同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(0.98 g)を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.05 - 2.30 (m, 4 H) 2.43 - 2.49 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 4.83 (br. d, J=13.8 Hz, 2 H) 5.23 - 5.36 (m, 1 H) 7.62 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.90 - 8.05 (m, 3 H) 8.08 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]<sup>+</sup>.

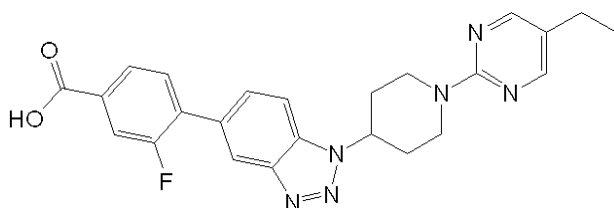
MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 14 - C

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸

【 0 2 7 4 】

【 化 1 6 0 】



参考例 10 (2) で得られた化合物(150 mg)と、参考例 E - 2 で得られた化合物(155 mg)を用いて、参考例 14 - Aと同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(142 mg)を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.09 - 2.30 (m, 4 H) 2.46 - 2.53 (m, 2 H) 3.20 - 3.35 (m, 2 H) 4.82 (br. d, J=13.4 Hz, 2 H) 5.27 - 5.39

10

20

30

40

50

(m, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 3 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 8.12 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.37 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H]<sup>+</sup>.

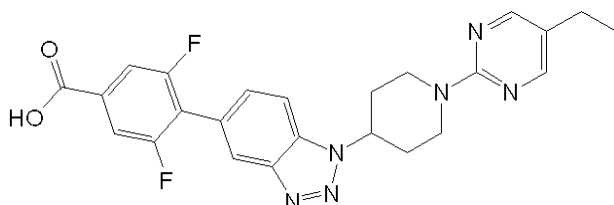
MS ESI/APCI Dual nega: 445[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 14 - D

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 3 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【 0 2 7 5 】

【 化 1 6 1 】



10

参考例 10 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と参考例 E - 3 で得られた化合物 ( 1 0 4 m g ) を用いて、参考例 14 - A と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 3 m g ) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.21 - 2.62 (m, 6 H) 3.14 - 3.31 (m, 2 H) 4.90 - 5.12 (m, 3 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.66 - 7.81 (m, 3 H) 8.24 (s, 3 H).

20

MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]<sup>+</sup>.

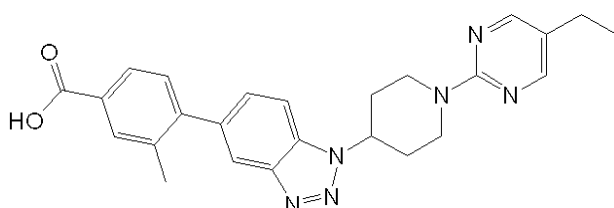
MS ESI/APCI Dual nega: 463[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 14 - E

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 3 - メチル安息香酸

【 0 2 7 6 】

【 化 1 6 2 】



30

参考例 10 ( 2 ) で得られた化合物 ( 2 . 0 0 g ) と参考例 E - 4 で得られた化合物 ( 2 . 0 3 g ) を用いて、参考例 14 - A と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 2 7 g ) を黒色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.06 - 2.29 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 4.83 (br. d, J=13.4 Hz, 2 H) 5.22 - 5.38 (m, 1 H) 7.41 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.85 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.05 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 8.31 (s, 2 H) 12.96 (br. s., 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]<sup>+</sup>.

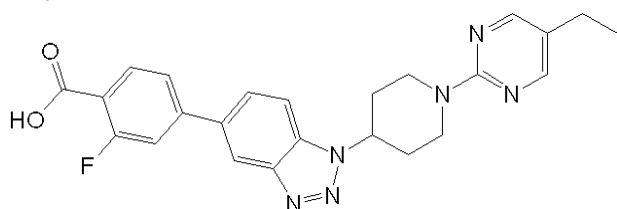
MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 14 - F

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 2 - フルオロ安息香酸

【 0 2 7 7 】

## 【化 1 6 3】



参考例 10 (2) で得られた化合物 (1.10 g) と参考例 E-5 で得られた化合物 (1.13 g) を用いて、参考例 14-A と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (568 mg) を灰色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 1.99 - 2.31 (m, 4 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 4.82 (br. d,  $J=12.9$  Hz, 2 H) 5.21 - 5.37 (m, 1 H) 7.68 - 7.83 (m, 2 H) 7.89 - 8.03 (m, 2 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.48 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H]<sup>+</sup>.

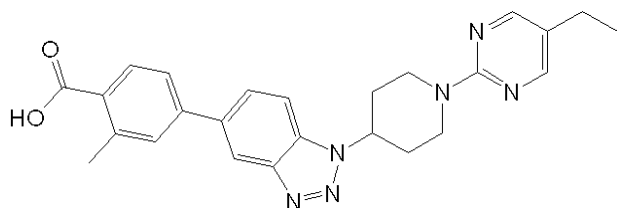
MS ESI/APCI Dual nega: 445[M-H]<sup>-</sup>.

## 参考例 14 - G

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 2 - メチル安息香酸

## 【 0 2 7 8】

## 【化 1 6 4】



参考例 10 (2) で得られた化合物 (1.16 g) と参考例 E-6 で得られた化合物 (1.18 g) を用いて、参考例 14-A と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (830 mg) を灰色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.04 - 2.31 (m, 4 H) 2.41 - 2.46 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 4.83 (br. d,  $J=13.2$  Hz, 2 H) 5.22 - 5.36 (m, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 2 H) 7.92 - 7.98 (m, 2 H) 8.04 - 8.12 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 12.84 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]<sup>+</sup>.

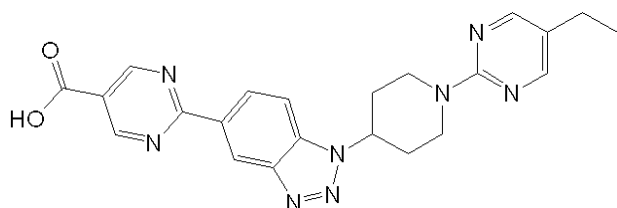
MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H]<sup>-</sup>.

## 参考例 14 - H

2 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } ピリミジン - 5 - カルボン酸

## 【 0 2 7 9】

## 【化 1 6 5】



参考例 11 で得られた化合物 (645 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液へ、2-クロロピリミジン-5-カルボン酸メチル (333 mg)、[ 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

10

20

30

40

50

錯体 (68 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.2 ml) を加え、100 にて1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 49 : 1 ~ 19 : 1) にて精製を行い、メチル 2 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } ピリミジン - 5 - カルボキシレート (371 mg) を得た。得られたメチル 2 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } ピリミジン - 5 - カルボキシレート (371 mg) へ 2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml)、メタノール (5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した後、減圧留去を行った。得られた残渣へクエン酸水溶液を加え、クロロホルム抽出を行い、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧留去し、表題化合物 (367 mg) を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.11 - 1.21 (m, 3 H) 2.04 - 2.32 (m, 4 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 3.12 - 3.33 (m, 2 H) 4.77 - 4.90 (m, 2 H) 5.24 - 5.38 (m, 1 H) 8.12 - 8.18 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.64 - 8.70 (m, 1 H) 9.07 - 9.10 (m, 1 H) 9.33 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H]<sup>-</sup>.

20

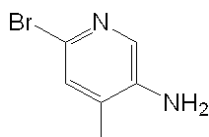
参考例 15

tert - ブチル 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

( 1 ) 5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - メチルピリジン

【 0 2 8 0 】

【 化 1 6 6 】



市販の 2 - プロモ - 4 - メチル - ニトロピリジン (5.00 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にラネーニッケル (水懸濁液) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライト (登録商標) 濾過後、濾液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (4.02 g) を黄色粉末として得た。

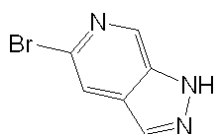
30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.15 (d, J=0.9 Hz, 3 H) 3.62 (br. s., 2H) 7.14 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H).

( 2 ) 5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 2 8 1 】

【 化 1 6 7 】



40

参考例 15 ( 1 ) で得られた 5 - アミノ - 2 - プロモ - 4 - メチルピリジン (4.00 g) の酢酸 (300 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (1.48 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (2.48 g) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 7.86 - 7.90 (m, 1 H) 8.09 - 8.14 (m, 1 H)

50



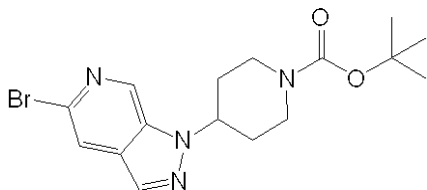
8.83 - 8.88 (m, 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi:198[M+H]<sup>+</sup>.

(3) tert - ブチル 4 - (5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0282】

【化168】



10

参考例 15 (2) で得られた 5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c ] ピリジン (7 . 80 g)、参考例 A で得られた tert - ブチル 4 - [ (メチルスルホニル) オキシ ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (16 . 5 g)、炭酸セシウム (25 . 7 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (120 ml) の混合液を 80 にて 3 時間半 攪拌した。反応溶液を濃縮した後、獲られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 4) にて精製し、表題化合物 (5 . 38 g) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.96 - 2.13 (m, 2 H) 2.14 - 2.34 (m, 2 H) 2.87 - 3.09 (m, 2 H) 4.19 - 4.47 (m, 2 H) 4.56 - 4.73 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) .

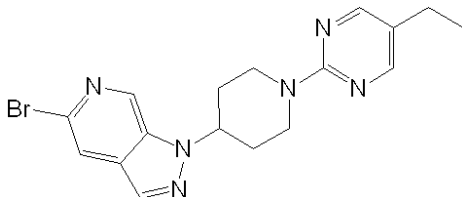
20

参考例 16

5 - ブロモ - 1 - [ 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c ] ピリジン

【0283】

【化169】



30

参考例 15 (3) で得られた化合物 (4 . 70 g) のメタノール (100 ml) 溶液へ 4 M 塩化水素・1 , 4 - ジオキサン溶液 (100 ml) を加え、室温で 1 時間 攪拌した。溶媒を減圧留去し、5 - ブロモ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c ] ピリジン塩酸塩を得た。得られた 5 - ブロモ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c ] ピリジン塩酸塩のジメチルスルホキシド (90 ml) 溶液へ 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン (3 . 49 g)、炭酸セシウム (19 . 5 g) を加え、180 にて 30 分 攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を一部濃縮後、水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をヘキサンで洗浄後、クロロホルムで溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) にて精製後、ヘキサンで粉末化し、表題化合物 (3 . 26 g) を淡黄色粉末として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.11 - 2.18 (m, 2 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 2.49 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.11 - 3.19 (m, 2 H) 4.74 - 4.82 (m, 1 H) 4.92 - 4.98 (m, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H) 8.80 (s, 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 17

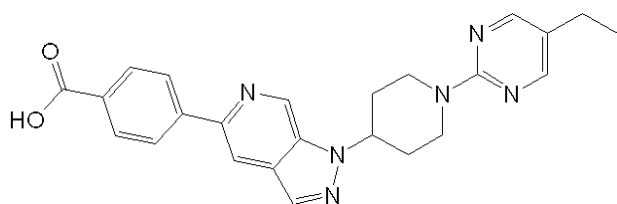
4 - { 1 - [ 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H -

50

## ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}安息香酸の合成

【0284】

【化170】



参考例16で得られた化合物(2.00g)、4-(ジヒドロキシボラニル)安息香酸(1.28g)、テトラキス(トリフェニスホスフィン)パラジウム(300mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(4ml)のエタノール(40ml)懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、マイクロウェーブ照射下160にて30分間撹拌した。冷却後反応液へ水と酢酸エチルを加えてセライト(登録商標)ろ過した後、酢酸エチルで水層を洗浄した。水層に濃塩酸を加えて析出した粉末をろ取し、水、ヘキサンにて洗浄し、表題化合物(1.35g)を淡黄色粉末として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.95 - 2.15 (m, 4 H) 2.42 - 2.48 (m, 2 H) 3.11 - 3.23 (m, 2 H) 4.81 (br. d, J=13.7 Hz, 2 H) 5.16 - 5.29 (m, 1 H) 8.03 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.39 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.40 (br. s, 1 H).

20

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H]<sup>-</sup>.

## 参考例18

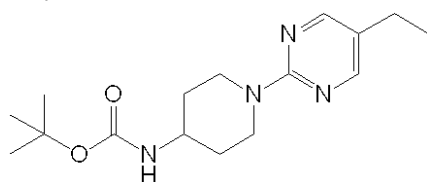
6-プロモ-3-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン

(1) tert-ブチル [1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]カルバマート

【0285】

【化171】

30



市販のtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバマート(3.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(49.9ml)溶液へ、2-クロロ-5-エチルピリミジン(3.20g)、炭酸セシウム(24.4g)を加え、70にて15時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した粉末をろ取し、水で洗浄した。得られた粉末を減圧乾燥し、表題化合物(3.40g)を淡黄色粉末として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.28 - 1.41 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.92 - 2.10 (m, 2 H) 2.46 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.94 - 3.13 (m, 2 H) 3.57 - 3.82 (m, 1 H) 4.38 - 4.52 (m, 1 H) 4.52 - 4.67 (m, 2 H) 8.16 (s, 2 H).

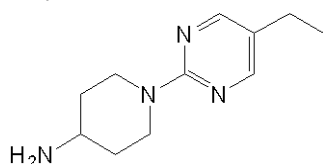
MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H]<sup>+</sup>, 329[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 305[M-H]<sup>-</sup>, 341[M+Cl]<sup>-</sup>.

(2) 1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン

【0286】

## 【化 1 7 2】



参考例 18 (1) で得られた化合物 (3.40 g) のメタノール (18.5 ml) 懸濁液へ、4 M 塩化水素・1,4-ジオキサン溶液 (55.5 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣の粉末をヘキサン-酢酸エチル混合溶液にて洗浄した。得られた粉末に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (2.28 g) を淡黄色油状物質として得た。

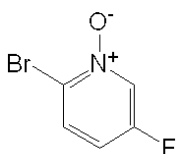
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.24 - 1.42 (m, 2 H) 1.81 - 1.96 (m, 2 H) 2.45 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 2.84 - 3.04 (m, 3 H) 4.56 - 4.70 (m, 2 H) 8.16 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 207[M+H]<sup>+</sup>

(3) 2-プロモ-5-フルオロピリジン 1-オキシド

## 【0 2 8 7】

## 【化 1 7 3】



市販の 2-プロモ-5-フルオロピリジン (2.00 g) のクロロホルム (22.7 ml) 溶液へ、氷冷下、尿素・過酸化水素 (2.14 g)、無水トリフルオロ酢酸 (4.77 g) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。氷冷下、反応液へ飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温にて 15 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (2.18 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 6.98 (ddd,  $J=9.2, 6.6, 2.6$  Hz, 1 H) 7.63 (dd,  $J=9.2, 6.6$  Hz, 1 H) 8.34 (dd,  $J=4.0, 2.6$  Hz, 1 H).

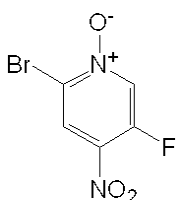
MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 190[M-H]<sup>-</sup>.

(4) 2-プロモ-5-フルオロ-4-ニトロピリジン 1-オキシド

## 【0 2 8 8】

## 【化 1 7 4】



参考例 18 (3) で得られた化合物 (3.79 g) の濃硫酸 (65.8 ml) 溶液へ、氷冷下、発煙硝酸 (32.9 ml) を加え、100 にて 4 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (3.72 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 8.43 (d,  $J=5.8$  Hz, 1 H) 8.45 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H).

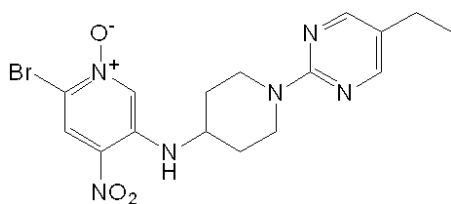
MS ESI/APCI Dual posi: 237[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 235[M-H]<sup>-</sup>.

(5) 6 - ブロモ - N - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 4 - ニトロピリジン - 3 - アミン 1 - オキシド

【 0 2 8 9 】

【 化 1 7 5 】



10

参考例 18 (4) で得られた化合物 (700 mg) のジメチルスルホキシド (9.83 ml) 溶液へ、参考例 18 (2) で得られた化合物 (609 mg)、炭酸セシウム (1.15 g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (1.08 g) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.50 - 1.73 (m, 2 H) 2.07 - 2.24 (m, 2 H) 2.49 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.11 - 3.32 (m, 2 H) 3.51 - 3.73 (m, 1 H) 4.54 - 4.71 (m, 2 H) 7.71 - 7.82 (m, 1 H) 8.20 (s, 3 H) 8.42 (s, 1 H).  
MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H]<sup>+</sup>, 445[M+Na]<sup>+</sup>.

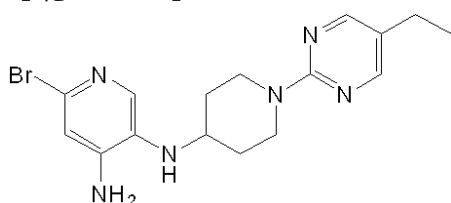
MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H]<sup>-</sup>.

20

(6) 6 - ブロモ - N<sup>3</sup> - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] ピリジン - 3 , 4 - ジアミン

【 0 2 9 0 】

【 化 1 7 6 】



30

参考例 18 (5) で得られた化合物 (1.08 g) の酢酸 (8.51 ml) 溶液へ、鉄粉 (712 mg) を加え、100 にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (696 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.32 - 1.54 (m, 2 H) 1.99 - 2.16 (m, 2 H) 2.47 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.00 - 3.17 (m, 2 H) 3.29 - 3.48 (m, 1 H) 4.05 - 4.18 (m, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.18 (s, 2 H).

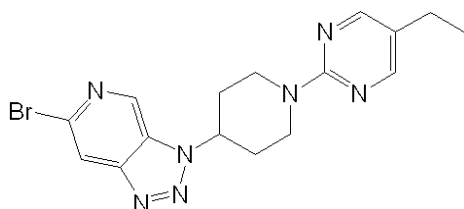
MS ESI/APCI Dual posi: 377[M+H]<sup>+</sup>.

40

(7) 6 - ブロモ - 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【 0 2 9 1 】

## 【化 1 7 7】



参考例 18 (6) で得られた化合物 (50 mg) のトリフルオロ酢酸 (1.33 ml) 溶液へ、亜硝酸ナトリウム (13.7 mg) / 水 (0.133 ml) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、表題化合物 (34 mg) を淡黄色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.23 - 2.45 (m, 4 H) 2.51 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 4.92 - 5.19 (m, 3 H) 8.17 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.93 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 388[M+H]<sup>+</sup>, 410[M+Na]<sup>+</sup>.

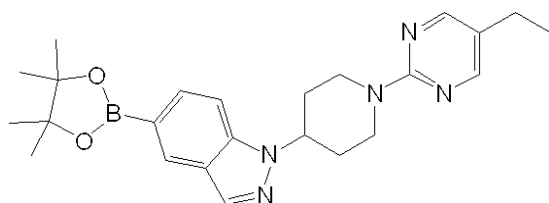
## 参考例 19

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール

20

## 【 0 2 9 2 】

## 【化 1 7 8】



参考例 3 で得られた化合物 (960 mg) の 1 , 4 - ジオキサン (25 ml) 溶液へ、ビス (ピナコラト) ジボロン (819 mg)、[ 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 (101 mg)、酢酸カリウム (974 mg) を加え、加熱還流下にて 5 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15 ~ 70 : 30) にて精製し、得られた固体をイソプロピルエーテルに懸濁した後、攪拌を行った。固体を濾取し、表題化合物 (662 mg) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.37 (s, 12 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.49 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 2 H) 4.63 - 4.78 (m, 1 H) 4.87 - 5.00 (m, 2 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H) 8.25 - 8.29 (m, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 434[M+H]<sup>+</sup>.

## 参考例 20

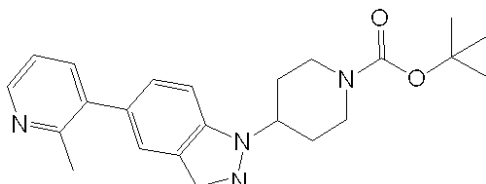
5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インダゾール

( 1 ) tert - ブチル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

## 【 0 2 9 3 】

## 【化 179】



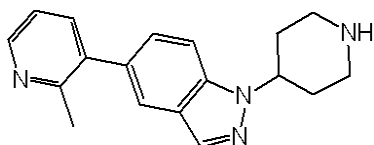
参考例 1 (2) で得られた化合物 (2.0 g) と 2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (1.7 g) を用いて参考例 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 2.01 - 2.14 (m, 2 H) 2.18 - 2.37 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.88 - 3.08 (m, 2 H) 4.22 - 4.47 (m, 2 H) 4.54 - 4.67 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.34 (dd,  $J=8.7, 1.6$  Hz, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.56 (dd,  $J=7.6, 1.9$  Hz, 1 H) 7.65 - 7.68 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.52 (dd,  $J=4.9, 1.9$  Hz, 1 H).

(2) 5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール

## 【0294】

## 【化 180】



参考例 20 (1) で得られた化合物 (1.9 g) のメタノール (16 ml) 懸濁液へ、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (32 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液へ酢酸エチル (200 ml) を加えて氷浴下で冷却した。生じた結晶をろ取、乾燥後、これを 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、クロロホルムを用いて加熱溶解させ、2 層を分離後、水層からクロロホルムでさらに抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して表題化合物 (2.2 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 2.16 - 2.33 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.86 (td,  $J=12.6, 2.7$  Hz, 2 H) 3.26 - 3.38 (m, 2 H) 4.49 - 4.64 (m, 1 H) 7.20 (dd,  $J=7.6, 5.0$  Hz, 1 H) 7.33 (dd,  $J=8.7, 1.7$  Hz, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.52 (dd,  $J=4.8, 1.7$  Hz, 1 H).

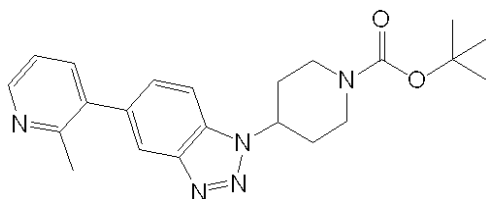
参考例 21

5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾトリアゾール

(1) tert - ブチル 4 - [5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【0295】

## 【化 181】



参考例 8 で得られた化合物 (2.0 g) と 2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (1.7 g) を用いて参考例 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (1.7 g) を得た。

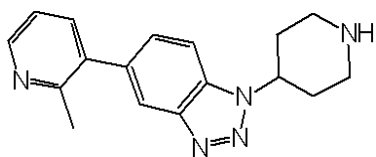
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 (s, 9 H) 2.16 - 2.28 (m, 2 H) 2.30 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 2.95 - 3.16 (m, 2 H) 4.26 - 4.45 (m, 2 H) 4.82 - 4.9

5 (m, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.46 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.5, 0.8 Hz, 1 H) 7.99 - 8.04 (m, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H).

(2) 5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾトリアゾール

【0296】

【化182】



10

参考例 21 (1) で得られた化合物 (1.6 g) を用いて参考例 20 (2) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (1.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.17 - 2.28 (m, 2 H) 2.30 - 2.46 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.90 (td, J=12.3, 2.7 Hz, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 4.79 - 4.92 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.6, 0.9 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=1.5, 0.9 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H).

参考例 22

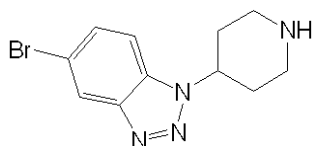
2, 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - {1 - [(プロパン - 2 - イルオキシ) カルボニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) 安息香酸

20

(1) 5 - ブロモ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾトリアゾール

【0297】

【化183】



参考例 8 で得られた化合物 (5.00 g) のメタノール (43.7 ml) 懸濁液へ、4 M塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (85.0 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

30

酢酸エチル (130 ml) を加えて一晩攪拌し、生じた沈殿物をろ取して目的物の塩酸塩 (4.80 g) を得た。得られた粉末に 1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム - ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (3.29 g) を淡赤色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 2.23 - 2.40 (m, 2 H) 2.80 - 2.94 (m, 2 H) 3.28 - 3.40 (m, 2 H) 4.71 - 4.84 (m, 1 H) 7.45 - 7.61 (m, 2 H) 8.21 - 8.25 (m, 1 H).

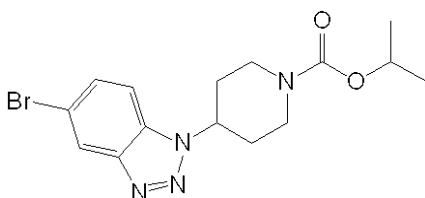
MS ESI/APCI Dual posi: 281[M+H]<sup>+</sup>.

(2) プロパン - 2 - イル 4 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

40

【0298】

【化184】



参考例 22 (1) で得られた化合物 (2.00 g) のクロロホルム (70 ml) 溶液へ

50

、トリエチルアミン ( 1 . 9 8 m l )、クロロギ酸イソプロピル ( 1 . 2 2 m l ) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 0 ~ 7 : 3 ) にて精製し、表題化合物 ( 2 . 8 0 m g ) を淡赤色固体として得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.24 - 2.42 (m, 2 H) 2.98 - 3.15 (m, 2 H) 4.28 - 4.47 (m, 2 H) 4.74 - 4.89 (m, 1 H) 4.90 - 5.05 (m, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H).

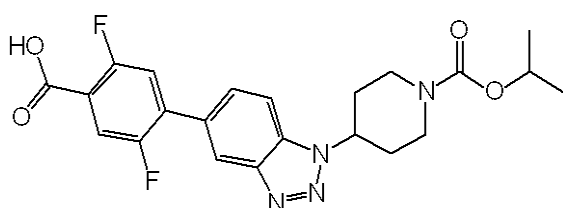
MS ESI/APCI Dual posi: 367[M+H]<sup>+</sup>.

10

( 3 ) 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル ) 安息香酸

【 0 2 9 9 】

【 化 1 8 5 】



20

参考例 2 2 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 . 4 0 g ) と参考例 E - 1 0 で得られた化合物 ( 1 . 1 6 g ) を用いて、参考例 1 7 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 3 7 m g ) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.23 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 2.00 - 2.25 (m, 4 H) 2.98 - 3.23 (m, 2 H) 4.08 - 4.26 (m, 2 H) 4.75 - 4.90 (m, 1 H) 5.13 - 5.28 (m, 1 H) 7.62 - 7.87 (m, 3 H) 8.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 443[M-H]<sup>-</sup>.

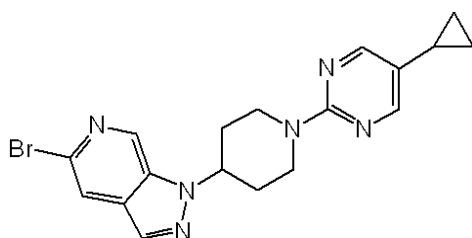
参考例 2 3 - A

5 - プロモ - 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

30

【 0 3 0 0 】

【 化 1 8 6 】



後掲した参考例 2 5 で得られた化合物 ( 2 . 5 g ) と参考例 G - 2 で合成した化合物 ( 2 . 2 g ) を用いて、後掲した実施例 8 - 1 ( 4 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 9 g ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.57 - 0.64 (m, 2 H) 0.88 - 0.96 (m, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.20 - 2.37 (m, 2 H) 3.07 - 3.21 (m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 4.88 - 4.99 (m, 2 H) 7.80 - 7.83 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 8.79 (t, J=0.9 Hz, 1 H).

参考例 2 3 - B

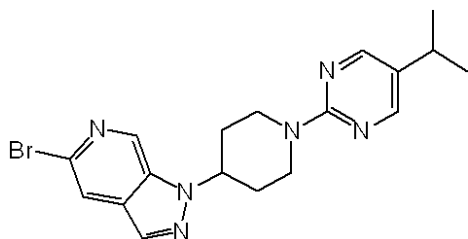
5 - プロモ - 1 - { 1 - [ 5 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

50

【 0 3 0 1 】



## 【化 1 8 7】



後掲した参考例 25 で得られた化合物 ( 2 . 0 g ) と参考例 G - 5 で合成した化合物 ( 2 . 2 g ) を用いて後掲した実施例 8 - 1 ( 4 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、  
表題化合物 ( 2 . 0 g ) を得た。

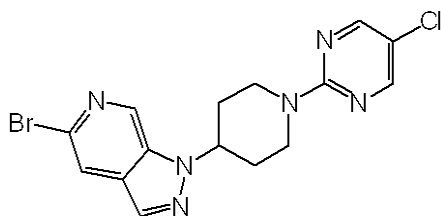
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.25 (d,  $J=7.0$  Hz, 6 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 2 H) 4.71 - 4.86 (m, 1 H) 4.90 - 5.02 (m, 2 H) 7.82 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.98 - 8.00 (m, 1 H) 8.22 - 8.26 (m, 2 H) 8.80 (t,  $J=1.0$  Hz, 1 H).

参考例 23 - C

5 - プロモ - 1 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 3 0 2 】

【化 1 8 8】



後掲した参考例 25 で得られた化合物 ( 2 . 0 g ) と 2 , 5 - ジクロロピリミジン ( 2 . 1 g ) を用いて、後掲した実施例 8 - 1 ( 4 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、  
表題化合物 ( 1 . 8 g ) を得た。

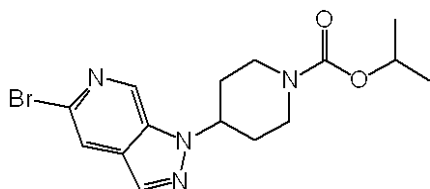
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.08 - 2.37 (m, 4 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 1 H) 4.87 - 4.98 (m, 2 H) 7.83 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H) 7.98 - 8.00 (m, 1 H) 8.26 (s, 2 H) 8.78 - 8.81 (m, 1 H).

参考例 23 - D

プロパン - 2 - イル 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 0 3 】

【化 1 8 9】



後掲する参考例 25 で得られた化合物 ( 7 . 9 1 g ) を用いて、参考例 22 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 . 9 6 g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 2.01 - 2.13 (m, 2 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.95 - 3.12 (m, 2 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 4.89 - 5.03 (m, 1 H) 7.83 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H).  
MS ESI/APCI Dual posi: 367[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 23 - E

1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3

10

20

30

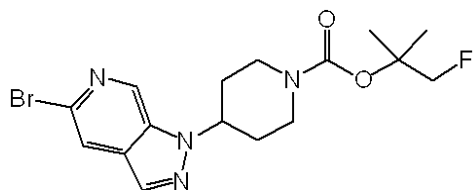
40

50

, 4 - c ]ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 0 4 】

【 化 1 9 0 】



後掲した参考例 2 5 で得られた化合物 ( 2 . 5 g ) のクロロホルム ( 5 0 m l ) 溶液へ、参考例 I - 2 で得られた化合物 ( 3 . 8 g )、トリエチルアミン ( 1 9 m l ) を順次加え、1 時間攪拌した。T L C で反応の終了を確認後、反応液をクロロホルムで希釈し、水洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム - 酢酸エチル ) で 2 回精製後、クロロホルム - ヘキサンで再結晶を行い、表題化合物 ( 1 . 3 g ) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 - 1.53 ( m, 6 H) 1.99 - 2.33 ( m, 4 H) 2.90 - 3.16 ( m, 2 H) 4.20 - 4.72 ( m, 5 H) 7.83 ( d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.98 - 8.03 ( m, 1 H) 8.75 - 8.78 ( m, 1 H).

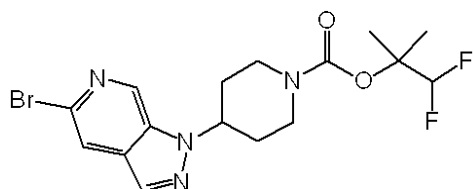
参考例 2 3 - F

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【 0 3 0 5 】

【 化 1 9 1 】



後掲した参考例 2 5 で得られた化合物 ( 2 . 5 g ) と参考例 I - 1 で得られた化合物 ( 2 . 7 g ) を用いて参考例 2 3 - E と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 . 1 g ) を得た。

30

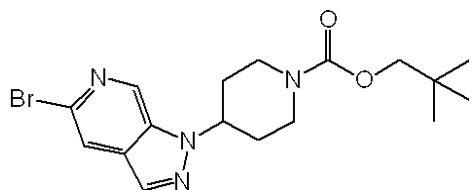
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 - 1.56 ( m, 6 H) 2.00 - 2.15 ( m, 2 H) 2.15 - 2.33 ( m, 2 H) 2.91 - 3.19 ( m, 2 H) 4.15 - 4.41 ( m, 2 H) 4.60 - 4.72 ( m, 1 H) 5.97 - 6.37 ( m, 1 H) 7.83 ( d,  $J=1.0$  Hz, 1 H) 8.00 - 8.02 ( m, 1 H) 8.77 ( t,  $J=1.0$  Hz, 1 H).

参考例 2 3 - G

2 , 2 - ジメチルプロピル 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 0 6 】

【 化 1 9 2 】



2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノール ( 2 . 2 6 g ) のテトラヒドロフラン ( 8 0 m l ) 溶液へ、トリホスゲン ( 2 . 6 7 g ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、トリエチルアミン ( 7 . 1 4 m l ) を加えた。氷冷下 2 0 分攪拌した後に後掲した参考例 2 5 で得られた化合物 ( 3 . 6 1 g ) を反応溶液の中へ加え、更に室温で 3 0 分間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽

40

50

和食塩水にて洗浄した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を2-プロパノール-ヘキサンから再結晶し、表題化合物(3.19g)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.97 (s, 9 H) 1.97 - 2.40 (m, 4 H) 2.95 - 3.21 (m, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 4.26 - 4.49 (m, 2 H) 4.57 - 4.79 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H).

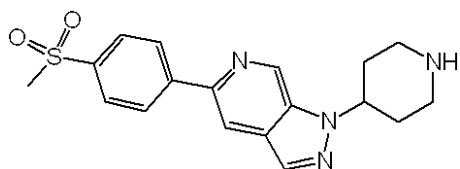
MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 24 - A

5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン

【0307】

【化193】



後掲した実施例 22 - 1 で得られた化合物(5.0g)を用いて参考例 20 (2) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(2.5g)を得た。

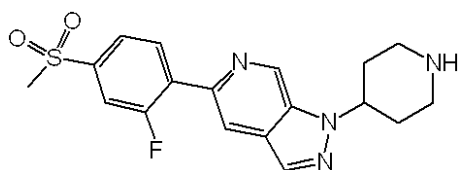
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.19 - 2.35 (m, 2 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.32 (s, 2 H) 4.63 - 4.76 (m, 1 H) 8.02 - 8.07 (m, 2 H) 8.11 - 8.15 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 6 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H).

参考例 24 - B

5 - [2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン

【0308】

【化194】



後掲した実施例 49 - 3 で得られた化合物(4.1g)を用いて参考例 20 (2) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(2.2g)を得た。

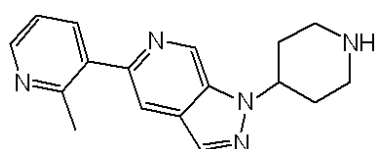
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.19 - 2.36 (m, 2 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.28 - 3.40 (m, 2 H) 4.63 - 4.77 (m, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.23 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.15 (t, J=1.0 Hz, 1 H).

参考例 24 - C

5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン

【0309】

【化195】



後掲した実施例 50 - 1 で得られた化合物(1.03g)を用いて、参考例 22 (1) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(0.71g)を淡黄色粉末として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.08 - 2.37 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 2.83 - 2.97 (m, 2 H) 3.28 - 3.42 (m, 2 H) 4.63 - 4.77 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.69 - 7.78 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.52 - 8.58 (m, 1 H) 9.08 - 9.16 (m, 1 H).

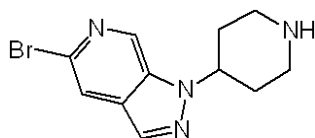
MS ESI/APCI Dual posi: 294[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 2 5

5 - ブロモ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0310】

【化196】



10

参考例 1 5 で得られた化合物 (15 g) を用いて参考例 2 0 (2) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (11 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.02 - 2.12 (m, 2 H) 2.13 - 2.21 (m, 1 H) 2.21 - 2.29 (m, 1 H) 2.86 (td, J=12.5, 2.7 Hz, 2 H) 3.27 - 3.36 (m, 2 H) 4.53 - 4.67 (m, 1 H) 7.82 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.80 (t, J=1.0 Hz, 1 H).

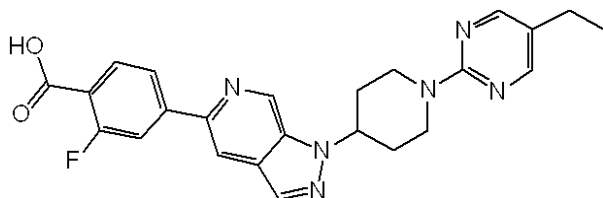
参考例 2 6 - A

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル } - 2 - フルオロ安息香酸

20

【0311】

【化197】



参考例 1 6 で得られた化合物 (200 mg) と参考例 E - 5 で得られた化合物 (206 mg) を用いて、参考例 1 7 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (146 mg) を黒色粉末として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.16 - 1.27 (m, 3 H) 2.12 - 2.57 (m, 6 H) 3.10 - 3.26 (m, 2 H) 4.77 - 5.04 (m, 3 H) 7.00 - 8.27 (m, 7 H) 9.12 (s, 1 H).

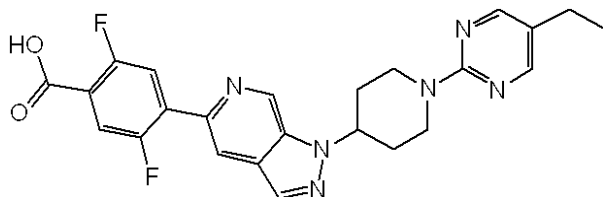
MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 2 6 - B

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル } - 2, 5 - ジフルオロ安息香酸

【0312】

【化198】



40

参考例 1 6 で得られた化合物 (100 mg) と参考例 E - 1 0 で得られた化合物 (78.0 mg) を用いて、参考例 1 7 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (78.8 mg) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.94 - 2.17 (m, 4 H) 2.41 - 2.55 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 2 H) 4.74 - 4.88 (m, 2 H) 5.18 - 5.33 (m, 1 H)

50

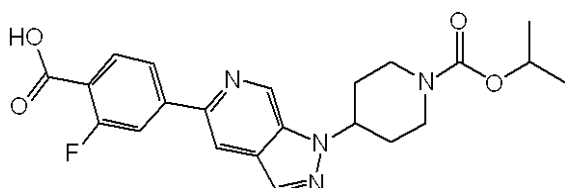
) 7.67 - 7.78 (m, 1 H) 7.86 - 7.97 (m, 1 H) 8.24 - 8.35 (m, 4 H) 9.45 (s, 1 H).  
MS ESI/APCI Dual nega: 463[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 26 - C

2 - フルオロ - 4 - ( 1 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) 安息香酸

【 0 3 1 3 】

【 化 1 9 9 】



10

参考例 23 - D で得られた化合物 ( 900 mg ) と参考例 E - 5 で得られた化合物 ( 978 mg ) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 540 mg ) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.23 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.84 - 2.15 (m, 4 H) 2.92 - 3.20 (m, 2 H) 4.04 - 4.28 (m, 2 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 5.00 - 5.24 (m, 1 H) 7.90 - 8.13 (m, 3 H) 8.31 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H).

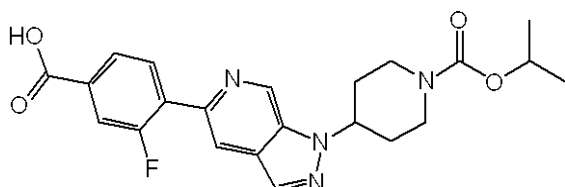
MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 26 - D

3 - フルオロ - 4 - ( 1 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) 安息香酸

【 0 3 1 4 】

【 化 2 0 0 】



20

参考例 23 - D で得られた化合物 ( 1.00 g ) と参考例 E - 2 で得られた化合物 ( 1.09 g ) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1.15 g ) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.23 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.85 - 2.18 (m, 4 H) 2.94 - 3.20 (m, 2 H) 4.06 - 4.28 (m, 2 H) 4.73 - 4.93 (m, 1 H) 4.99 - 5.27 (m, 1 H) 7.74 - 7.94 (m, 2 H) 8.10 - 8.21 (m, 1 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H).

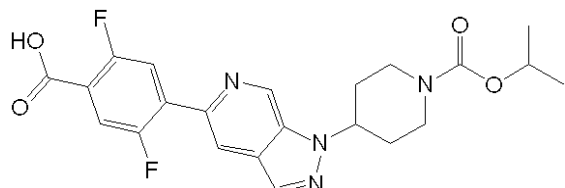
MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H]<sup>+</sup>.

参考例 26 - E

2, 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) 安息香酸

【 0 3 1 5 】

【 化 2 0 1 】



30

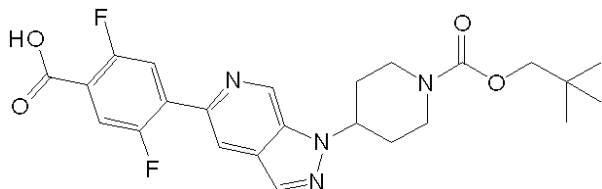
参考例 23 - D で得られた化合物 ( 1.2 g ) と参考例 E - 10 で得られた化合物 ( 0.95 g ) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 0.95 g ) を得た。

50

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 2.98 - 3.18 (m, 2 H) 4.29 - 4.55 (m, 2 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 4.94 - 5.03 (m, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 9.19 (s, 1 H).

参考例 26 - F

4 - ( 1 - { 1 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロポキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸  
【 0316 】  
【 化 202 】

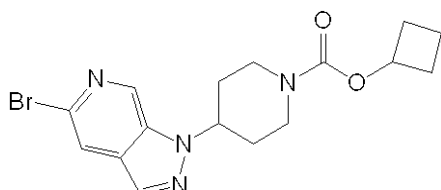


参考例 23 - G で得られた化合物 ( 1 . 6 g ) と参考例 E - 10 で得られた化合物 ( 1 . 2 g ) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 0 . 97 g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.98 (s, 9 H) 2.07 - 2.42 (m, 4 H) 3.02 - 3.24 (m, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 4.30 - 4.51 (m, 2 H) 4.72 - 4.87 (m, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 1 H) 7.95 - 8.04 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H) 9.17 (s, 1 H)

参考例 26 - G

4 - ( 1 - { 1 - [ ( シクロブチルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸  
( 1 ) シクロブチル 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート  
【 0317 】  
【 化 203 】



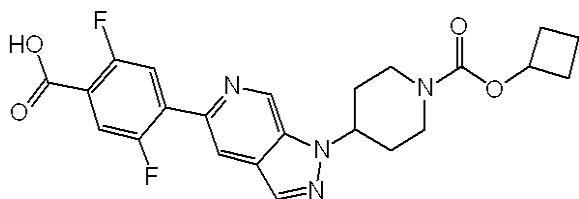
参考例 25 で得られた化合物 ( 2 . 00 g ) とシクロブタノール ( 1 . 03 g ) を用いて、参考例 23 - G と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 . 58 g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.53 - 1.86 (m, 2 H) 1.99 - 2.44 (m, 8 H) 2.95 - 3.15 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 2 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 7.81 - 7.85 (m, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 1 H) 8.75 - 8.79 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 379[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) 4 - ( 1 - { 1 - [ ( シクロブチルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸  
【 0318 】

## 【化204】



参考例 26-G(1) で得られた化合物 (1.50 g) と参考例 E-10 で得られた化合物 (1.20 g) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (1.11 g) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.46 - 1.82 (m, 2 H) 1.87 - 2.17 (m, 6 H) 2.19 - 2.37 (m, 2 H) 2.94 - 3.23 (m, 2 H) 4.07 - 4.24 (m, 2 H) 4.81 - 4.96 (m, 1 H) 5.05 - 5.22 (m, 1 H) 7.68 - 7.82 (m, 1 H) 7.87 - 8.01 (m, 1 H) 8.27 - 8.40 (m, 2 H) 9.42 (s, 1 H).

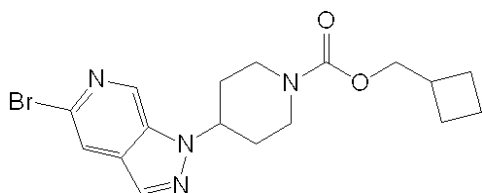
MS ESI/APCI Dual nega: 455[M-H]<sup>-</sup>.

## 参考例 26-H

4 - (1 - {1 - [(シクロブチルメトキシ)カルボニル]ピペリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 5 - イル) - 2,5 - ジフルオロ安息香酸 (1) シクロブチルメチル 4 - (5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【0319】

## 【化205】



参考例 25 で得られた化合物 (2.00 g) とシクロブタンメタノール (1.22 g) を用いて、参考例 23-G と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (2.54 g) を無色粉末として得た。

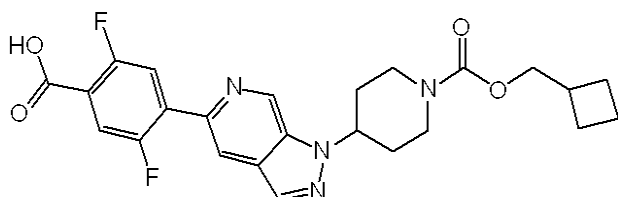
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.71 - 2.34 (m, 10 H) 2.56 - 2.74 (m, 1 H) 2.97 - 3.15 (m, 2 H) 4.10 (d,  $J=6.7$  Hz, 2 H) 4.26 - 4.48 (m, 2 H) 4.60 - 4.74 (m, 1 H) 7.79 - 7.85 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 393[M+H]<sup>+</sup>.

(2) 4 - (1 - {1 - [(シクロブチルメトキシ)カルボニル]ピペリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 5 - イル) - 2,5 - ジフルオロ安息香酸

## 【0320】

## 【化206】



参考例 26-H(1) で得られた化合物 (1.80 g) と参考例 E-10 で得られた化合物 (1.39 g) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (593 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.67 - 2.15 (m, 10 H) 2.52 - 2.69 (m, 2 H) 2.98 - 3.20 (m, 2 H) 4.03 (d,  $J=6.7$  Hz, 2 H) 4.10 - 4.24 (m, 2 H) 5.07 - 5.23 (m, 1 H) 7.76 (dd,  $J=11.0, 6.0$  Hz, 1 H) 7.94 (dd,  $J=11.0, 6.0$  Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8

.36 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H).

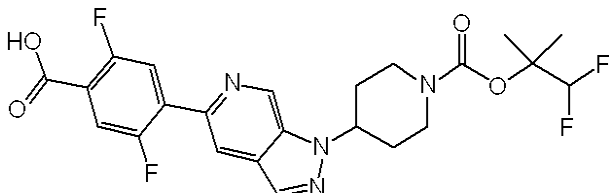
MS ESI/APCI Dual nega: 469[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 26 - I

4 - [ 1 - ( 1 - { [ ( 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) オキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸

【 0 3 2 1 】

【 化 2 0 7 】



10

参考例 23 - F で得られた化合物 ( 5 2 0 m g ) と参考例 E - 1 0 で得られた化合物 ( 3 7 7 m g ) を用いて、参考例 1 7 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 5 9 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.49 ( s, 6 H ) 1.89 - 2.15 ( m, 4 H ) 2.95 - 3.23 ( m, 2 H ) 4.02 - 4.22 ( m, 2 H ) 5.07 - 5.23 ( m, 1 H ) 6.07 - 6.52 ( m, 1 H ) 7.77 ( dd, J=11.0, 6.1 Hz, 1 H ) 7.94 ( dd, J=11.0, 6.1 Hz, 1 H ) 8.32 ( s, 1 H ) 8.36 ( s, 1 H ) 9.42 ( s, 1 H ).

20

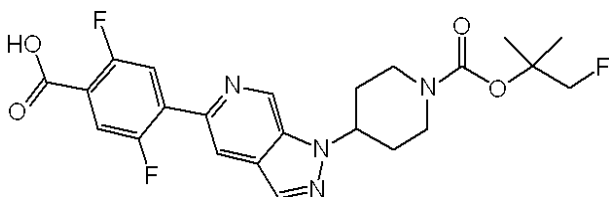
MS ESI/APCI Dual nega: 493[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 26 - J

2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 1 - ( 1 - { [ ( 1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) オキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ] 安息香酸

【 0 3 2 2 】

【 化 2 0 8 】



30

参考例 23 - E で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と参考例 E - 1 0 で得られた化合物 ( 3 7 9 m g ) を用いて、参考例 1 7 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 7 . 4 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.44 ( s, 3 H ) 1.44 ( s, 3 H ) 1.86 - 2.13 ( m, 4 H ) 3.06 ( d, J=1.0 Hz, 2 H ) 4.13 ( d, J=12.3 Hz, 2 H ) 4.54 ( d, J=1.0 Hz, 2 H ) 5.04 - 5.20 ( m, 1 H ) 7.58 ( dd, J=11.0, 6.3 Hz, 1 H ) 7.78 ( dd, J=11.0, 6.3 Hz, 1 H ) 8.25 ( s, 1 H ) 8.33 ( s, 1 H ) 9.39 ( s, 1 H ).

40

MS ESI/APCI Dual nega: 475[M-H]<sup>-</sup>.

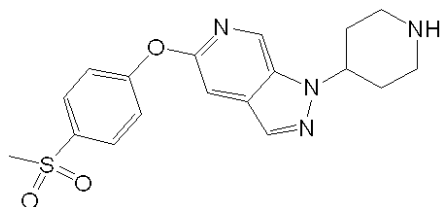
参考例 27

5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 3 2 3 】



## 【化 2 0 9】



後掲した実施例 6 1 - 1 で得られた化合物 ( 1 . 5 g ) を用いて、参考例 2 0 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 2 g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.05 - 2.32 (m, 4 H) 2.80 - 2.93 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.27 - 3.39 (m, 2 H) 4.55 - 4.70 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 2 H) 7.33 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 2 H) 8.05 - 8.07 (m, 1 H) 8.74 (t,  $J=1.0$  Hz, 1 H).

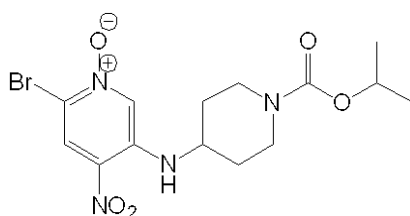
## 参考例 2 8

プロパン - 2 - イル 4 - ( 6 - プロモ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

( 1 ) プロパン - 2 - イル 4 - [ ( 6 - プロモ - 4 - ニトロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 0 3 2 4】

## 【化 2 1 0】



参考例 1 8 ( 4 ) で得られた化合物 ( 5 . 5 0 g ) とイソプロピル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 4 . 3 2 g ) を用いて、参考例 1 8 ( 5 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 . 4 9 g ) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.06 - 1.34 (m, 6 H) 1.43 - 1.65 (m, 2 H) 1.98 - 2.24 (m, 2 H) 2.96 - 3.16 (m, 2 H) 3.42 - 3.66 (m, 1 H) 3.94 - 4.28 (m, 2 H) 4.70 - 5.15 (m, 1 H) 7.74 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H).

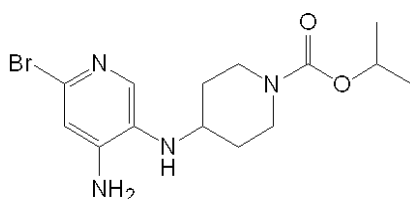
MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+Na] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 433[M+Cl] $^-$ .

( 2 ) プロパン - 2 - イル 4 - [ ( 4 - アミノ - 6 - プロモピリジン - 3 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 0 3 2 5】

## 【化 2 1 1】



参考例 2 8 ( 1 ) で得られた化合物 ( 9 . 4 9 g ) を用いて、参考例 1 8 ( 6 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 0 g ) を赤色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.06 - 1.53 (m, 8 H) 1.89 - 2.01 (m, 2 H) 2.93 (br-t,  $J=11.4$  Hz, 2 H) 3.31 (br. s., 1 H) 3.98 - 4.23 (m, 3 H) 4.91 (dt,  $J=12.2, 5.9$  Hz, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H).

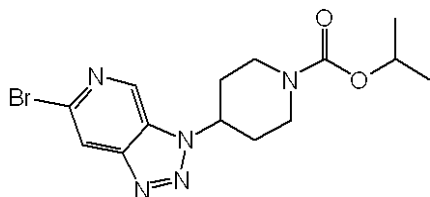
MS ESI/APCI Dual posi: 357[M+H] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 391[M+Cl]<sup>-</sup>.

(3) プロパン - 2 - イル 4 - ( 6 - ブロモ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 2 6 】

【 化 2 1 2 】



10

参考例 2 8 ( 2 ) で得られた化合物 ( 1 0 g ) を用いて、参考例 1 8 ( 7 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 . 6 5 g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.17 - 2.46 (m, 4 H) 3.10 (br. s., 2 H) 4.29 - 4.55 (m, 2 H) 4.89 - 5.07 (m, 2 H) 8.18 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 402[M+Cl]<sup>-</sup>.

参考例 2 9

tert - ブチル 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ]

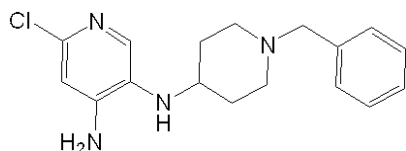
20

ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

( 1 ) N<sup>3</sup> - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - クロロピリジン - 3 , 4 - ジアミン

【 0 3 2 7 】

【 化 2 1 3 】



6 - クロロ - 3 , 4 - ピリジンジアミン ( 4 4 g ) の 1 , 2 - ジクロロエタン ( 3 0 6 ml ) 溶液へ、酢酸 ( 3 0 6 ml )、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン ( 6 9 . 5 g ) を加え、0 にて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 7 7 . 8 g ) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。クロロホルムにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 酢酸エチル ) にて精製し、得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、表題化合物 ( 4 1 g ) を無色粉末として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.46 - 1.55 (m, 2 H) 1.95 - 2.02 (m, 2 H) 2.09 - 2.16 (m, 2 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 3.09 - 3.18 (m, 1 H) 3.52 (s, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 5 H) 7.64 (s, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 317[M+H]<sup>+</sup>.

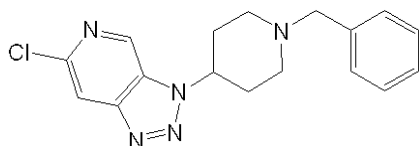
MS ESI/APCI Dual nega: 315[M-H]<sup>-</sup>.

( 2 ) 3 - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ]

トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【 0 3 2 8 】

【 化 2 1 4 】



50

参考例 29 (1) で得られた化合物 (40 g) を用いて、参考例 18 (7) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (32.5 g) を黄色粉末として得た。

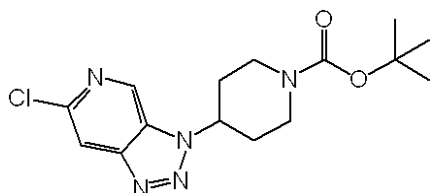
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.18 - 2.25 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.43 - 2.53 (m, 2 H) 3.10 - 3.17 (m, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 4.79 - 4.86 (m, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 7.99 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 8.97 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H).

MS ESI posi: 328[M+H]<sup>+</sup>.

(3) tert-ブチル 4-(6-クロロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0329】

【化215】



参考例 29 (2) で得られた化合物 (15 g) のクロロホルム (153 ml) 溶液へ、1-クロロエチルクロロホルメート (8.50 g) を加え、60 °C にて1時間攪拌した。反応系を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (153 ml) を加え、60 °C にて1時間攪拌した。反応系を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルム (168 ml)、トリエチルアミン (6.13 g)、ジ-t-ブチル-ジカーボネート (13.2 g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応系を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、表題化合物 (10.7 g) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 (s, 9 H) 2.20 - 2.27 (m, 2 H) 2.28 - 2.38 (m, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 4.28 - 4.47 (m, 2 H) 4.91 - 4.99 (m, 1 H) 8.00 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H) 8.94 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H).

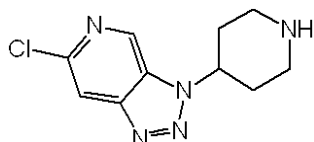
MS ESI posi: 338[M+H]<sup>+</sup>, 360[M+Na]<sup>+</sup>.

参考例 30

6-クロロ-3-(ピペリジン-4-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン

【0330】

【化216】



参考例 29 (2) で得られた化合物 (2.7 g) のクロロホルム (25 ml) 溶液へ、1-クロロエチルクロロホルメート (1.5 g) を加え、60 °C にて1時間攪拌した。反応系に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通して乾燥後、濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : ヘキサン = 0 : 1 ~ 2 : 3、メタノール : クロロホルム = 0 : 1 ~ 1 : 1) にて精製した。得られた生成物にメタノール (20 ml) を加え、60 °C にて1時間攪拌した。反応系を濃縮した後、残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層をフェーズセパレーターに通して乾燥後、濃縮して表題化合物 (1.2 g) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.03 - 2.16 (m, 4 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 2 H) 5.06 - 5.24 (m, 1 H) 8.27 (d,  $J=1.1$  Hz, 2 H) 9.38 (d,  $J=1.1$  Hz,

10

20

30

40

50

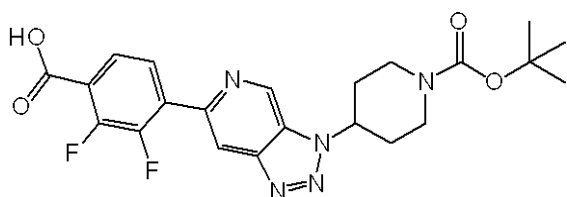
2 H).

参考例 3 1

4 - { 3 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸

【 0 3 3 1 】

【 化 2 1 7 】



参考例 2 9 で得られた化合物 ( 3 . 0 0 g )、4 - ( ジヒドロキシボラニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸 ( 2 . 6 9 g )、テトラキス ( トリフェニスホスフィン ) パラジウム ( 5 1 3 m g )、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 8 m l ) のエタノール ( 9 0 m l ) 懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r S i x t y <sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 1 2 0 にて 3 0 分間攪拌した。冷却後反応液へ酢酸エチルを加え、2 M 水酸化カリウム水溶液にて逆抽出した。水層に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて析出した粉末をろ取し、表題化合物 ( 9 0 0 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.45 ( s, 9 H) 1.97 - 2.32 ( m, 4 H) 2.95 - 3.17 ( m, 3 H) 4.08 - 4.20 ( m, 2 H) 5.25 - 5.41 ( m, 1 H) 7.38 - 7.51 ( m, 1 H) 7.59 - 7.70 ( m, 1 H) 8.41 ( d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.60 ( d, J=1.2 Hz, 1 H).

MS ESI posi: 460[M+H]<sup>+</sup>.

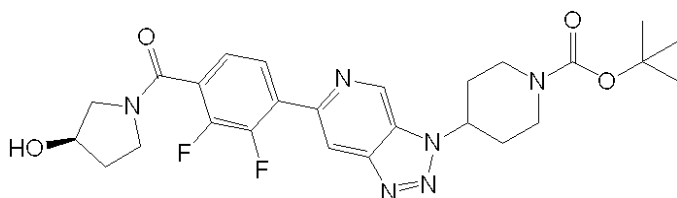
参考例 3 2 - A

{ 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] メタノン

( 1 ) tert - ブチル 4 - [ 6 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 3 2 】

【 化 2 1 8 】



参考例 3 1 で得られた化合物 ( 2 . 8 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 7 0 m l ) 溶液へ、3 - ヒドロキシピロリジン ( 7 9 8 m g )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 1 . 4 0 g )、N - エチル - N ' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 . 7 5 g ) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサン - クロロホルムで再結晶し、表題化合物 ( 2 . 3 9 g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 ( s, 9 H) 1.80 - 1.89 ( m, 1 H) 1.99 - 2.21 ( m, 2 H) 2.22 - 2.47 ( m, 4 H) 3.01 - 3.15 ( m, 2 H) 3.33 - 3.91 ( m, 4 H) 4.29 - 4.69 ( m, 3 H) 4.95 - 5.11 ( m, 1 H) 7.29 - 7.38 ( m, 1 H) 7.84 - 7.94 ( m, 1 H)

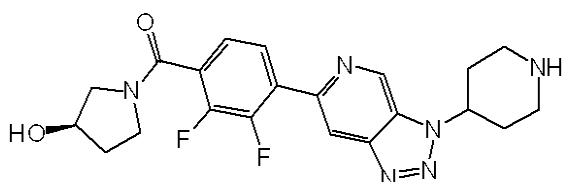
8.48 (q, J=1.2 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

MS ESI posi: 529[M+H]<sup>+</sup>.

(2) { 2, 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] フェニル } [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] メタノン

【 0 3 3 3 】

【 化 2 1 9 】



10

参考例 3 2 - A ( 1 ) で得られた化合物 ( 2 . 3 9 g ) を用いて、参考例 2 0 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 6 3 g ) を無色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.95 - 2.51 (m, 7 H) 2.86 - 3.00 (m, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 3.43 - 3.91 (m, 4 H) 4.44 - 4.68 (m, 1 H) 4.91 - 5.08 (m, 1 H) 7.33 (ddd, J=8.2, 6.1, 4.4 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, J=8.2, 6.1, 1.7 Hz, 1 H) 8.47 (q, J=1.2 Hz, 1 H) 9.30 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

参考例 3 2 - B

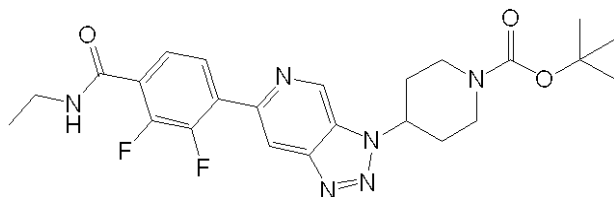
N - エチル - 2, 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] ベンズアミド

20

( 1 ) tert - ブチル 4 - { 6 - [ 4 - ( エチルカルバモイル ) - 2, 3 - ジフルオロフェニル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 3 4 】

【 化 2 2 0 】



30

参考例 3 1 で得られた化合物 ( 1 . 0 0 g ) と 7 0 % エチルアミン水溶液 ( 2 1 0 m g ) を用いて、参考例 3 2 - A ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 6 0 0 m g ) を無色粉末として得た。

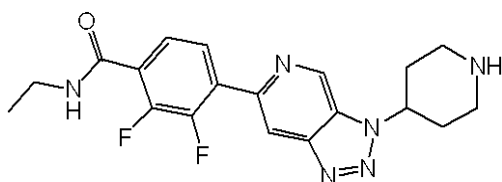
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.52 (s, 9 H) 2.22 - 2.47 (m, 4 H) 3.01 - 3.05 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.40 (br. s., 2 H) 4.95 - 5.09 (m, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

( 2 ) N - エチル - 2, 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] ベンズアミド

40

【 0 3 3 5 】

【 化 2 2 1 】



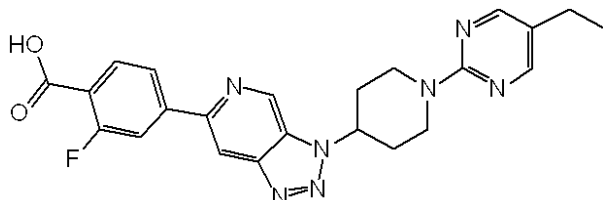
参考例 3 2 - B ( 1 ) で得られた化合物 ( 6 0 0 m g ) を用いて、参考例 2 0 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 8 4 m g ) を無色粉末として得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.30 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 2.20 - 2.50 (m, 4 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 4.90 - 5.08 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 7.87 - 8.04 (m, 2 H) 8.51 (t,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 9.30 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H).

参考例 33 - A

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロ安息香酸  
【 0 3 3 6 】  
【 化 2 2 2 】



10

参考例 18 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と参考例 E - 4 で得られた化合物 ( 1 0 3 m g ) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 4 . 1 m g ) を灰色粉末として得た。

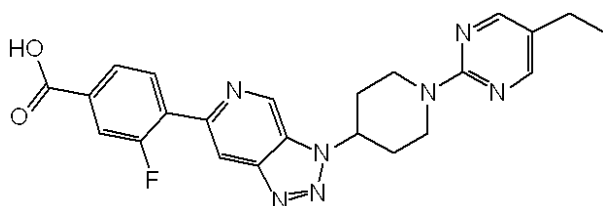
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.09 - 2.38 (m, 4 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 1 H) 4.77 - 4.89 (m, 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 7.67 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 7.89 (d,  $J=9.9$  Hz, 2 H) 8.32 (s, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 9.54 - 9.60 (m, 1 H).

20

MS ESI/APCI Dual nega: 446[M-H] $^-$ .

参考例 33 - B

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - フルオロ安息香酸  
【 0 3 3 7 】  
【 化 2 2 3 】



30

参考例 18 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と参考例 E - 2 で得られた化合物 ( 5 1 4 m g ) を用いて、参考例 14 - A と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 7 6 m g ) を薄紫色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.37 (m, 2 H) 2.47 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 4.80 - 4.87 (m, 2 H) 5.42 - 5.51 (m, 1 H) 7.80 - 7.84 (m, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 9.66 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H).

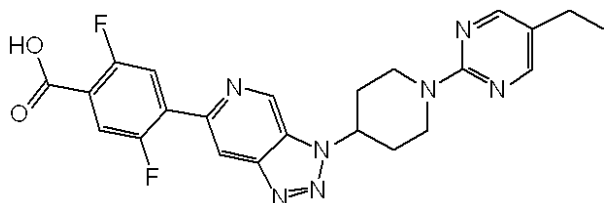
40

MS ESI posi: 448[M+H] $^+$ .

参考例 33 - C

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸  
【 0 3 3 8 】

## 【化 2 2 4】



参考例 18 で得られた化合物 (500 mg)、参考例 E - 10 で得られた化合物 (549 mg)、テラキス(トリフェニルスホフィン)パラジウム(74.5 mg)、2 M 炭酸セシウム水溶液(1.29 ml)のエタノール(12.9 ml)懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty<sup>TM</sup>(商品名))を用いて、マイクロウェーブ照射下 150 °C にて 30 分間撹拌した。冷却後、反応液へ 2 M 炭酸セシウム水溶液を加え、酢酸エチルで水層を洗浄した。水層に 1 M 塩酸を加えて酸性にし、クロロホルム-メタノール(10:1)混合溶液にて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣の粉末をヘキサン-酢酸エチル混合溶液で洗浄し、表題化合物(290 mg)を無色粉末として得た。

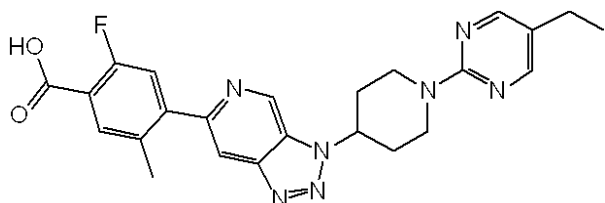
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.13 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 - 2.36 (m, 2 H) 2.47 (q, J=7.6 Hz, 4 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 4.80 - 4.86 (m, 2 H) 5.44 - 5.52 (m, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.66 - 9.68 (m, 1 H).

参考例 33 - D

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロ - 5 - メチル安息香酸

## 【 0 3 3 9 】

## 【化 2 2 5】



参考例 18 で得られた化合物 (0.5 g) と参考例 E - 17 で得られた化合物 (1.0 g) を用いて、参考例 17 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (0.42 g) を得た。

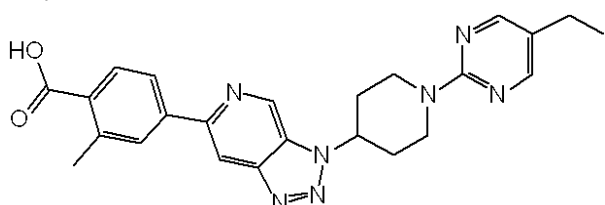
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.11 - 1.22 (m, 3 H) 2.10 - 2.52 (m, 9 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 4.70 - 4.93 (m, 2 H) 5.36 - 5.55 (m, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 1 H) 7.68 - 7.77 (m, 1 H) 8.20 - 8.27 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 9.52 - 9.64 (m, 1 H).

参考例 33 - E

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - メチル安息香酸

## 【 0 3 4 0 】

## 【化 2 2 6】



参考例 18 で得られた化合物 (500 mg) と参考例 E - 6 で得られた化合物 (506 mg) を用いて、参考例 33 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (334 mg) を薄茶色粉末として得た。

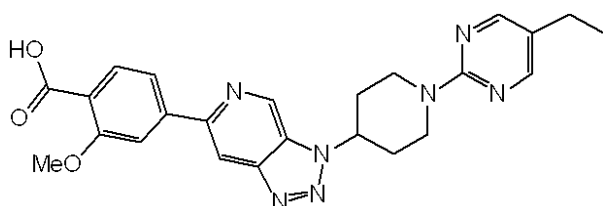
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.09 - 1.25 (m, 3 H) 2.08 - 2.38 (m, 4 H) 2.41 - 2.47 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 4.78 - 4.89 (m, 2 H) 5.44 (br. s., 1 H) 7.93 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 8.04 - 8.19 (m, 2 H) 8.32 (s, 2 H) 8.71 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 442[M-H] $^-$ .

参考例 33 - F

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - メトキシ安息香酸  
【 0 3 4 1 】  
【 化 2 2 7 】



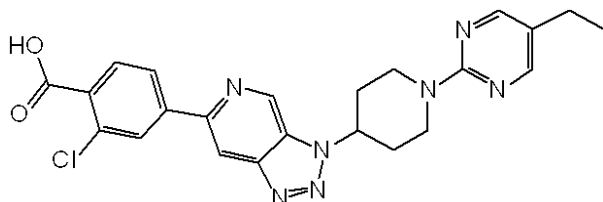
参考例 18 で得られた化合物 (568 mg) 、参考例 E - 18 で得られた化合物 (610 mg) を用いて、参考例 33 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (350 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.24 (t,  $J=7.8$  Hz, 3 H) 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 4.22 (s, 3 H) 4.98 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.31 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H).

MS ESI posi: 460[M+H] $^+$ .

参考例 33 - G

2 - クロロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸  
【 0 3 4 2 】  
【 化 2 2 8 】



参考例 18 で得られた化合物 (500 mg) のエタノール (1.3 ml) 溶液へ、4 - カルボキシ - 3 - クロロフェニルボロン酸 (387 mg) 、テトラキス (トリフェニスホスフィン) パラジウム (74.0 mg) 、2 M 炭酸セシウム水溶液 (0.13 ml) を加え、80 にて 4.5 時間攪拌した。冷却後反応液へ 2 M 水酸化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、2 M 水酸化カリウム水溶液にて逆抽出した。水層に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて析出した粉末をろ取し、表題化合物 (433 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.25 - 2.38 (m, 2 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 4.78 - 4.89 (m, 2 H) 5.34 - 5.50 (m, 1 H) 7.49 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.04 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 9.56 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] $^+$ .



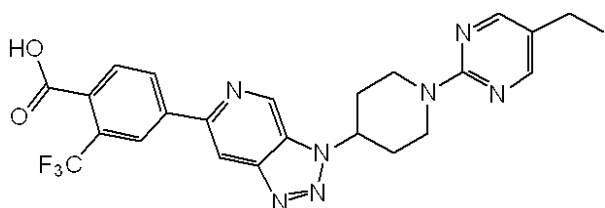
MS ESI/APCI Dual nega: 462[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 33 - H

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸

【 0 3 4 3 】

【 化 2 2 9 】



10

参考例 18 で得られた化合物 ( 4 0 0 m g ) と 4 - カルボキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルボロン酸 ( 3 6 1 m g ) を用いて、参考例 33 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 1 6 m g ) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.11 - 1.21 ( m, 3 H) 2.07 - 2.38 ( m, 4 H) 2.41 - 2.46 ( m, 2 H) 3.17 - 3.23 ( m, 4 H) 4.77 - 4.89 ( m, 2 H) 5.39 - 5.54 ( m, 1 H) 7.96 ( d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.32 ( s, 2 H) 8.58 ( d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.65 ( s, 1 H) 8.91 ( s, 1 H) 9.64 ( s, 1 H).

20

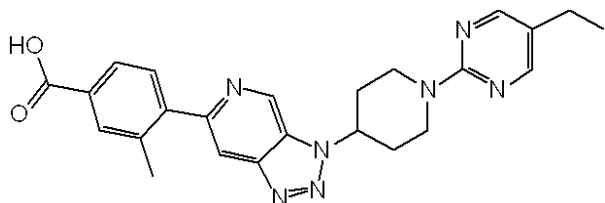
MS ESI/APCI Dual nega: 496[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 33 - I

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - メチル安息香酸

【 0 3 4 4 】

【 化 2 3 0 】



30

参考例 18 で得られた化合物 ( 4 0 0 m g ) と参考例 E - 4 で得られた化合物 ( 4 0 5 m g ) を用いて、参考例 33 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 7 2 m g ) を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.16 ( t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.08 - 2.34 ( m, 4 H) 2.37 ( s, 3 H) 2.41 - 2.47 ( m, 2 H) 3.17 - 3.28 ( m, 2 H) 4.78 - 4.90 ( m, 2 H) 5.37 - 5.52 ( m, 1 H) 7.47 ( d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.77 - 7.90 ( m, 2 H) 8.17 ( s, 1 H) 8.32 ( s, 2 H) 9.58 ( s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 442[M-H]<sup>-</sup>.

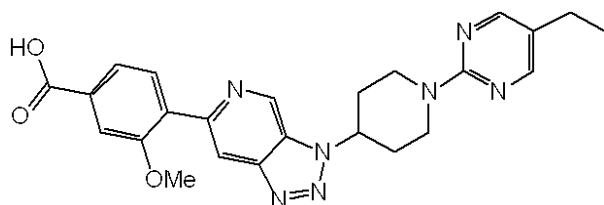
40

参考例 33 - J

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - メトキシ安息香酸

【 0 3 4 5 】

## 【化 2 3 1】



参考例 18 で得られた化合物 ( 4 4 7 m g )、参考例 E - 19 で得られた化合物 ( 4 8 0 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 6 0 m g ) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.12 - 2.21 (m, 2 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.47 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.80 - 4.86 (m, 2 H) 5.41 - 5.48 (m, 1 H) 7.67 - 7.70 (m, 2 H) 7.97 - 8.00 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.53 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 9.58 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H).

MS ESI posi: 460[M+H] $^+$ .

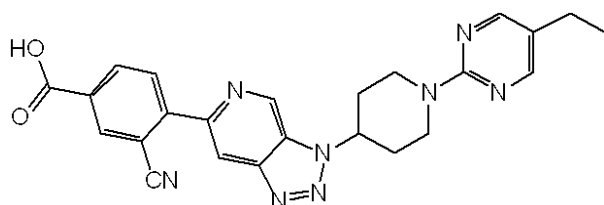
参考例 3 3 - K

3 - シアノ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸

## 【 0 3 4 6 】

## 【化 2 3 2】

20



参考例 18 で得られた化合物 ( 5 4 1 m g ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 3 . 9 m l ) 溶液に、参考例 E - 20 で得られた化合物 ( 6 0 0 m g )、テトラキス ( トリフェニスホスフィン ) パラジウム ( 8 0 . 3 m g )、フッ化セシウム ( 4 2 2 m g )、ヨウ化銅 ( 2 6 . 5 m g ) を加え、100 にて5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノール ( 9 . 6 0 m l )、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水、エタノールを加え、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を集め、1 M 塩酸で中和し、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、溶媒を減圧留去し、表題化合物 ( 4 8 4 m g ) を黄色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.24 (t,  $J=7.7$  Hz, 3 H) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q,  $J=7.7$  Hz, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 2 H) 4.97 - 5.07 (m, 2 H) 5.14 - 5.23 (m, 1 H) 8.09 - 8.30 (m, 5 H) 8.39 - 8.48 (m, 1 H) 9.30 - 9.37 (m, 1 H).

40

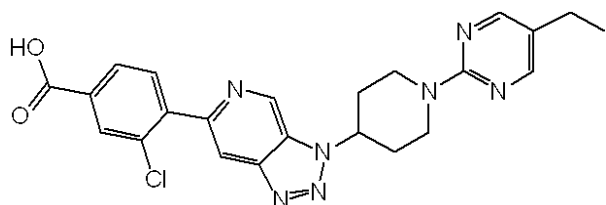
MS ESI posi: 455[M+H] $^+$ .

参考例 3 3 - L

3 - クロロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸

## 【 0 3 4 7 】

## 【化233】



参考例18で得られた化合物(500mg)と4-カルボキシ-2-クロロフェニルボロン酸(387mg)を用いて、参考例33-Gと同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(466mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.07 - 2.27 (m, 2 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 3.13 - 3.29 (m, 2 H) 4.77 - 4.93 (m, 2 H) 5.37 - 5.54 (m, 1 H) 7.59 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.89 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 3 H) 9.60 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] $^+$ .

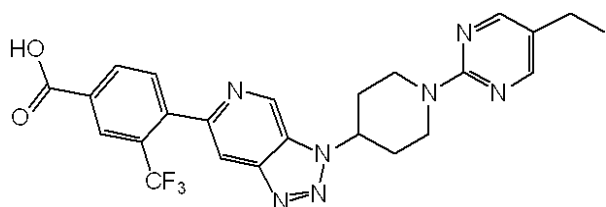
MS ESI/APCI Dual nega: 462[M-H] $^-$ .

参考例33-M

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸

## 【0348】

## 【化234】



参考例18で得られた化合物(500mg)と4-カルボキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(611mg)を用いて、参考例33-Cと同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(210mg)を黒色ガム状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.22 - 1.34 (m, 3 H) 2.31 - 2.59 (m, 6 H) 3.19 - 3.33 (m, 2 H) 4.96 - 5.09 (m, 2 H) 5.12 - 5.27 (m, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 8.25 - 8.32 (m, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 9.28 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H).

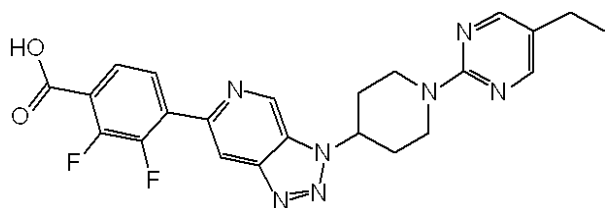
MS ESI posi: 498[M+H] $^+$ .

参考例33-N

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸

## 【0349】

## 【化235】



参考例18で得られた化合物(1.00g)と4-(ジヒドロキシボラニル)-2,3-ジフルオロ安息香酸(624mg)を用いて、参考例33-Cと同様の操作にて反応及

10

20

30

40

50

び精製を行い、表題化合物 ( 5 4 7 m g ) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$ , 3 H) 2.03 - 2.38 (m, 4 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 4.75 - 4.92 (m, 2 H) 5.37 - 5.55 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 9.62 (d,  $J=1.4$  Hz, 1 H).

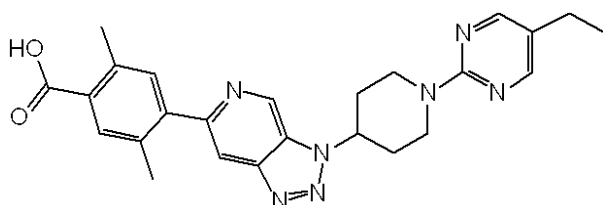
MS ESI posi: 465[M+H] $^+$ .

参考例 3 3 - O

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 5 - ジメチル安息香酸

【 0 3 5 0 】

【 化 2 3 6 】



参考例 1 8 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と参考例 E - 2 2 で得られた化合物 ( 5 3 4 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 7 4 m g ) を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.23 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.28 - 2.59 (m, 9 H) 2.67 (s, 3 H) 3.16 - 3.34 (m, 2 H) 4.94 - 5.27 (m, 3 H) 7.38 (s, 1 H) 7.95 - 8.12 (m, 2 H) 8.17 - 8.32 (m, 2 H) 9.26 (s, 1 H).

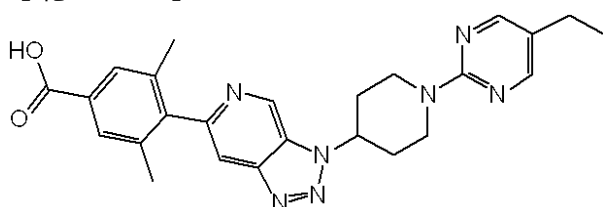
MS ESI nega: 456[M-H] $^-$ .

参考例 3 3 - P

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 , 5 - ジメチル安息香酸

【 0 3 5 1 】

【 化 2 3 7 】



参考例 1 8 で得られた化合物 ( 8 0 0 m g ) と参考例 E - 2 3 で得られた化合物 ( 7 6 1 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 8 5 m g ) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.17 - 1.27 (m, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 2.22 - 2.59 (m, 6 H) 3.14 - 3.33 (m, 2 H) 4.93 - 5.29 (m, 3 H) 7.82 - 7.95 (m, 3 H) 8.17 - 8.32 (m, 2 H) 9.25 - 9.33 (m, 1 H).

MS ESI posi: 458[M+H] $^+$ .

MS ESI nega: 456[M-H] $^-$ .

参考例 3 3 - Q

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 6 - ジメチル安息香酸

【 0 3 5 2 】

10

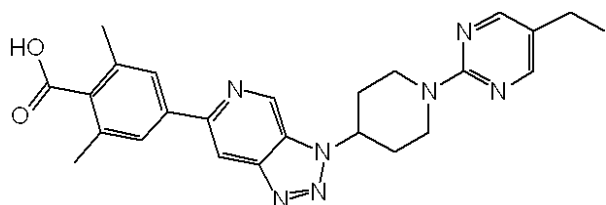
20

30

40

50

## 【化 2 3 8】



参考例 18 で得られた化合物 ( 8 0 0 m g ) と参考例 E - 2 4 で得られた化合物 ( 1 . 0 5 g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 8 5 m g ) を淡黄色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.07 - 2.54 (m, 12 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 4.75 - 4.90 (m, 2 H) 5.36 - 5.52 (m, 1 H) 7.90 (s, 2 H) 8.32 (s, 2 H) 8.61 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H).

MS ESI nega: 456[M-H] $^-$ .

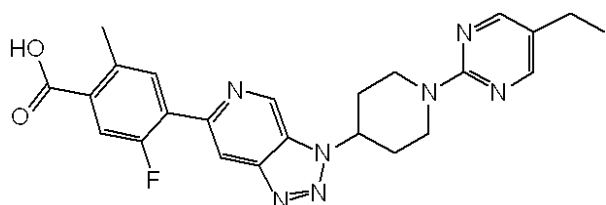
参考例 3 3 - R

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 5 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸

## 【 0 3 5 3】

## 【化 2 3 9】

20



参考例 18 で得られた化合物 ( 0 . 5 g ) と参考例 E - 2 5 で得られた化合物 ( 0 . 5 4 g ) を用いて、参考例 1 7 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 0 . 5 4 g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 2.09 - 2.49 (m, 6 H) 2.59 (s, 3 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 4.76 - 4.91 (m, 2 H) 5.37 - 5.54 (m, 1 H) 7.74 (d,  $J=11.8$  Hz, 1 H) 7.89 - 7.99 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 9.61 - 9.66 (m, 1 H).

30

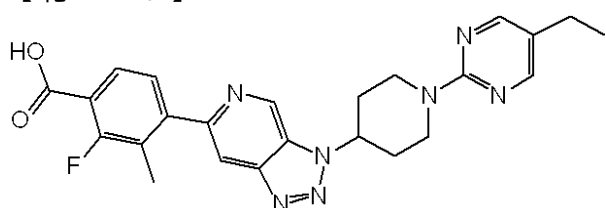
参考例 3 3 - S

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロ - 3 - メチル安息香酸

## 【 0 3 5 4】

## 【化 2 4 0】

40



参考例 18 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と参考例 E - 2 6 で得られた化合物 ( 5 4 1 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 0 0 m g ) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.7$  Hz, 3 H) 2.12 - 2.49 (m, 9 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.78 - 4.90 (m, 2 H) 5.40 - 5.54 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H)

50

) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 9.62 (s, 1 H).

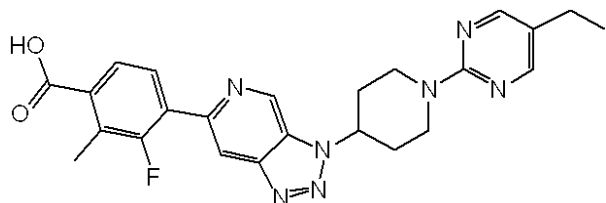
MS ESI nega: 460[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 3 3 - T

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸

【 0 3 5 5 】

【 化 2 4 1 】



10

参考例 1 8 で得られた化合物 ( 8 0 0 m g ) と参考例 E - 2 7 で得られた化合物 ( 9 8 1 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 9 7 m g ) を橙色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.16 ( t, J=7.4 Hz, 2 H) 2.12 - 2.21 ( m, 2 H) 2.29 - 2.36 ( m, 2 H) 2.44 - 2.51 ( m, 5 H) 3.17 - 3.26 ( m, 2 H) 4.79 - 4.86 ( m, 2 H) 5.41 - 5.49 ( m, 1 H) 7.53 - 7.59 ( m, 1 H) 7.73 - 7.79 ( m, 1 H) 8.32 ( s, 2 H) 8.38 ( s, 1 H) 9.58 - 9.62 ( m, 1 H).

20

MS ESI posi: 462[M+H]<sup>+</sup>.

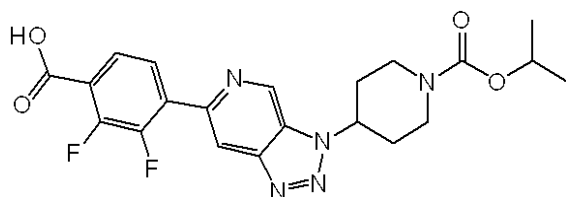
MS ESI nega: 460[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 3 4 - A

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( 3 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸

【 0 3 5 6 】

【 化 2 4 2 】



30

参考例 2 8 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と 4 - ( ジヒドロキシボラニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸 ( 6 4 4 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 5 9 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.24 ( d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.04 - 2.34 ( m, 4 H) 3.02 - 3.21 ( m, 2 H) 4.10 - 4.27 ( m, 2 H) 4.77 - 4.91 ( m, 1 H) 5.27 - 5.43 ( m, 1 H) 7.48 ( t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.61 - 7.71 ( m, 1 H) 8.41 ( s, 1 H) 9.61 ( s, 1 H).

40

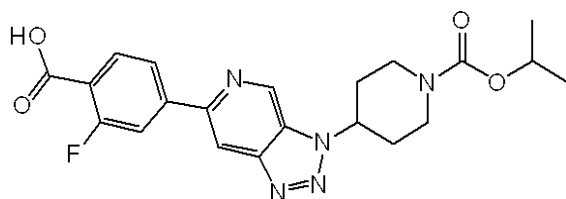
MS ESI nega: 444[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 3 4 - B

2 - フルオロ - 4 - ( 3 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸

【 0 3 5 7 】

## 【化 2 4 3】



参考例 2 8 で得られた化合物 ( 3 0 0 m g ) と参考例 E - 5 で得られた化合物 ( 2 2 5 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 6 3 m g ) を淡黄色粉末として得た。

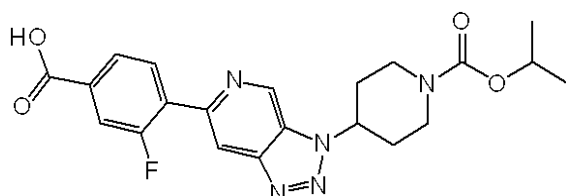
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.23 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 2.04 - 2.32 (m, 4 H) 3.01 - 3.22 (m, 2 H) 4.10 - 4.28 (m, 2 H) 4.77 - 4.89 (m, 1 H) 5.27 - 5.42 (m, 1 H) 7.95 - 8.21 (m, 3 H) 8.82 - 8.85 (m, 1 H) 9.58 - 9.62 (m, 1 H).

参考例 3 4 - C

3 - フルオロ - 4 - ( 3 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸

## 【 0 3 5 8 】

## 【化 2 4 4】



参考例 2 8 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と参考例 E - 2 で得られた化合物 ( 5 4 2 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 6 1 6 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.24 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H) 2.04 - 2.34 (m, 4 H) 3.02 - 3.20 (m, 2 H) 4.20 (m, 2 H) 4.77 - 4.90 (m, 1 H) 5.28 - 5.44 (m, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, 1 H) 7.92 (dd,  $J=8.0, 1.3$  Hz, 1 H) 8.14 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H).

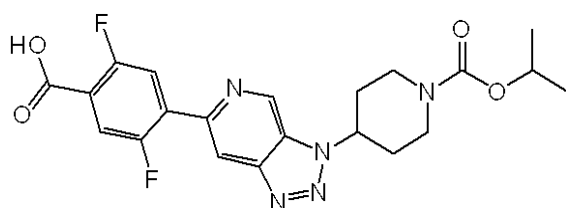
MS ESI nega: 426[M-H] $^-$ .

参考例 3 4 - D

2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 3 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸

## 【 0 3 5 9 】

## 【化 2 4 5】



参考例 2 8 で得られた化合物 ( 1 . 1 0 g ) と参考例 E - 1 0 で得られた化合物 ( 1 . 2 8 g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 5 2 m g ) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.23 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.97 - 3.19 (m, 2 H) 4.08 - 4.25 (m, 2 H) 4.76 - 4.89 (m, 1 H) 5.06 - 5.22 (m, 1 H)

10

20

30

40

50

) 7.77 (dd, J=11.7, 6.4 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=11.7, 6.4 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H).

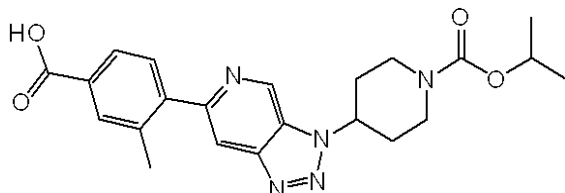
MS ESI nega: 443[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 3 4 - E

3 - メチル - 4 - ( 3 - { 1 - [ ( プロパン - 2 - イルオキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ) 安息香酸

【 0 3 6 0 】

【 化 2 4 6 】



10

参考例 2 8 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と参考例 E - 4 で得られた化合物 ( 5 3 4 m g ) を用いて、参考例 3 3 - C と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 8 5 m g ) を無色ガム状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.24 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.06 - 2.33 (m, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 3.02 - 3.20 (m, 2 H) 4.10 - 4.30 (m, 2 H) 4.78 - 4.89 (m, 1 H) 5.28 - 5.43 (m, 1 H) 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H).

20

MS ESI nega: 422[M-H]<sup>-</sup>.

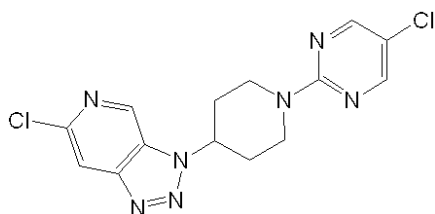
参考例 3 5 - A

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸

( 1 ) 6 - クロロ - 3 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【 0 3 6 1 】

【 化 2 4 7 】



30

参考例 3 0 で得られた化合物 ( 8 0 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 6 . 8 m l ) 溶液へ、2 , 5 - ジクロロピリミジン ( 6 0 2 m g ) 、炭酸セシウム ( 2 . 2 0 g ) を加え、7 0 にて 1 5 時間攪拌した。反応液へ水を加え、析出物をろ取、水、続いてヘキサンにて洗浄し、表題化合物 ( 1 . 0 0 g ) を薄黄色粉末として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.29 - 2.43 (m, 4 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 4.93 - 5.00 (m, 2 H) 5.08 (s, 1 H) 8.00 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.29 (s, 2 H) 8.94 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

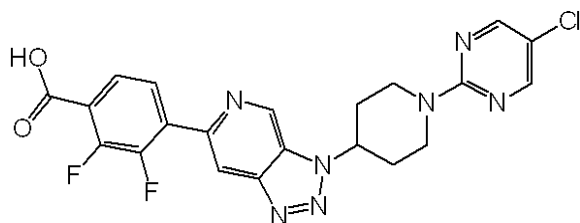
MS ESI posi: 350[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸

【 0 3 6 2 】



## 【化 2 4 8】



参考例 35 - A (1) で得られた化合物 (800 mg) と 4 - (ジヒドロキシボラニル) - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸 (923 mg) を用いて、参考例 31 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (200 mg) を薄黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 3.23 - 3.35 (m, 2 H) 4.76 - 4.84 (m, 2 H) 5.45 - 5.53 (m, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 9.65 (s, 1 H).

MS ESI posi: 472[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI nega: 470[M-H]<sup>-</sup>.

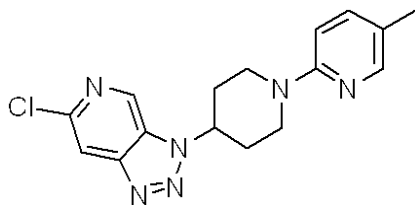
## 参考例 35 - B

2, 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸

(1) 6 - クロロ - 3 - [ 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン

## 【 0 3 6 3 】

## 【化 2 4 9】



参考例 30 で得られた化合物 (500 mg)、2 - プロモ - 5 - メチルピリジン (543 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (192 mg)、rac - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (392 mg)、ナトリウム tert - ブトキシド (303 mg) のジメトキシエタン溶液 (20 ml) をアルゴン雰囲気下、90 で 3 時間攪拌した。温度を室温まで下げた後、反応溶液をセライト (登録商標) 濾過し、濾液を濃縮した。得られた残差を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) で精製、さらに酢酸エチル - エタノール - ヘキサンから再結晶して、表題化合物 (380 mg) を無色粉末として得た。

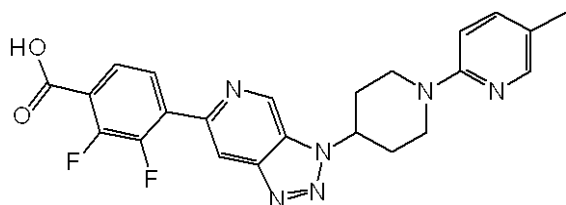
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 2.24 (s, 7 H) 3.02 - 3.24 (m, 2 H) 4.39 - 4.60 (m, 2 H) 4.94 - 5.19 (m, 1 H) 6.66 - 6.76 (m, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 8.90 - 8.96 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H]<sup>+</sup>, 351[M+Na]<sup>+</sup>.

(2) 2, 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸

## 【 0 3 6 4 】

## 【化 2 5 0】



参考例 3 5 - B ( 1 ) で得られた化合物 ( 3 3 0 m g ) を用いて、参考例 3 1 と同様の反応、精製を行い、表題化合物 ( 2 2 2 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 2.16 - 2.45 ( m, 7 H ) 3.27 - 3.75 ( m, 2 H ) 4.45 - 4.60 ( m, 2 H ) 5.43 - 5.63 ( m, 1 H ) 7.95 ( s, 5 H ) 8.54 ( s, 1 H ) 9.70 ( s, 1 H ).  
MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] $^+$ .

10

## 参考例 3 5 - C

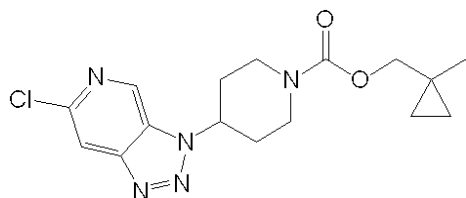
2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

( 1 ) ( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 3 6 5 】

## 【化 2 5 1】

20



参考例 3 0 で得られた化合物 ( 1 . 0 0 g ) と 1 - メチルシクロプロパンメタノール ( 7 2 5 m g ) を用いて、参考例 2 3 - G と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 8 9 0 m g ) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$  ) ppm 0.37 - 0.41 ( m, 2 H ) 0.50 - 0.54 ( m, 2 H ) 1.16 ( s, 3 H ) 2.23 - 2.31 ( m, 2 H ) 2.32 - 2.41 ( m, 2 H ) 3.05 - 3.26 ( m, 2 H ) 3.95 ( s, 2 H ) 4.36 - 4.49 ( m, 2 H ) 4.93 - 5.02 ( m, 1 H ) 8.01 ( d,  $J=0.8$  Hz, 1 H ) 8.94 ( d,  $J=0.8$  Hz, 1 H ).

30

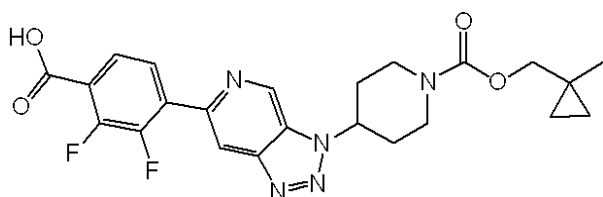
MS ESI posi: 350[M+H] $^+$ .

( 2 ) 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

## 【 0 3 6 6 】

## 【化 2 5 2】

40



参考例 3 5 - C ( 1 ) で得られた化合物 ( 4 5 0 m g ) と 4 - ( ジヒドロキシボラニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸 ( 3 9 1 m g ) を用いて、参考例 3 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 1 4 m g ) を薄黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 0.32 - 0.38 ( m, 2 H ) 0.47 - 0.53 ( m, 2 H ) 1.12 ( s, 3 H ) 2.09 - 2.21 ( m, 2 H ) 2.25 - 2.33 ( m, 2 H ) 3.04 - 3.26 ( m, 2 H ) 3.88 ( s,

50

2 H) 4.18 - 4.25 (m, 2 H) 5.33 - 5.42 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 8.38 - 8.43 (m, 1 H) 9.59 - 9.62 (m, 1 H).

MS ESI posi: 472[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI nega: 470[M-H]<sup>-</sup>.

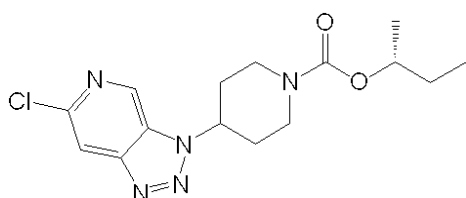
参考例 3 5 - D

4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 2 R ) - ブタン - 2 - イルオキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸

( 1 ) ( 2 R ) - ブタン - 2 - イル 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 6 7 】

【 化 2 5 3 】



参考例 3 0 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g ) と ( R ) - ( - ) - 2 - ブタノール ( 3 1 2 m g ) を用いて、参考例 2 3 - G と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 1 1 m g ) を淡黄色粉末として得た。

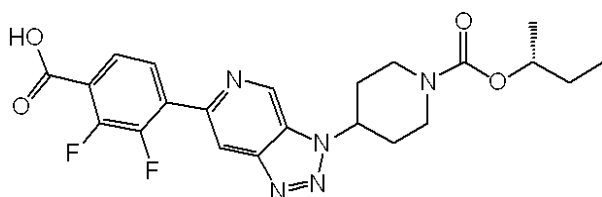
<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 0.94 ( t, J=7.5 Hz, 3 H ) 1.27 ( d, J=6.4 Hz, 3 H ) 1.55 - 1.72 ( m, 2 H ) 2.19 - 2.45 ( m, 4 H ) 3.02 - 3.21 ( m, 2 H ) 4.31 - 4.51 ( m, 2 H ) 4.75 - 5.03 ( m, 2 H ) 8.01 ( d, J=1.1 Hz, 1 H ) 8.94 ( d, J=1.1 Hz, 1 H ).

MS ESI/APCI Dual posi: 360[M+Na]<sup>+</sup>.

( 2 ) 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 2 R ) - ブタン - 2 - イルオキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸

【 0 3 6 8 】

【 化 2 5 4 】



参考例 3 5 - D ( 1 ) で得られた化合物 ( 7 1 1 m g ) と 4 - ( ジヒドロキシボラニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸 ( 6 3 7 m g ) を用いて、参考例 3 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 6 3 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 0.90 ( t, J=7.4 Hz, 3 H ) 1.20 ( d, J=6.2 Hz, 3 H ) 1.45 - 1.68 ( m, 2 H ) 2.00 - 2.36 ( m, 4 H ) 3.00 - 3.22 ( m, 2 H ) 4.10 - 4.26 ( m, 2 H ) 4.60 - 4.74 ( m, 1 H ) 5.26 - 5.45 ( m, 1 H ) 7.40 - 7.49 ( m, 1 H ) 7.60 - 7.68 ( m, 1 H ) 8.39 - 8.43 ( m, 1 H ) 9.60 ( d, J=1.2 Hz, 1 H ).

参考例 3 5 - E

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

( 1 ) ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 6 9 】

10

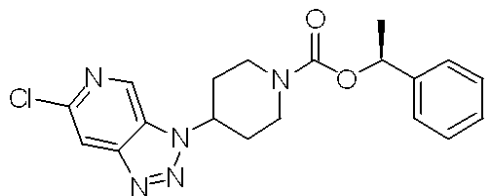
20

30

40

50

## 【化 2 5 5】



参考例 30 で得られた化合物 ( 1 . 0 g )、( 1 S ) - 1 - フェニルエタノール ( 1 . 5 g ) を用いて参考例 23 - G と同様の反応、精製を行い、表題化合物 ( 0 . 8 g ) を薄黄色粉末として得た。

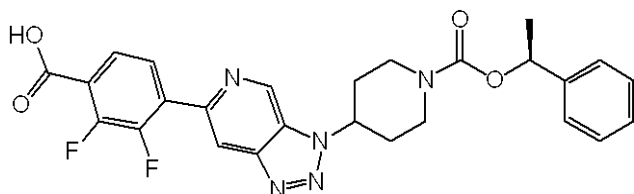
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.59 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H) 2.18 - 2.45 (m, 4 H) 3.02 - 3.25 (m, 2 H) 4.37 - 4.50 (m, 2 H) 4.89 - 5.05 (m, 1 H) 5.87 (q,  $J=6.5$  Hz, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 5 H) 8.00 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 408[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

## 【 0 3 7 0 】

## 【化 2 5 6】



参考例 35 - E ( 1 ) で得られた化合物 ( 4 0 0 m g ) と 4 - ( ジヒドロキシボラニル ) - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸 ( 3 3 8 m g ) を用いて、参考例 31 と同様の反応、精製を行い、表題化合物 ( 3 0 0 m g ) を薄黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.59 (d,  $J=6.2$  Hz, 3 H) 2.18 - 2.48 (m, 4 H) 3.03 - 3.28 (m, 2 H) 4.35 - 4.54 (m, 2 H) 4.93 - 5.14 (m, 1 H) 5.81 - 5.95 (m, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 7.66 - 7.98 (m, 2 H) 8.34 - 8.54 (m, 1 H) 9.18 - 9.35 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+H]<sup>+</sup>, 530[M+Na]<sup>+</sup>.

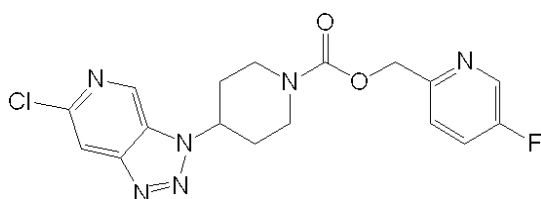
参考例 35 - F

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

( 1 ) ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 3 7 1 】

## 【化 2 5 7】



5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン ( 3 7 4 m g ) のクロロホルム ( 1 5 m l ) 溶液にクロロギ酸 4 - ニトロフェニル ( 5 9 4 m g ) とトリエチルアミン ( 8 1 9 μ l )

10

20

30

40

50

を加え、室温で3時間攪拌した。その中へ参考例30で得られた化合物(350mg)とトリエチルアミン(819 $\mu$ l)を加え、室温でさらに一晩攪拌した。反応液に1M水酸化カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を1M水酸化カリウム水溶液にて洗浄後、フェーズセパレーターを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=100:0~95:5)にて精製後、ヘキサンで粉末化し、表題化合物(530mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.18 - 2.47 (m, 4 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 4.34 - 4.52 (m, 2 H) 4.89 - 5.07 (m, 1 H) 5.24 - 5.30 (m, 2 H) 7.37 - 7.45 (m, 2 H) 8.01 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.94 (d, J=1.1 Hz, 1 H).

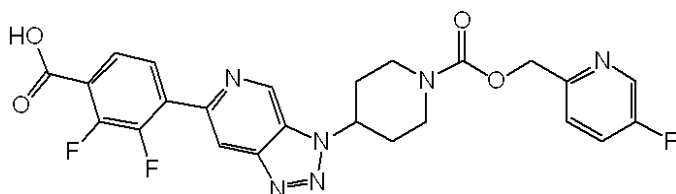
MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+Na] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 425[M+Cl] $^-$ .

(2) 2, 3 - ジフルオロ - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

【0372】

【化258】



参考例35-F(1)で得られた化合物(530mg)と4-(ジヒドロキシボラニル)-2,3-ジフルオロ安息香酸(411mg)を用いて、参考例31と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(96.8mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d $_6$ ) ppm 2.09 - 2.36 (m, 4 H) 3.22 - 3.41 (m, 2 H) 4.16 - 4.33 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 5.29 - 5.47 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H) 8.38 - 8.45 (m, 1 H) 8.54 - 8.60 (m, 1 H) 9.62 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

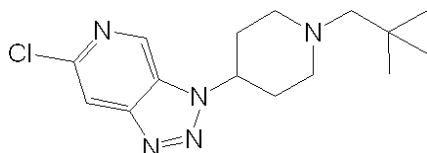
MS ESI/APCI Dual nega: 511[M-H] $^-$ .

参考例35-G

4 - { 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸 ( 1 ) 6 - クロロ - 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【0373】

【化259】



参考例30で得られた化合物(0.5g)、ピバルアルデヒド(0.94ml)、酢酸(0.5ml)のテトラヒドロフラン(2.5ml)-N,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)懸濁液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.2g)を室温に加えて、一晩攪拌後、60 $^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで2回抽出した。その後、有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1回目:展開溶媒 クロロホルム:メタノール=99:1~90:10、2回目:展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=99:5~75:25)

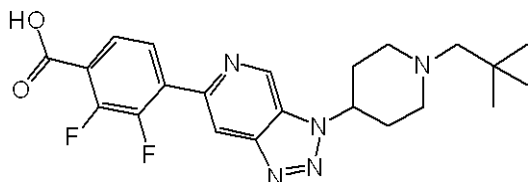
にて精製し、表題化合物 (0.5 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 0.92 (s, 9 H) 2.07 - 2.23 (m, 4 H) 2.35 - 2.63 (m, 4 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 7.99 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H) 8.97 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H).

(2) 4 - { 3 - [ 1 - ( 2, 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸

【0374】

【化260】



参考例 35 - G (1) で得られた化合物 (0.28 g) と 4 - (ジヒドロキシボラニル) - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸 (0.28 g) を用いて、参考例 31 と同様の操作にて反応及び精製を行い、粗表題化合物 (0.42 g) を得た。

MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 428[M-H] $^-$ .

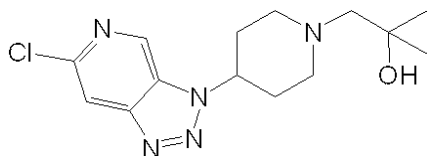
参考例 35 - H

2, 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸

(1) 1 - [ 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【0375】

【化261】



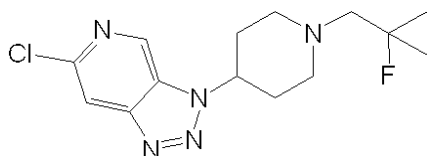
参考例 30 で得られた化合物 (0.5 g)、イソブチレンオキシド (0.29 ml) のメタノール (5 ml) 懸濁液を一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 ~ 25 : 75) にて精製し、表題化合物 (0.6 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.22 (s, 6 H) 2.14 - 2.29 (m, 2 H) 2.38 - 2.73 (m, 6 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 4.72 - 4.88 (m, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H) 8.92 - 8.99 (m, 1 H).

(2) 6 - クロロ - 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン

【0376】

【化262】



参考例 35 - H (1) で得られた化合物 (0.6 g) のクロロホルム (6 ml) 溶液に、ビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫酸トリフルオリド (0.3 ml) を加えて一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得

10

20

30

40

50

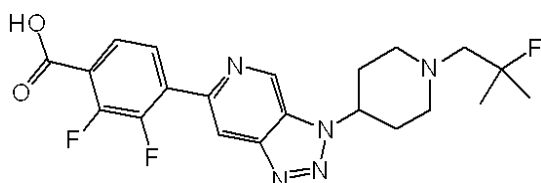
られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 99 : 5 ~ 75 : 25）にて精製し、表題化合物（0.4 g）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.36 - 1.47 (m, 6 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.43 - 2.53 (m, 4 H) 2.82 - 2.88 (m, 1 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 4.69 - 4.86 (m, 1 H) 7.99 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

(3) 2, 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } 安息香酸

【0377】

【化263】



参考例 35 - H (2) で得られた化合物（0.34 g）と 4 - (ジヒドロキシボラニル) - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸（0.33 g）を用いて、参考例 31 と同様の操作にて反応及び精製を行い、粗表題化合物（0.77 g）を得た。

MS ESI/APCI Dual posi: 434[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 432[M-H]<sup>-</sup>.

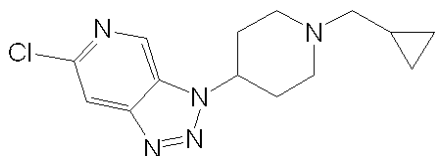
参考例 35 - I

4 - { 3 - [ 1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸

(1) 6 - クロロ - 3 - [ 1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン

【0378】

【化264】



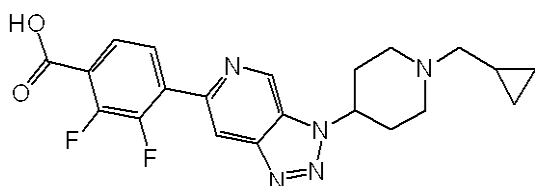
参考例 30 で得られた化合物（0.40 g）とシクロプロパンカルボアルデヒド（0.5 ml）を用いて、参考例 35 - G (1) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物（0.35 g）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.11 - 0.21 (m, 2 H) 0.52 - 0.64 (m, 2 H) 0.82 - 1.02 (m, 1 H) 2.14 - 2.63 (m, 8 H) 3.23 - 3.40 (m, 2 H) 4.78 - 4.92 (m, 1 H) 7.99 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.00 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

(2) 4 - { 3 - [ 1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸

【0379】

【化265】



参考例 35 - I (1) で得られた化合物（0.34 g）と 4 - (ジヒドロキシボラニル) - 2, 3 - ジフルオロ安息香酸（0.35 g）を用いて、参考例 31 と同様の操作にて反応及び精製を行い、粗表題化合物（0.31 g）を得た。

10

20

30

40

50

MS ESI/APCI Dual posi: 414[M+H]<sup>+</sup>.

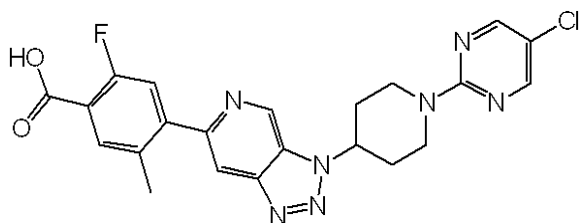
MS ESI/APCI Dual nega: 412[M-H]<sup>-</sup>.

参考例 35 - J

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロ - 5 - メチル安息香酸

【 0 3 8 0 】

【 化 2 6 6 】



10

参考例 35 - A ( 1 ) で得られた化合物 ( 4 0 0 m g ) と参考例 E - 1 7 で得られた化合物 ( 1 . 3 7 g ) を用いて、参考例 3 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 0 0 m g ) を茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.35 - 2.51 ( m, 7 H) 3.24 - 3.33 ( m, 2 H) 4.95 - 5.03 ( m, 2 H) 5.13 - 5.22 ( m, 1 H) 7.51 - 7.58 ( m, 1 H) 7.93 - 8.00 ( m, 1 H) 8.06 - 8.11 ( m, 1 H) 8.30 ( s, 2 H) 9.24 - 9.28 ( m, 1 H).

20

MS ESI posi: 468[M+H]<sup>+</sup>.

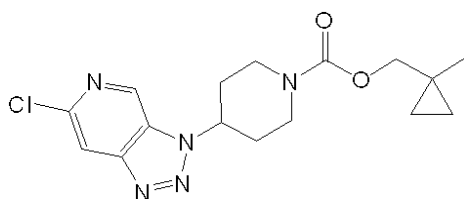
参考例 35 - K

2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

( 1 ) ( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル 4 - ( 6 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 8 1 】

【 化 2 6 7 】



30

1 - メチルシクロプロパンメタノール ( 3 2 7 μ l ) を脱水テトラヒドロフラン ( 1 7 m l ) に溶解し、トリホスゲン ( 3 5 0 m g ) を加えた。反応液を氷冷し、トリエチルアミン ( 9 3 6 μ l ) を加えた後、参考例 3 0 で得られた化合物 ( 4 0 0 m g ) を加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層をフェーズセパレーターに通した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ノルマルヘキサン : 酢酸エチル = 5 0 : 5 0 ~ 3 0 : 7 0 ) にて精製し、表題化合物 ( 4 7 6 m g ) を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.36 - 0.42 ( m, 2 H) 0.48 - 0.55 ( m, 2 H) 1.16 ( s, 3 H) 2.19 - 2.45 ( m, 4 H) 3.05 - 3.23 ( m, 2 H) 3.95 ( s, 2 H) 4.37 - 4.50 ( m, 2 H) 4.91 - 5.04 ( m, 1 H) 8.01 ( d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.94 ( d, J=1.2 Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 372[M+Na]<sup>+</sup>.

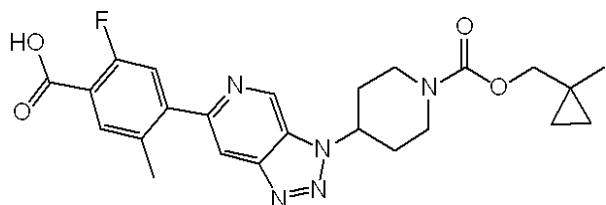
( 2 ) 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - [ 3 - ( 1 - { [ ( 1 - メチルシクロプロピル ) メトキシ ] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ] 安息香酸

【 0 3 8 2 】

50



## 【化268】



参考例35-K(1)で得られた化合物(500mg)、参考例E-17で得られた化合物(1.72g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(165mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(2.9ml)のエタノール(20ml)懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、マイクロウェーブ照射下160℃にて30分間撹拌した。冷却後反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層をフェーズセパレーターに通した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取HPLCで精製し、表題化合物(100mg)を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.35 - 0.44 (m, 2 H) 0.49 - 0.57 (m, 2 H) 1.18 (s, 3 H) 2.25 - 2.54 (m, 4 H) 2.39 (s, 3 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 4.38 - 4.55 (m, 2 H) 5.01 - 5.17 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.96 - 8.04 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 466[M-H]<sup>-</sup>.

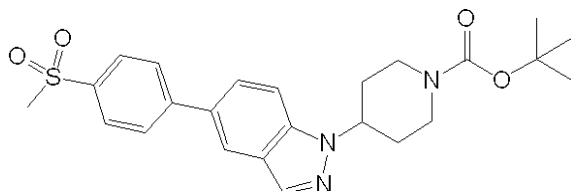
20

## 実施例1-1

tert-ブチル 4-{5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-インダゾル-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0383】

## 【化269】



参考例1(2)で得られた化合物(200mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液へ、4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸(128mg)、[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(43mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.8ml)を加え、マイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、マイクロウェーブ照射下110℃にて30分撹拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:4)にて精製後、ジエチルエーテル-ヘキサン混合溶液で粉末化し、表題化合物(136mg)を無色粉末として得た。

30

40

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM d) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.97 2.13 (m, 2 H) 2.15 2.38 (m, 2 H) 2.89 3.08 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.23 4.43 (m, 2 H) 4.51 4.70 (m, 1 H) 7.50 7.60 (m, 1 H) 7.61 7.68 (m, 1 H) 7.76 7.86 (m, 2 H) 7.95 8.02 (m, 2 H) 8.03 8.07 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+Na]<sup>+</sup>.

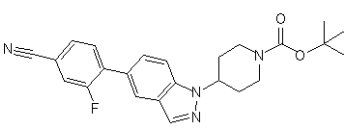
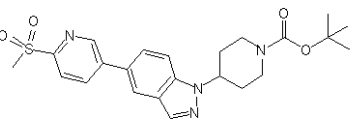
## 【0384】

以下の実施例1-2~1-3も、参考例1(2)で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて、実施例1-1に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表1-1に示す。

## 【0385】

50

【表 1 - 1】

実施例	構造	
1-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.97 - 2.11 (m, 2 H) 2.17 - 2.36 (m, 2 H) 2.88 - 3.08 (m, 2 H) 4.22 - 4.44 (m, 2 H) 4.52 - 4.67 (m, 1 H) 7.45 - 7.65 (m, 5 H) 7.91 - 7.95 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] <sup>-</sup> .
1-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.99 - 2.11 (m, 2 H) 2.18 - 2.37 (m, 2 H) 2.90 - 3.09 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 4.24 - 4.42 (m, 2 H) 4.54 - 4.70 (m, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (d, J=1.2 Hz, 2 H) 8.98 (t, J=1.6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] <sup>+</sup> , 479[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 491[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

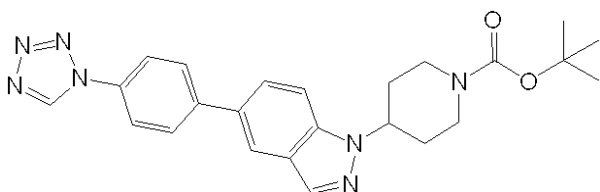
【0386】

実施例 2 - 1

tert-ブチル 4 - { 5 - [ 4 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - インダゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【0387】

【化 270】



20

参考例 2 で得られた化合物 ( 150 mg ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 5 ml ) 溶液へ、参考例 B - 2 で得られた化合物 ( 155 mg ) 、 [ 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 ( 14 . 3 mg ) 、 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 525  $\mu$ l ) を加え、100 にて 1 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 0 : 100 ) で精製し、表題化合物 ( 100 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.97 - 2.12 (m, 2 H) 2.17 - 2.37 (m, 2 H) 2.91 - 3.09 (m, 2 H) 4.35 (br. d, J=7.8 Hz, 2 H) 4.53 - 4.69 (m, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 4 H) 7.98 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H).

30

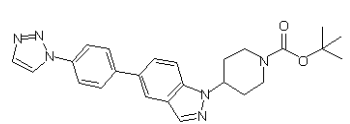
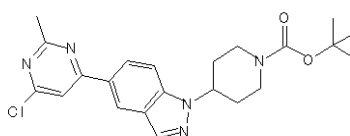
MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+Na]<sup>+</sup>.

【0388】

以下の実施例 2 - 2 ~ 2 - 3 も、参考例 2 で得られた化合物と参考例 C で得られた化合物又は、対応するハロゲン化合物を用いて、実施例 2 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 2 - 1 に示す。

【0389】

【表 2 - 1】

実施例	構造	
2-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.18 - 2.38 (m, 2 H) 2.89 - 3.11 (m, 2 H) 4.21 - 4.48 (m, 2 H) 4.53 - 4.70 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 4 H) 7.88 - 7.90 (m, 1 H) 7.96 - 7.99 (m, 1 H) 8.04 - 8.06 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+H] <sup>+</sup> .
2-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.98 - 2.10 (m, 2 H) 2.26 (dq, J=4.0, 12.2 Hz, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 2.92 - 3.06 (m, 2 H) 4.24 - 4.40 (m, 2 H) 4.53 - 4.67 (m, 1 H) 7.54 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 450[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 426[M-H] <sup>-</sup> .

10

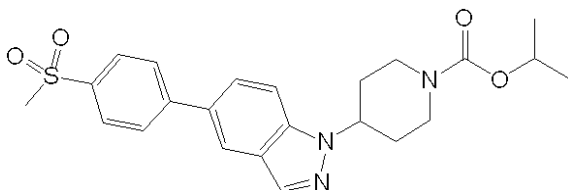
【0390】

実施例 3 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 H - インダゾール - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0391】

【化 271】



20

実施例 1 - 1 で得られた化合物 (239 mg) のメタノール (30 ml) 溶液へ 4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (10 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ 8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 0 : 1 ~ クロロホルム : メタノール = 9 : 1) にて精製し、5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (174 mg) を無色ガム状物質として得た。得られた 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (88 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液へ、トリエチルアミン (105  $\mu$ l)、クロロギ酸イソプロピル (47 mg) を加え室温にて 4 時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 4) にて精製後、ヘキサン - ジエチルエーテル混合液で粉末化し、表題化合物 (86 mg) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.27 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 2.02 - 2.09 (m, 2 H) 2.22 - 2.31 (m, 2 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.31 - 4.43 (m, 2 H) 4.58 - 4.64 (m, 1 H) 4.93 - 4.99 (m, 1 H) 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.78 - 7.82 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 - 8.03 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H).  
MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H]<sup>+</sup>.

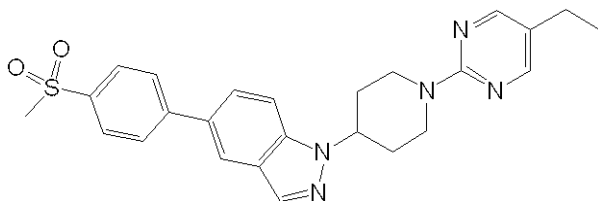
40

実施例 3 - 2

1 - [ 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 H - インダゾール

【0392】

## 【化 2 7 2】



実施例 3 - 1 で得られた 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール ( 7 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 m l ) 溶液へ、 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 4 3 m g ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 0 5 μ l ) を加え、 1 0 0 にて一晩攪拌した。 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 4 3 m g ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 0 5 μ l ) を追加し、 1 0 0 にて 6 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1 ) にて精製した。さらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : ヘキサン = 1 : 1 ~ 1 : 0 ) にて精製後、ジエチルエーテル - ヘキサン混合溶液で粉末化し、表題化合物 ( 6 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.10 - 2.16 (m, 2 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.49 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.11 - 3.17 (m, 2 H) 4.71 - 4.78 (m, 1 H) 4.95 - 4.99 (m, 2 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.63 - 7.65 (m, 1 H) 7.80 - 7.83 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 - 8.03 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H) .

MS ESI/APCI Dual posi: 462[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 3 9 3 】

以下の実施例 3 - 3 ~ 3 - 1 4 も、実施例 1 - 1 ~ 1 - 3、実施例 2 - 1、2 - 2 で得られた化合物と対応するハロゲン化合物を用いて、実施例 3 - 1、3 - 2 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 - 1 ~ 3 - 2 に示す。

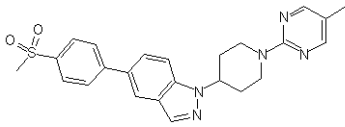
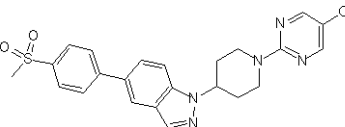
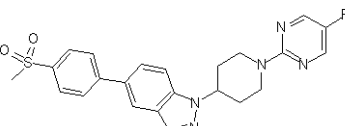
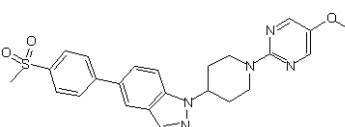
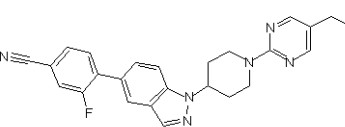
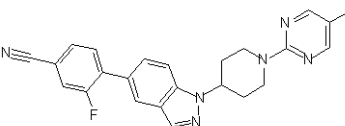
## 【 0 3 9 4 】

10

20

30

【表 3 - 1】

実施例	構造	
3-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.10 - 2.17 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 2 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.91 - 4.98 (m, 2 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.81 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.19 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 448[M+H] <sup>+</sup> .
3-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.96 - 2.09 (m, 4 H) 3.15 - 3.33 (m, 5 H) 4.71 - 4.82 (m, 2 H) 5.01 - 5.15 (m, 1 H) 7.82 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 8.00 (s, 4 H) 8.17 (s, 2 H) 8.46 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+H] <sup>+</sup> , 490[M+Na] <sup>+</sup> .
3-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.99 - 2.09 (m, 4 H) 3.15 - 3.31 (m, 5 H) 4.69 - 4.80 (m, 2 H) 4.99 - 5.13 (m, 1 H) 7.79 - 7.85 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 8.00 (s, 4 H) 8.17 (s, 2 H) 8.49 (d, J=0.5 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] <sup>+</sup> , 474[M+Na] <sup>+</sup> .
3-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.10 - 2.16 (m, 2 H) 2.29 - 2.38 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.11 - 3.17 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.69 - 4.76 (m, 1 H) 4.85 - 4.90 (m, 2 H) 7.58 - 7.61 (m, 1 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H) 7.80 - 7.83 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 - 8.04 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.13 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] <sup>+</sup> , 486[M+Na] <sup>+</sup> .
3-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.06 - 3.22 (m, 2 H) 4.65 - 4.81 (m, 1 H) 4.89 - 5.04 (m, 2 H) 7.46 - 7.64 (m, 5 H) 7.91 - 7.95 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] <sup>+</sup> .
3-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.24 - 2.42 (m, 2 H) 3.06 - 3.21 (m, 2 H) 4.67 - 4.80 (m, 1 H) 4.90 - 4.99 (m, 2 H) 7.45 - 7.65 (m, 5 H) 7.91 - 7.94 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.17 - 8.21 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 3 9 5 】

【表 3 - 2】

実施例	構造	
3-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.24 - 2.40 (m, 2 H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 4.68 - 4.81 (m, 1 H) 4.87 - 4.98 (m, 2 H) 7.45 - 7.65 (m, 5 H) 7.91 - 7.95 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.26 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 433[M+H] <sup>+</sup> .
3-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.08 - 2.19 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 2 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 4.67 - 4.80 (m, 1 H) 4.85 - 4.96 (m, 2 H) 7.45 - 7.65 (m, 5 H) 7.91 - 7.94 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.22 - 8.24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] <sup>+</sup> .
3-11		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 3.07 - 3.20 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.66 - 4.79 (m, 1 H) 4.82 - 4.93 (m, 2 H) 7.46 - 7.64 (m, 5 H) 7.91 - 7.94 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.13 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] <sup>+</sup> .
3-12		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.33 (dq, J=4.2, 12.5 Hz, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.08 - 3.22 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 4.67 - 4.82 (m, 1 H) 4.91 - 5.03 (m, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 8.99 (t, J=1.5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H] <sup>+</sup> , 485[M+Na] <sup>+</sup> .
3-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 4 H) 2.07 - 2.22 (m, 2 H) 2.24 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.06 - 3.26 (m, 2 H) 4.64 - 4.84 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=13.8 Hz, 2 H) 7.55 - 7.70 (m, 2 H) 7.74 - 7.89 (m, 4 H) 7.98 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.04 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] <sup>+</sup> , 474[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 422[M-H] <sup>-</sup> .
3-14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.09 - 3.22 (m, 2 H) 4.68 - 4.81 (m, 1 H) 4.91 - 5.02 (m, 2 H) 7.56 - 7.69 (m, 2 H) 7.75 - 7.90 (m, 5 H) 7.95 - 7.98 (m, 1 H) 8.03 - 8.06 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.22 (s, 2H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] <sup>+</sup> , 473[M+Na] <sup>+</sup> .

10

20

30

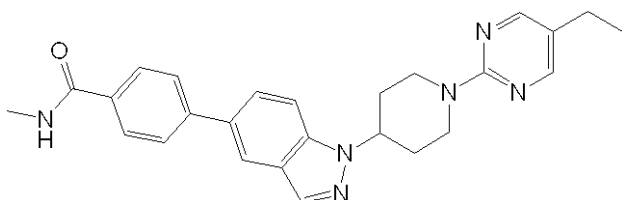
【 0 3 9 6 】

実施例 4 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - インダゾル - 5 - イル } - N - メチルベンズアミド

【 0 3 9 7 】

【 化 2 7 3 】



40

参考例 3 で得られた化合物 ( 5 4 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 m l ) 溶液へ、4 - ( N - メチルアミノカルボニル ) フェニルボロン酸 ( 3 0 m g ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 1 1 m g ) 、 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 2 m l ) を加え、1 0 0 にて 1 時間攪拌した。4 - ( N - メチルアミノカルボニル ) フェニルボロン酸 ( 3 0 m g ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 1 1 m g ) を追加し 1 0 0 にて 1 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、析出物をセライト ( 登録商標 ) 濾過にて濾取した。得られた析出物を

50

クロロホルムにて溶解した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒 クロロホルム：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1）にて精製後、ジエチルエーテルで粉末化し、表題化合物（24 mg）を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 2.11 - 2.15 (m, 2 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 2.48 (q,  $J=7.3$  Hz, 2 H) 3.05 (d,  $J=4.6$  Hz, 3 H) 3.12 - 3.17 (m, 2 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.94 - 4.98 (m, 2 H) 6.13 - 6.17 (m, 1 H) 7.56 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 7.64 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 2 H) 7.83 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H]<sup>+</sup>.

【0398】

以下の実施例 4 - 2 ~ 4 - 5 も、参考例 3 で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて、実施例 4 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 4 - 1 に示す。

【0399】

【表 4 - 1】

実施例	構造	
4-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 2.11 - 2.17 (m, 2 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 2.49 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 2 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.93 - 4.99 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.73 (m, 2 H) 7.89 - 7.93 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] <sup>+</sup> .
4-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 2 H) 2.50 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 3.09 - 3.21 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 4.91 - 5.01 (m, 2 H) 7.51 (dd, $J=1.6, 11.3$ Hz, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.95 - 8.06 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 514[M+Cl] <sup>-</sup> .
4-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 2.08 - 2.19 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 2 H) 2.49 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H) 3.07 - 3.22 (m, 5 H) 4.68 - 4.80 (m, 1 H) 4.90 - 5.02 (m, 2 H) 7.59 (d, $J=1.4$ Hz, 2 H) 7.66 - 7.85 (m, 3 H) 7.94 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 514[M+Cl] <sup>-</sup> .
4-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 2.10 - 2.19 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 2 H) 2.50 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H) 3.08 - 3.21 (m, 5 H) 4.68 - 4.81 (m, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 7.56 - 7.70 (m, 3 H) 7.88 - 7.94 (m, 2 H) 7.96 - 7.99 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 462[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 496[M+Cl] <sup>-</sup> .

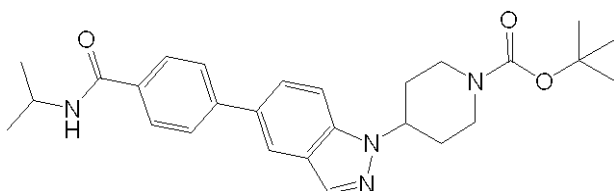
【0400】

実施例 5 - 1

tert - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - (プロパン - 2 - イルカルバモイル) フェニル ] - 1 H - インダゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0401】

【化 2 7 4】



参考例 4 で得られた化合物（105 mg）の N, N - ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液へ、イソプロピルアミン（15 mg）、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ルー水合物

10

20

30

40

50

(38 mg)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(48 mg)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン:酢酸エチル=49:1~1:4)にて精製後、ジエチルエーテル-ヘキサン混合溶液で粉末化し、表題化合物(91 mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 1.50 (s, 9 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 2.20 - 2.32 (m, 2 H) 2.91 - 3.06 (m, 2 H) 4.25 - 4.44 (m, 3 H) 4.56 - 4.64 (m, 1 H) 5.94 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1 H) 7.67 - 7.70 (m, 2 H) 7.82 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H]<sup>+</sup>, 485[M+Na]<sup>+</sup>.

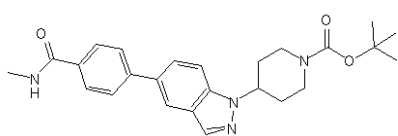
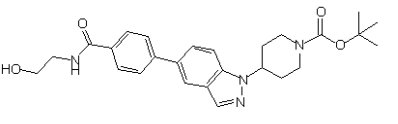
MS ESI/APCI Dual nega: 461[M-H]<sup>-</sup>.

【0402】

以下の実施例5-2、5-3も、参考例4で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例5-1に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表5-1に示す。

【0403】

【表5-1】

実施例	構造	
5-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.50 (s, 9 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 2.20 - 2.31 (m, 2 H) 2.89 - 3.04 (m, 2 H) 3.06 (d, J=0.1 Hz, 3 H) 4.22 - 4.45 (m, 2 H) 4.55 - 4.64 (m, 1 H) 6.12 - 6.19 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H] <sup>+</sup> , 457[M+Na] <sup>+</sup> .
5-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.50 (s, 9 H) 2.01 - 2.08 (m, 2 H) 2.21 - 2.31 (m, 2 H) 2.46 (t, J=0.1 Hz, 1 H) 2.94 - 3.05 (m, 2 H) 3.66 - 3.70 (m, 2 H) 3.85 - 3.90 (m, 2 H) 4.24 - 4.43 (m, 2 H) 4.55 - 4.64 (m, 1 H) 6.59 - 6.65 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.88 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H] <sup>+</sup> , 487[M+Na] <sup>+</sup> .

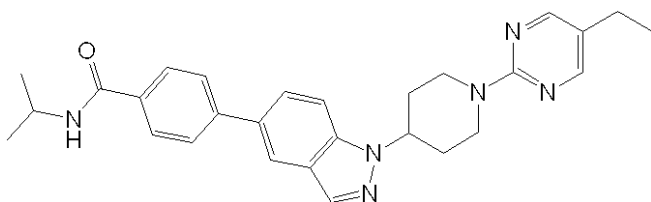
【0404】

実施例6-1

4-{1-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾル-5-イル}-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド

【0405】

【化275】



実施例5-1で得られた化合物(88 mg)のメタノール(2 ml)溶液へ、4 M塩化水素・1,4-ジオキサン溶液(2 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液へ、炭酸セシウム(310 mg)、2-クロロ-5-エチルピリミジン(55 mg)を加え、80にて2日間攪拌した。反応液へ水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルムにて溶解後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒クロロホルム:酢酸エチル=9:1~1:1)にて精製後、ジエチルエーテルで粉末化し、表題化合物(72 mg)を無色粉末として得た。

10

20

30

40

50



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.29 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H) 2.11 - 2.17 (m, 2 H) 2.27 - 2.37 (m, 2 H) 2.49 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 2 H) 4.29 - 4.37 (m, 1 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 5.94 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 7.57 (d,  $J=8.9$  Hz, 1 H) 7.65 (dd,  $J=8.9, 1.8$  Hz, 1 H) 7.67 - 7.70 (m, 2 H) 7.83 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H).

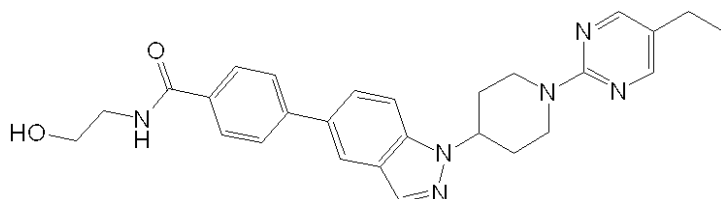
MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 7 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - インダゾル - 5 - イル } - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンズアミド

【 0 4 0 6 】

【 化 2 7 6 】



参考例 5 で得られた化合物 ( 6 0 m g ) とエタノールアミン ( 1 3 m g ) を用いて実施例 5 - 1 と同様の方法で表題化合物 ( 4 0 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.12 - 2.17 (m, 2 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 2 H) 3.66 - 3.71 (m, 2 H) 3.85 - 3.90 (m, 2 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.93 - 4.99 (m, 2 H) 6.60 - 6.65 (m, 1 H) 7.57 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 7.65 (dd,  $J=8.7, 1.4$  Hz, 1 H) 7.69 - 7.72 (m, 2 H) 7.86 - 7.90 (m, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 469[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 4 0 7 】

以下の実施例 7 - 2 も、参考例 5 で得られた化合物と N - イソプロピルメチルアミンを用いて、実施例 5 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 - 1 に示す。

【 0 4 0 8 】

【 表 6 - 1 】

実施例	構造	
7-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.13 - 1.28 (m, 6 H) 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 2 H) 2.49 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H) 2.80 - 3.04 (m, 4 H) 3.08 - 3.21 (m, 2 H) 4.66 - 4.80 (m, 1 H) 4.90 - 5.01 (m, 2 H) 7.42 - 7.69 (m, 6 H) 7.91 - 7.95 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 483[M+H] <sup>+</sup> .

【 0 4 0 9 】

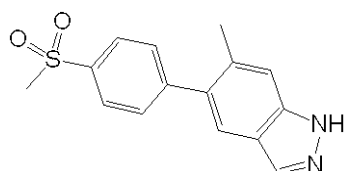
実施例 8 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール

( 1 ) 6 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール

【 0 4 1 0 】

【 化 2 7 7 】



10

20

30

40

50

参考例 6 - A (4) で得られた化合物 (1.50 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) 懸濁液へ、4 - (メチルスルホニル) フェニル硼酸 (3.21 g)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (437 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (10.7 ml) を加え、マイクロウェ - ブ反応装置 (Biotage 社製 Initiator Sixty™ (商品名)) を用いて、マイクロウェ - ブ照射下 130 にて 30 分攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、表題化合物 (1.16 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.36 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 7.43 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 3 H) 7.98 - 8.04 (m, 2 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 287[M+H]<sup>+</sup>, 309[M+Na]<sup>+</sup>.

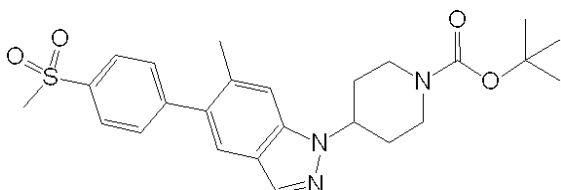
MS ESI/APCI Dual nega: 285[M-H]<sup>-</sup>.

【0411】

(2) tert - ブチル 4 - {6 - メチル - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H - インダゾル - 1 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0412】

【化278】



実施例 8 - 1 (1) で得られた化合物 (300 mg) のジメチルスルホキシド (4.0 ml) 溶液へ、参考例 A で得られた化合物 (579 mg)、炭酸セシウム (1.02 g) を加え、90 にて 1.5 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、表題化合物 (204 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.99 - 2.11 (m, 2 H) 2.16 - 2.34 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 4.25 - 4.43 (m, 2 H) 4.51 - 4.64 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 3 H) 7.97 - 8.04 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H]<sup>+</sup>, 492[M+Na]<sup>+</sup>.

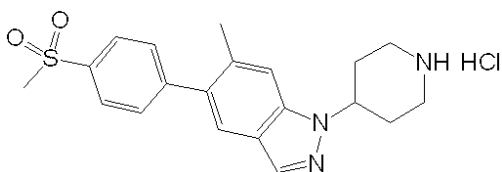
MS ESI/APCI Dual nega: 504[M+Cl]<sup>-</sup>.

【0413】

(3) 6 - メチル - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール 塩酸塩

【0414】

【化279】



実施例 8 - 1 (2) で得られた化合物 (200 mg) のメタノール (0.85 ml) 懸濁液に 4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (2.1 ml) を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (176 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 2.28 - 2.43 (m, 5 H) 3.07 - 3.22 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.41 - 3.53 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 3 H) 7.71 (s, 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 370[M+H] $^+$ .

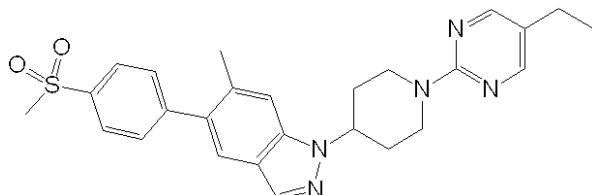
MS ESI/APCI Dual nega: 404[M+Cl] $^-$ .

【0415】

(4) 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール

【0416】

【化280】



実施例 8 - 1 ( 3 ) で得られた化合物 ( 82 mg ) のジメチルスルホキシド ( 2.0 ml ) 溶液へ、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 43 mg )、炭酸セシウム ( 329 mg ) を加え、120 にて4時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 50 : 50 ) で精製後、メタノール ( 1.5 ml ) で再結晶を行い、表題化合物 ( 29 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.49 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.08 - 3.22 (m, 5 H) 4.63 - 4.78 (m, 1 H) 4.90 - 5.02 (m, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 3 H) 7.94 - 8.04 (m, 3 H) 8.21 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 476[M+H] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 510[M+Cl] $^-$ .

【0417】

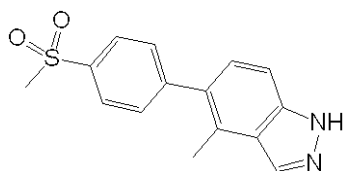
実施例 8 - 2

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール

( 1 ) 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール

【0418】

【化281】



参考例 6 - B ( 4 ) で得られた化合物 ( 1.50 g ) を用いて参考例 8 - 1 ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1.11 g ) を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 2.56 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.98 - 8.05 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 287[M+H] $^+$ , 309[M+Na] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 285[M-H] $^-$ .

( 2 ) tert - ブチル 4 - { 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

20

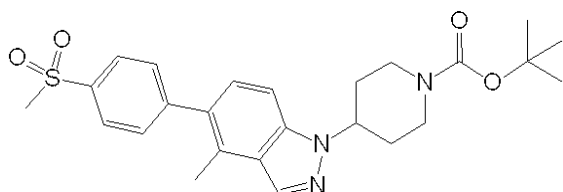
30

40

50

【0419】

【化282】



実施例 8 - 2 ( 1 ) で得られた化合物 ( 3 0 0 m g ) を用いて参考例 8 - 1 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 3 5 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.99 - 2.10 (m, 2 H) 2.18 - 2.35 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.90 - 3.07 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 4.25 - 4.42 (m, 2 H) 4.52 - 4.65 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.98 - 8.04 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H).

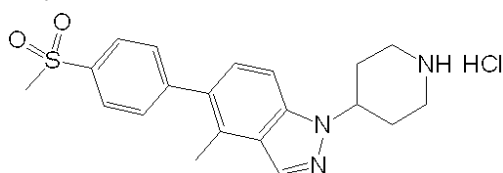
MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H]<sup>+</sup>, 492[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 504[M+Cl]<sup>-</sup>.

( 3 ) 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インダゾール

【0420】

【化283】



実施例 8 - 2 ( 2 ) で得られた化合物 ( 3 3 0 m g ) を用いて参考例 8 - 1 ( 3 ) と同様の方法で合成を行い、表題化合物 ( 3 0 5 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.26 - 2.45 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.39 - 3.53 (m, 2 H) 4.95 - 5.09 (m, 1 H) 7.35 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 3 H) 7.97 - 8.05 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H).

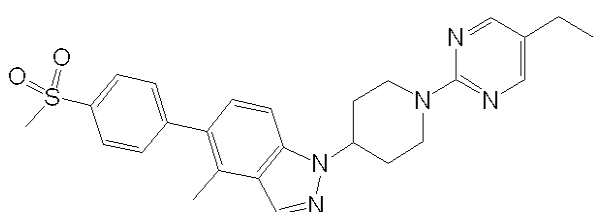
MS ESI/APCI Dual posi: 370[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 404[M+Cl]<sup>-</sup>.

( 4 ) 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - メチル - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - インダゾール

【0421】

【化284】



実施例 8 - 2 ( 3 ) で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) を用いて参考例 8 - 1 ( 4 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 2 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 2 H) 2.44 - 2.56 (m, 5 H) 3.07 - 3.21 (m, 5 H) 4.65 - 4.79 (m, 1 H) 4.91 - 5.02 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.98 - 8.04 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 476[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 510[M+Cl]<sup>-</sup>.

10

20

30

40

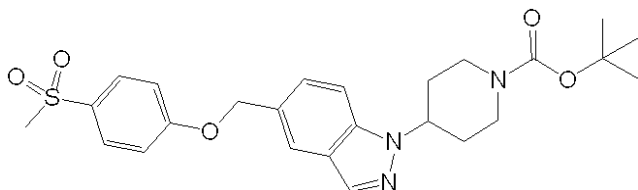
50

## 実施例 9 - 1

tert - ブチル 4 - ( 5 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] メチル } - 1 H - インダゾル - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 4 2 2 】

【 化 2 8 5 】



10

参考例 7 ( 2 ) で得られた化合物 ( 7 0 m g ) のテトラヒドロフラン ( 2 m l ) 溶液へ、4 - ( メチルスルホニル ) フェノール ( 7 2 m g ) 、 1 , 1 ' - アゾピス ( N , N - ジメチルホルムアミド ) ( 7 2 m g ) 、 トリ - n - ブチルホスフィン ( 1 0 5 μ l ) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1 ) にて精製後、ジエチルエーテルで粉末化し、表題化合物 ( 9 9 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.43 ( s, 9 H ) 1.89 - 1.96 ( m, 4 H ) 2.92 - 3.07 ( m, 2 H ) 3.15 ( s, 3 H ) 4.04 - 4.14 ( m, 2 H ) 4.81 - 4.90 ( m, 1 H ) 5.31 ( s, 2 H ) 7.26 ( d, J=8.7 Hz, 2 H ) 7.47 - 7.52 ( m, 1 H ) 7.77 ( d, J=9.2 Hz, 1 H ) 7.84 ( d, J=8.7 Hz, 2 H ) 7.87 ( s, 1 H ) 8.10 ( s, 1 H ) .

20

MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+Na]<sup>+</sup>.MS ESI/APCI Dual nega: 484[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 4 2 3 】

以下の実施例 9 - 2 も、参考例 7 ( 2 ) で得られた化合物と参考例 B - 1 で得られた化合物を用いて、実施例 7 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 7 - 1 に示す。

【 0 4 2 4 】

【 表 7 - 1 】

30

実施例	構造	
9-2		<sup>1</sup> H NMR ( 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.43 ( s, 9 H ) 1.87 - 1.98 ( m, 4 H ) 2.92 - 3.18 ( m, 2 H ) 4.05 - 4.13 ( m, 2 H ) 4.83 - 4.99 ( m, 1 H ) 5.30 ( s, 2 H ) 7.28 ( d, J=8.7 Hz, 2 H ) 7.51 ( d, J=8.7 Hz, 1 H ) 7.77 ( d, J=8.7 Hz, 1 H ) 7.80 ( d, J=8.7 Hz, 2 H ) 7.88 ( s, 1 H ) 8.10 ( s, 1 H ) 9.97 ( s, 1 H ) . MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+Na] <sup>+</sup> .

【 0 4 2 5 】

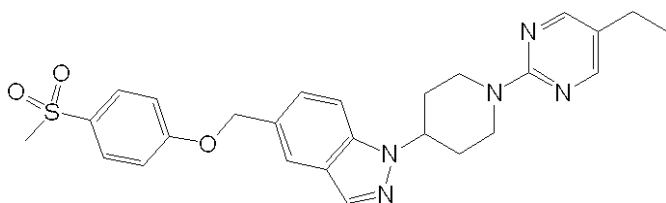
## 実施例 1 0 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] メチル } - 1 H - インダゾール

40

【 0 4 2 6 】

【 化 2 8 6 】



実施例 9 - 1 で得られた化合物 ( 6 7 m g ) のメタノール ( 6 m l ) 溶液へ、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 ( 3 m l ) を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液へ 2 M

50

水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し5 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]メチル} - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (56 mg) を得た。得られた5 - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]メチル} - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (56 mg) を用いて実施例 3 - 2 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (22 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.08 - 2.13 (m, 2 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.49 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.10 - 3.17 (m, 2 H) 4.67 - 4.73 (m, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.9 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 492[M+H]<sup>+</sup>, 514[M+Na]<sup>+</sup>.

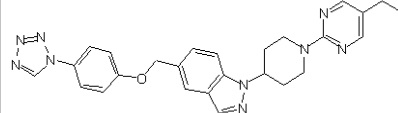
MS ESI/APCI Dual nega: 490[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 4 2 7 】

以下の実施例 10 - 2 も、実施例 9 - 2 で得られた化合物と 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンを用いて、実施例 10 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 8 - 1 に示す。

【 0 4 2 8 】

【 表 8 - 1 】

実施例	構造	
10-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.21 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.08 - 2.12 (m, 2 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.49 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.10 - 3.16 (m, 2 H) 4.68 - 4.73 (m, 1 H) 4.90 - 4.96 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.16 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H) 8.88 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H] <sup>+</sup> , 504[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 480[M-H] <sup>-</sup> .

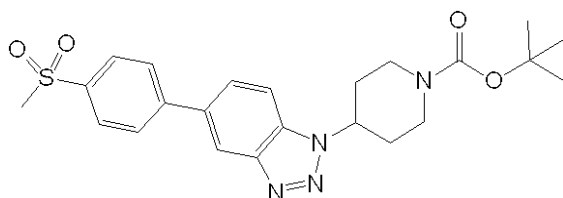
【 0 4 2 9 】

実施例 11 - 1

tert - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 4 3 0 】

【 化 2 8 7 】



参考例 8 (3) で得られた化合物 (300 mg) を用いて、実施例 1 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (90 mg) を薄茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 (s, 9 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 2.98 - 3.15 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 4.29 - 4.43 (m, 2 H) 4.82 - 4.96 (m, 1 H) 7.68 (dd, J=8.6, 0.8 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.04 - 8.09 (m, 2 H) 8.29 - 8.31 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H]<sup>+</sup>, 479[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 491[M+Cl]<sup>-</sup>.

【 0 4 3 1 】

以下の実施例 11 - 2 ~ 11 - 8 も、参考例 8 (3) で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて、実施例 1 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 9 - 1 ~ 9 - 2 に示す。

## 【 0 4 3 2 】

## 【 表 9 - 1 】

実施例	構造	
11-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.27 - 2.46 (m, 2 H) 3.06 (br. t, J=12.0 Hz, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.36 (br. d, J=13.7 Hz, 2 H) 4.82 - 4.95 (m, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.61 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=4.0, 1.2 Hz, 2 H) 8.07 (dd, J=8.2, 7.4 Hz, 1 H) 8.29 (t, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 497[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl] <sup>-</sup> .
11-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.38 (dq, J=4.3, 12.1 Hz, 2 H) 2.99 - 3.12 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 4.31 - 4.45 (m, 2 H) 4.82 - 4.96 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 2 H) 7.71 - 7.90 (m, 3 H) 8.27 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 497[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl] <sup>-</sup> .
11-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.16 - 2.27 (m, 2 H) 2.38 (dq, J=4.0, 12.1 Hz, 2 H) 2.99 - 3.14 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 4.30 - 4.47 (m, 2 H) 4.83 - 4.97 (m, 1 H) 7.73 (d, J=1.2 Hz, 2 H) 8.15 - 8.25 (m, 2 H) 8.32 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.01 (t, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 492[M+Cl] <sup>-</sup> .
11-5		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.13 - 2.50 (m, 4 H) 2.95 - 3.15 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 4.26 - 4.47 (m, 2 H) 4.77 - 4.99 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.28 - 8.38 (m, 2 H) 8.73 (s, 1 H) 9.21 - 9.25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+Na] <sup>+</sup> .

10

20

## 【 0 4 3 3 】

## 【 表 9 - 2 】

実施例	構造	
11-6		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.11 - 2.50 (m, 4 H) 2.96 - 3.14 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 2 H) 4.80 - 5.00 (m, 1 H) 7.47 - 7.70 (m, 5 H) 8.23 - 8.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 456[M+Cl] <sup>-</sup> .
11-7		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.13 - 2.50 (m, 4 H) 2.97 - 3.15 (m, 2 H) 4.27 - 4.45 (m, 2 H) 4.79 - 4.97 (m, 1 H) 7.63 - 7.83 (m, 6 H) 8.26 - 8.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H] <sup>+</sup> , 426[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 438[M+Cl] <sup>-</sup> .
11-8		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.14 - 2.46 (m, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 2.97 - 3.16 (m, 2 H) 4.27 - 4.46 (m, 2 H) 4.79 - 4.99 (m, 1 H) 7.23 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 1 H) 8.00 - 8.03 (m, 1 H) 8.56 (dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 394[M+H] <sup>+</sup> , 416[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 428[M+Cl] <sup>-</sup> .

30

40

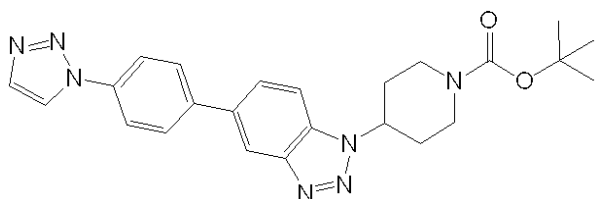
## 【 0 4 3 4 】

## 実施例 1 2 - 1

tert - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 0 4 3 5 】

## 【化 2 8 8】



参考例 9 で得られた化合物 ( 2 0 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m l ) 溶液へ、参考例 C で得られた化合物 ( 1 5 7 m g ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 3 8 m g ) 、 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 m l ) を加え、1 0 0 にて 1 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ) にて精製後、分取用 T L C ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 で 2 回続けて展開した ) にて精製を行い、表題化合物 ( 1 3 0 m g ) を無色粉末として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 ( s, 9 H) 2.16 - 2.27 ( m, 2 H) 2.30 - 2.47 ( m, 2 H) 2.97 - 3.16 ( m, 2 H) 4.29 - 4.45 ( m, 2 H) 4.82 - 4.95 ( m, 1 H) 7.6 4 - 7.92 ( m, 7 H) 8.05 - 8.08 ( m, 1 H) 8.28 - 8.32 ( m, 1 H) .

20

MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 480[M+Cl]<sup>-</sup>.

## 【 0 4 3 6】

以下の実施例 1 2 - 2 も、参考例 9 で得られた化合物と参考例 B - 2 で得られた化合物を用いて、実施例 1 2 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 1 0 - 1 に示す。

## 【 0 4 3 7】

## 【表 1 0 - 1】

実施例	構造	
12-2		<sup>1</sup> H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 ( s, 9 H) 2.15 - 2.28 ( m, 2 H) 2.30 - 2.48 ( m, 2 H) 2.99 - 3.14 ( m, 2 H) 4.31 - 4.43 ( m, 2 H) 4.82 - 4.96 ( m, 1 H) 7.65 - 7.72 ( m, 1 H) 7.74 - 7.80 ( m, 1 H) 7.81 - 7.91 ( m, 4 H) 8.26 - 8.33 ( m, 1 H) 9.05 ( s, 1 H) . MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 481[M+Cl] <sup>-</sup> .

30

## 【 0 4 3 8】

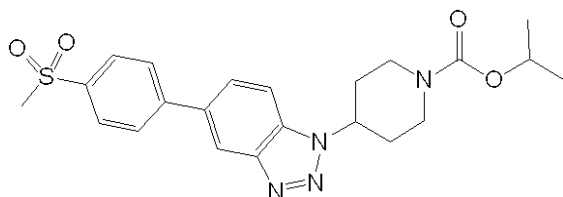
## 実施例 1 3 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 4 3 9】

## 【化 2 8 9】

40



参考例 1 2 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) のクロロホルム ( 2 . 5 5 m l ) 溶液へ、トリエチルアミン ( 2 5 8 m g ) 、クロロギ酸イソプロピル ( 4 6 . 8 m g ) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

50



クロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1）にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、表題化合物（80 mg）を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 2.12 - 2.53 (m, 4 H) 3.01 - 3.20 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 4.30 - 4.49 (m, 2 H) 4.79 - 5.08 (m, 2 H) 7.67 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H) 7.75 (dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 8.01 - 8.11 (m, 2 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]<sup>+</sup>, 465[M+Na]<sup>+</sup>.

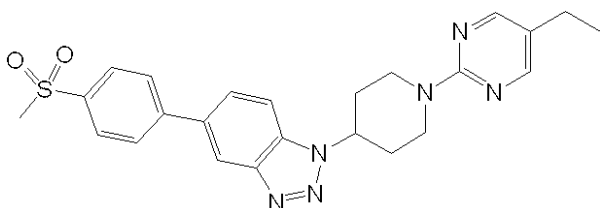
MS ESI/APCI Dual nega: 477[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 13 - 2

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 4 4 0 】

【 化 2 9 0 】



参考例 12 で得られた化合物（200 mg）の 2 - プロパノール（5.09 ml）懸濁液へ、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（526 mg）、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン（145 mg）を加え、80 にて 90 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、表題化合物（74 mg）を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t,  $J=7.7$  Hz, 3 H) 2.20 - 2.60 (m, 6 H) 3.12 (s, 3 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 4.90 - 5.12 (m, 3 H) 7.65 - 7.79 (m, 2 H) 7.80 - 7.89 (m, 2 H) 8.01 - 8.11 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H]<sup>+</sup>, 485[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 497[M+Cl]<sup>-</sup>.

【 0 4 4 1 】

以下の実施例 13 - 3 ~ 13 - 6、13 - 16 ~ 13 - 20 も参考例 12 で得られた化合物と参考例 G - 2、参考例 G - 3 で得られた化合物又は、対応するハロゲン化合物を用いて実施例 13 - 2 に記載された方法に準拠して合成し、13 - 7 ~ 13 - 15 は、実施例 11 - 2 ~ 11 - 6、実施例 12 - 1 で得られた化合物と対応するハロゲン化合物を用いて、参考例 12、実施例 13 - 2 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 11 - 1 ~ 11 - 3 に示す。

【 0 4 4 2 】

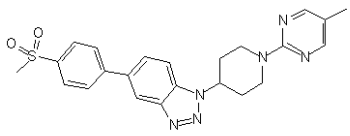
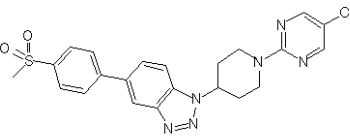
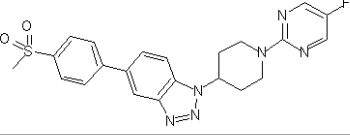
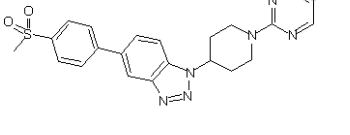
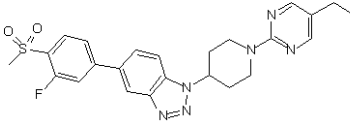
10

20

30

40

【表 1 1 - 1】

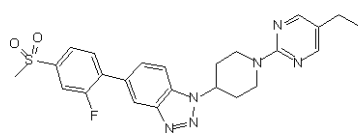
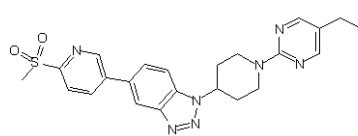
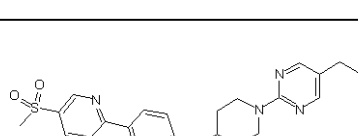
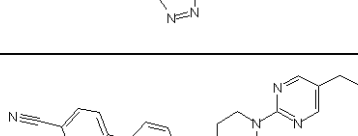
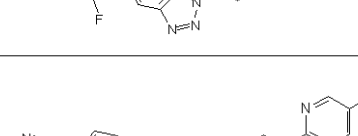
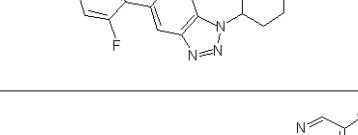
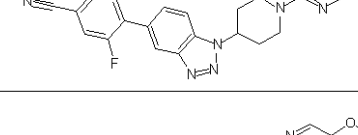
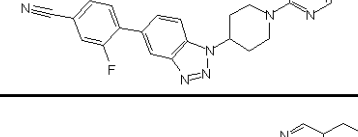
実施例	構造	
13-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.52 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.93 - 5.04 (m, 3 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+H] <sup>+</sup> , 471[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 484[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.23 - 2.53 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.19 - 3.33 (m, 2 H) 4.90 - 5.07 (m, 3 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.29 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] <sup>+</sup> , 491[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 503[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.23 - 2.56 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 4.88 - 5.07 (m, 3 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.25 (s, 2 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+H] <sup>+</sup> , 475[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 487[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.37 - 2.54 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.85 - 5.06 (m, 3 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.15 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H] <sup>+</sup> , 487[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 499[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.08 - 2.29 (m, 4 H) 2.42 - 2.47 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 4.83 (br. d, J=13.5 Hz, 2 H) 5.24 - 5.37 (m, 1 H) 7.89 - 8.08 (m, 4 H) 8.10 - 8.16 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.54 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H] <sup>+</sup> , 503[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 515[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

【 0 4 4 3 】

【表 1 1 - 2】

実施例	構造	
13-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 4.94 - 5.05 (m, 3 H) 7.69 (s, 2 H) 7.74 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.77 - 7.88 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H] <sup>+</sup> .
13-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.21 - 2.36 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 7.67 - 7.79 (m, 2 H) 8.20 (s, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.3 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 498[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-10		$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.22 - 2.60 (m, 6 H) 3.13 - 3.32 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 4.92 - 5.11 (m, 3 H) 7.72 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.28 - 8.40 (m, 2 H) 8.73 (s, 1 H) 9.23 (d, J=2.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] <sup>+</sup> , 486[M+Na] <sup>+</sup> .
13-11		$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.21 - 2.60 (m, 6 H) 3.13 - 3.31 (m, 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 3 H) 7.46 - 7.70 (m, 5 H) 8.21 - 8.27 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H] <sup>+</sup> , 450[M+Na] <sup>+</sup> .
13-12		$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.20 - 2.56 (m, 4 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 4.90 - 5.10 (m, 3 H) 7.46 - 7.70 (m, 5 H) 8.21 (d, J=0.9 Hz, 2 H) 8.25 (d, J=1.3 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 414[M+H] <sup>+</sup> , 436[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 448[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-13		$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.21 - 2.57 (m, 4 H) 3.16 - 3.34 (m, 2 H) 4.89 - 5.10 (m, 3 H) 7.46 - 7.70 (m, 5 H) 8.23 - 8.27 (m, 1 H) 8.28 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 434[M+H] <sup>+</sup> , 456[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 468[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-14		$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ 2.19 - 2.57 (m, 4 H) 3.09 - 3.29 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.83 - 5.10 (m, 3 H) 7.45 - 7.71 (m, 5 H) 8.14 (s, 2 H) 8.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] <sup>+</sup> , 452[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 464[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-15		$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.66 - 7.91 (m, 7 H) 8.06 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.27 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] <sup>+</sup> , 474[M+Na] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 4 4 4 】

【表 1 1 - 3】

実施例	構造	
13-16		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 2.23 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.53 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.21 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 511[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-17		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 2 H) 2.44 - 2.62 (m, 2 H) 3.07 - 3.20 (m, 5 H) 4.43 - 4.55 (m, 2 H) 4.91 - 5.05 (m, 1 H) 6.72 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 3 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 448[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 482[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-18		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.25 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.54 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 4.96 - 5.10 (m, 3 H) 6.56 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 2 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 8.37 (d, J=4.8 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 469[M+Cl] <sup>-</sup> .
13-19		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.59 - 0.66 (m, 2 H) 0.90 - 0.98 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.51 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.17 (d, J=0.5 Hz, 2 H) 8.29 (dd, J=1.5, 0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> .
13-20		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.86 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 1.92 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 2.25 - 2.37 (m, 2 H) 2.46 (qd, J=12.1, 4.2 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 4.96 - 5.09 (m, 3 H) 6.03 (s, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 - 8.32 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

## 【0445】

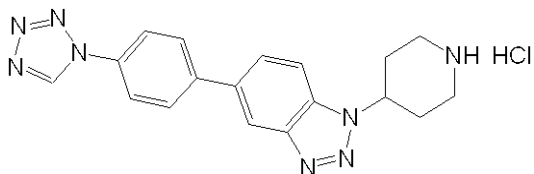
## 実施例 13 - 2 1

(4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } フェニル ) シアナミド

( 1 ) 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 5 - [ 4 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール 塩酸塩

## 【0446】

## 【化 2 9 1】



40

実施例 12 - 2 で得られた化合物 ( 3 9 m g ) のメタノール ( 2 9 0 μ l ) 懸濁液へ、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 ( 8 7 4 μ l ) を加え、室温にて 1 4 時間撹拌した。反応液を濃縮し、表題化合物 ( 4 0 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.24 - 2.62 (m, 4 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 3.48 - 3.60 (m, 2 H) 5.25 - 5.38 (m, 1 H) 8.02 - 8.14 (m, 6 H) 8.48 - 8.50 (m, 1 H) 10.19 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 347[M+H]<sup>+</sup>.

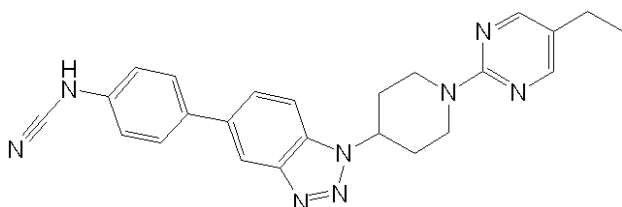
MS ESI/APCI Dual nega: 381[M+Cl]<sup>-</sup>.

( 2 ) ( 4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } フェニル ) シアナミド

50

【 0 4 4 7 】

【 化 2 9 2 】



実施例 13 - 21 (1) で得られた化合物 (38 mg) のジメチルスルホキシド (1.0 ml) 懸濁液へ、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン (28 mg)、炭酸セシウム (162 mg) を加え、100 にて6時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで2回抽出を行った。有機層合わせて水で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 99 : 1 ~ 92 : 8) で精製し、表題化合物 (25 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 2.04 - 2.28 (m, 4 H) 2.40 - 2.55 (m, 2 H) 3.14 - 3.55 (m, 4 H) 4.75 - 4.88 (m, 2 H) 5.19 - 5.33 (m, 1 H) 7.08 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.78 (d,  $J=8.5$  Hz, 2 H) 7.85 (dd,  $J=8.7, 1.5$  Hz, 1 H) 8.02 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.28 - 8.34 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] $^+$ , 447[M+Na] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] $^-$ .

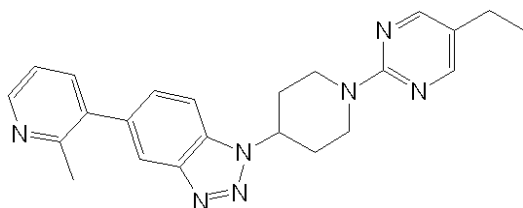
【 0 4 4 8 】

実施例 14 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 4 4 9 】

【 化 2 9 3 】



参考例 10 (2) で得られた化合物 (100 mg) と 2 - メチル - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン (84.9 mg) を用いて、実施例 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (86 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.23 (t,  $J=7.7$  Hz, 3 H) 2.23 - 2.58 (m, 6 H) 2.53 (s, 3 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 4.92 - 5.10 (m, 3 H) 7.23 (dd,  $J=7.5, 4.8$  Hz, 1 H) 7.44 (dd,  $J=8.6, 1.4$  Hz, 1 H) 7.57 (dd,  $J=7.5, 1.8$  Hz, 1 H) 7.65 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H) 7.99 - 8.03 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.55 (dd,  $J=4.8, 1.8$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] $^+$ , 422[M+Na] $^+$ .

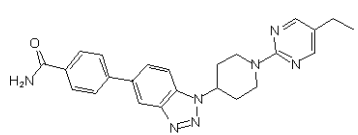
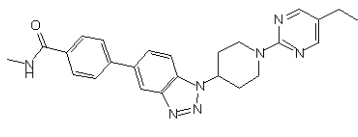
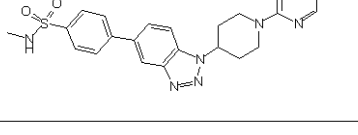
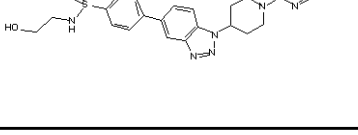
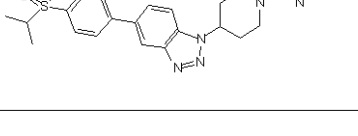
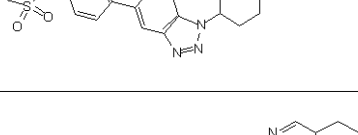
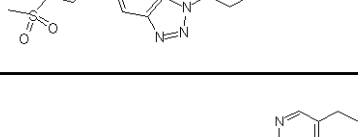
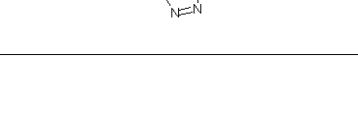
MS ESI/APCI Dual nega: 434[M+Cl] $^-$ .

【 0 4 5 0 】

以下の実施例 14 - 2 ~ 14 - 9 も、参考例 10 (2) で得られた化合物と参考例 E - 7 で得られた化合物又は、対応するボロン酸を用いて実施例 14 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 12 - 1 に示す。

【 0 4 5 1 】

【表 1 2 - 1】

実施例	構造	
14-2		<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.21 - 2.58 (m, 6 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 4.90 - 5.09 (m, 3 H) 7.63 - 7.80 (m, 4 H) 7.89 - 7.99 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 462[M+Cl] <sup>-</sup> .
14-3		<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.20 - 2.59 (m, 6 H) 3.06 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 4.91 - 5.09 (m, 3 H) 6.13 - 6.28 (m, 1 H) 7.61 - 7.79 (m, 4 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.25 - 8.29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 476[M+Cl] <sup>-</sup> .
14-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.56 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.69 - 2.76 (m, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.37 - 4.46 (m, 1 H) 4.93 - 5.08 (m, 3 H) 7.66 - 7.82 (m, 5 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H] <sup>+</sup> .
14-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.91 (t, J=5.3 Hz, 1 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.15 - 3.23 (m, 4 H) 3.72 - 3.77 (m, 2 H) 4.95 - 5.04 (m, 4 H) 7.66 - 7.73 (m, 2 H) 7.76 - 7.80 (m, 2 H) 7.95 - 7.99 (m, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 8.26 - 8.28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+H] <sup>+</sup> , 530[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 506[M-H] <sup>-</sup> , 542[M+Cl] <sup>-</sup> .
14-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.31 (m, 3 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 - 8.03 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> .
14-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.92 - 5.07 (m, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H) 7.59 - 7.74 (m, 4 H) 8.19 - 8.26 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H] <sup>+</sup> , 500[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 476[M-H] <sup>-</sup> .
14-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.65 - 7.78 (m, 3 H) 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 8.18 - 8.31 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 436[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 497[M+Cl] <sup>-</sup> .
14-9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.26 - 2.33 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 4.96 - 5.04 (m, 3 H) 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 3 H) 8.20 - 8.27 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

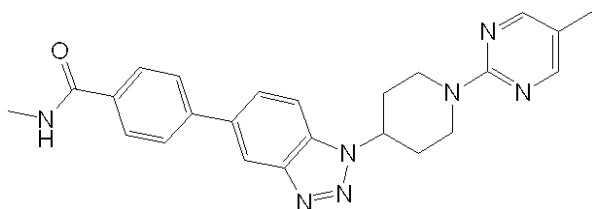
【 0 4 5 2 】

実施例 1 4 - 1 0

1 - [ 1 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルアミノカルボニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 4 5 3 】

## 【化 2 9 4】



参考例 10 (1) で得られた化合物 (294 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (8.0 ml) 溶液に、2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン (202 mg)、炭酸セシウム (1.15 g) を加え、120 にて 4.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で 3 回、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 98 : 2) にて精製し、5 - プロモ - 1 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ベンゾトリアゾール (200 mg) を無色粉末として得た。得られた 5 - プロモ - 1 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ベンゾトリアゾール (100 mg) と 4 - (メチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 (72 mg) を用いて、実施例 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (88 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.17 (s, 3 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 3.06 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 3 H) 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.74 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.21 (s, 2 H) 8.27 (s, 1 H).

MS ESI posi: 428[M+H]<sup>+</sup>.

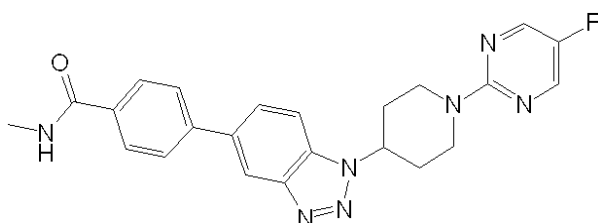
## 【 0 4 5 4】

実施例 14 - 11

5 - [4 - (メチルアミノカルボニル) フェニル] - 1 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 4 5 5】

## 【化 2 9 5】



参考例 10 (1) で得られた化合物 (294 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (8.0 ml) 溶液に、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (209 mg)、炭酸セシウム (1.15 g) を加え、120 で 4.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で 3 回、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 90 : 10) にて精製し、5 - プロモ - 1 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ベンゾトリアゾール (248 mg) を無色粉末として得た。得られた 5 - プロモ - 1 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ベンゾトリアゾール化合物 (124 mg) と 4 - (メチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 (88 mg) を用いて、実施例 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (88 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.27 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 3.06 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.91 - 4.96 (m, 2 H) 4.96 - 5.03 (m

, 1 H) 6.18 - 6.23 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.75 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 8.25 (s, 2 H) 8.27 (s, 1 H).

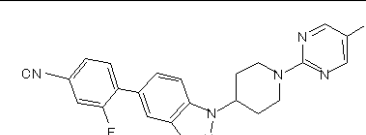
MS ESI posi: 432[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 5 6 】

以下の実施例 14 - 12 も、参考例 10 (1) で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて実施例 14 - 11 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 12 - 2 に示す。

【 0 4 5 7 】

【 表 12 - 2 】

実施例	構造	
14-12		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.27 - 2.33 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 4.91 - 4.97 (m, 2 H) 4.97 - 5.04 (m, 1 H) 7.51 (dd, J=9.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 4 H) 8.25 (s, 3 H). MS ESI posi: 418[M+H] <sup>+</sup> .

10

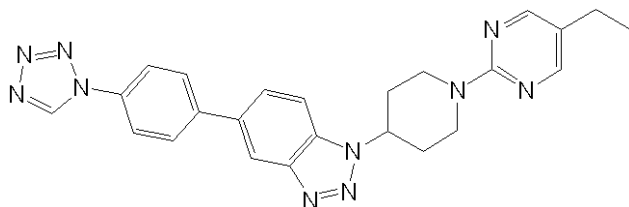
【 0 4 5 8 】

実施例 15 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( 1 H - テトラゾル - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 4 5 9 】

【 化 2 9 6 】



20

参考例 11 で得られた化合物 ( 50 mg ) の 1, 2 - ジメトキシエタン ( 1.2 ml ) 懸濁液へ、参考例 B - 2 で得られた化合物 ( 41 mg )、[ 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 ( 4.7 mg )、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 173 μl ) を加え、80 にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 85 : 15 ) で精製後、分取用 TLC ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 20 : 1 ) で精製後、さらに NH - TLC ( 展開溶媒 ヘキサン : クロロホルム = 2 : 1 で 12 回続けて展開後、ヘキサン : クロロホルム = 1 : 1 で 5 回続けて展開した ) で精製を行い、表題化合物 ( 11 mg ) を無色粉末として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.57 (m, 4 H) 3.13 - 3.29 (m, 2 H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 7.66 - 7.79 (m, 2 H) 7.80 - 7.91 (m, 4 H) 8.24 (s, 2 H) 8.27 - 8.34 (m, 1 H) 9.06 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 487[M+Cl]<sup>-</sup>.

40

【 0 4 6 0 】

以下の実施例 15 - 2 ~ 15 - 10 も、参考例 11 で得られた化合物と参考例 D - 1 ~ D - 4、参考例 F - 1 ~ F - 5 で得られた化合物を用いて実施例 15 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 13 - 1 ~ 13 - 2 に示す。

【 0 4 6 1 】



【表 1 3 - 1】

実施例	構造	
15-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.58 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 - 3.31 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.45 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.80 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.66 - 7.86 (m, 4 H) 7.98 - 8.06 (m, 2 H) 8.21 - 8.25 (m, 2 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 507[M+H] <sup>+</sup> .
15-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.78 (t, J=6.5 Hz, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 2 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.82 - 7.90 (m, 2 H) 8.01 - 8.08 (m, 2 H) 8.20 - 8.26 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> .
15-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 2.36 - 2.58 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 - 3.29 (m, 2 H) 4.93 - 5.09 (m, 3 H) 5.58 - 5.70 (m, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.91 (m, 1 H) 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.29 - 8.36 (m, 2 H) 8.85 - 8.89 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] <sup>+</sup> .
15-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 2.36 - 2.57 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.08 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 7.68 - 7.76 (m, 2 H) 7.99 - 8.13 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.28 - 8.34 (m, 2 H) 8.80 - 8.85 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] <sup>+</sup> .
15-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.32 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.37 - 2.54 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.24 - 4.39 (m, 1 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.28 - 8.34 (m, 2 H) 8.80 - 8.85 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] <sup>+</sup> .
15-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.57 (m, 4 H) 2.72 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.66 - 3.74 (m, 2 H) 3.85 - 3.94 (m, 2 H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 8.06 - 8.13 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.27 - 8.34 (m, 2 H) 8.39 - 8.49 (m, 1 H) 8.82 - 8.86 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> .
15-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.57 (m, 4 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.18 (s, 6 H) 4.94 - 5.09 (m, 3 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.76 - 7.81 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H) 8.87 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 4 6 2】

【表 1 3 - 2】

実施例	構造	
15-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.49 (s, 6 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.38 (s, 2 H) 3.70 (s, 1 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .
15-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.13 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 2 H) 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 4.75 - 4.82 (m, 2 H) 5.21 - 5.32 (m, 1 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 3 H) 8.01 - 8.10 (m, 3 H) 8.28 (s, 2 H) 8.43 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 506[M+H] <sup>+</sup> .

40

【 0 4 6 3】

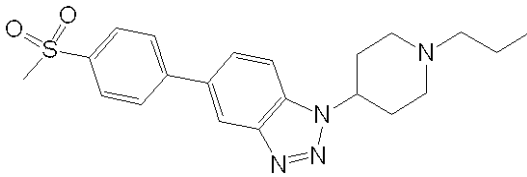
実施例 1 6 - 1

50

5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - ( 1 - プロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 4 6 4 】

【 化 2 9 7 】



参考例 1 2 で得られた化合物 ( 5 0 m g )、1 - ヨードプロパン ( 4 3 m g )、炭酸カリウム ( 5 3 m g ) のアセトニトリル ( 1 m l ) 溶液を、1 0 0 にて封管中一晚攪拌した。反応溶液を濾過した後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 : 0 ~ 9 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 5 0 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.96 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 2.14 - 2.33 (m, 4 H) 2.37 - 2.63 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.13 - 3.23 (m, 2 H) 4.72 - 4.86 (m, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 - 8.31 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 6 5 】

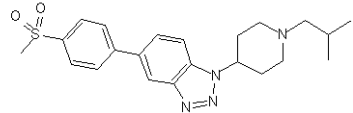
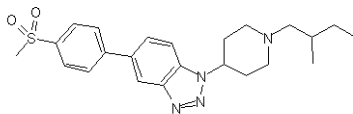
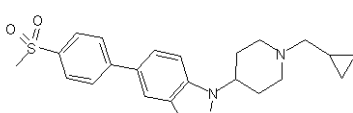
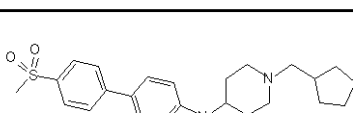

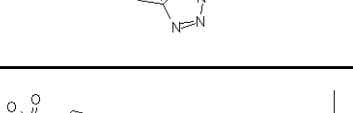
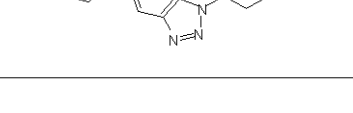
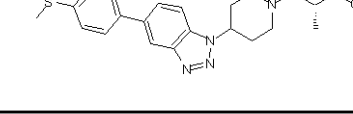
以下の実施例 1 6 - 2 ~ 1 6 - 1 1 も、参考例 1 2 で得られた化合物と対応するハロゲン化アルキルを用いて実施例 1 6 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 1 4 - 1 ~ 1 4 - 2 に示す。

【 0 4 6 6 】

10

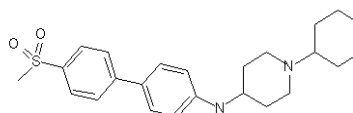
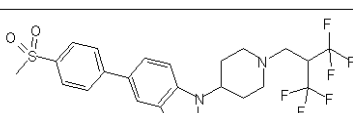
20

【表 1 4 - 1】

実施例	構造	
16-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.95 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.73 - 1.94 (m, 1 H) 2.10 - 2.29 (m, 6 H) 2.41 - 2.61 (m, 2 H) 3.01 - 3.21 (m, 5 H) 4.67 - 4.83 (m, 1 H) 7.69 - 7.78 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.26 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] <sup>+</sup> .
16-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.87 - 0.98 (m, 6 H) 1.04 - 1.21 (m, 1 H) 1.41 - 1.72 (m, 2 H) 2.08 - 2.35 (m, 6 H) 2.41 - 2.64 (m, 2 H) 3.02 - 3.20 (m, 5 H) 4.65 - 4.84 (m, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 8.01 - 8.11 (m, 2 H) 8.25 - 8.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] <sup>+</sup> .
16-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.09 - 0.22 (m, 2 H) 0.52 - 0.65 (m, 2 H) 0.86 - 1.04 (m, 1 H) 2.15 - 2.44 (m, 6 H) 2.46 - 2.70 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.23 - 3.41 (m, 2 H) 4.70 - 4.89 (m, 1 H) 7.69 - 7.80 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.25 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] <sup>+</sup> .
16-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.17 - 1.33 (m, 3 H) 1.48 - 1.70 (m, 3 H) 1.72 - 1.89 (m, 2 H) 2.03 - 2.29 (m, 5 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.41 - 2.64 (m, 2 H) 3.08 - 3.24 (m, 5 H) 4.66 - 4.85 (m, 1 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.29 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 439 [M+H] <sup>+</sup> .
16-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.80 - 1.03 (m, 2 H) 1.11 - 1.37 (m, 3 H) 1.43 - 1.58 (m, 1 H) 1.65 - 1.93 (m, 5 H) 2.07 - 2.28 (m, 6 H) 2.41 - 2.64 (m, 2 H) 3.04 - 3.17 (s, 5 H) 4.66 - 4.85 (m, 1 H) 7.62 - 7.79 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.28 - 8.29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+H] <sup>+</sup> .
16-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.38 - 1.52 (m, 2 H) 1.55 - 1.72 (m, 1 H) 2.14 - 2.32 (m, 4 H) 2.40 - 2.64 (m, 4 H) 3.06 - 3.25 (m, 5 H) 4.72 - 4.86 (m, 1 H) 7.67 - 7.79 (m, 2 H) 7.80 - 7.91 (m, 2 H) 8.01 - 8.12 (m, 2 H) 8.25 - 8.33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] <sup>+</sup> .
16-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.81 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.10 - 2.31 (m, 4 H) 2.37 - 2.61 (m, 5 H) 3.09 - 3.20 (m, 4 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.53 - 3.62 (m, 1 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 4.74 - 4.89 (m, 1 H) 5.59 - 5.96 (m, 1 H) 7.64 - 7.77 (m, 2 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] <sup>+</sup> .
16-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.41 - 2.74 (m, 6 H) 3.12 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.88 (m, 2 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H) 8.28 - 8.33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] <sup>+</sup> .

【 0 4 6 7 】

【表 1 4 - 2】

実施例	構造	
16-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 - 1.40 (m, 4 H) 1.62 - 1.73 (m, 2 H) 1.77 - 2.02 (m, 4 H) 2.11 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.70 (m, 5 H) 3.11 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 4.67 - 4.90 (m, 1 H) 7.67 - 7.81 (m, 2 H) 7.81 - 7.88 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.26 - 8.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+H] <sup>+</sup> .
16-11		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.15 - 2.29 (m, 2 H) 2.37 - 2.63 (m, 4 H) 2.88 - 2.96 (m, 2 H) 3.05 - 3.21 (m, 5 H) 4.67 - 4.84 (m, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.26 - 8.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

50

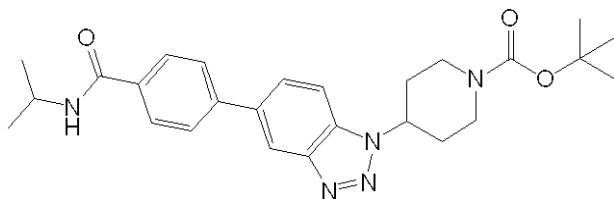
【 0 4 6 8 】

実施例 17 - 1

tert - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - ( プロパン - 2 - イルカルバモイル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 4 6 9 】

【 化 2 9 8 】



10

参考例 13 で得られた化合物 ( 100 mg ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 107 mg ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 1.51 (s, 9 H) 2.11 - 2.49 (m, 4 H) 2.96 - 3.17 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 3 H) 4.76 - 4.98 (m, 1 H) 5.89 - 6.02 (m, 1 H) 7.60 - 7.79 (m, 4 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 8.25 - 8.30 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H]<sup>+</sup>, 486[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 498[M+Cl]<sup>-</sup>.

20

【 0 4 7 0 】

以下の実施例 17 - 2 ~ 17 - 5 も、参考例 13 または 13 - B で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 17 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 15 - 1 に示す。

【 0 4 7 1 】

【 表 15 - 1 】

実施例	構造	
17-2		<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.96 - 2.26 (m, 4 H) 2.93 - 3.20 (m, 2 H) 4.06 - 4.23 (m, 2 H) 5.06 - 5.27 (m, 1 H) 7.82 - 8.10 (m, 6 H) 8.37 - 8.42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H] <sup>+</sup> , 444[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 456[M+Cl] <sup>-</sup> .
17-3		<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.12 - 2.50 (m, 4 H) 2.96 - 3.16 (m, 2 H) 3.07 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 4.26 - 4.45 (m, 2 H) 4.77 - 4.98 (m, 1 H) 6.17 - 6.33 (m, 1 H) 7.59 - 7.80 (m, 4 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H) 8.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 436[M+H] <sup>+</sup> , 458[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 434[M+H] <sup>-</sup> , 470[M+Cl] <sup>-</sup> .
17-4		<sup>1</sup> H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 (s, 9 H) 2.11 - 2.49 (m, 4 H) 2.95 - 3.16 (m, 2 H) 3.63 - 3.75 (m, 2 H) 3.83 - 3.94 (m, 2 H) 4.24 - 4.45 (m, 2 H) 4.76 - 4.96 (m, 1 H) 6.66 - 6.81 (m, 1 H) 7.58 - 7.80 (m, 4 H) 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] <sup>+</sup> , 488[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 500[M+Cl] <sup>-</sup> .
17-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.52 (s, 9 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.29 - 2.46 (m, 2 H) 2.94 - 3.14 (m, 2 H) 4.22 - 4.45 (m, 3 H) 4.80 - 4.95 (m, 1 H) 5.95 (br. d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.51 - 7.74 (m, 5 H) 8.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H] <sup>+</sup> , 504[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 516[M+Cl] <sup>-</sup> .

30

40

【 0 4 7 2 】

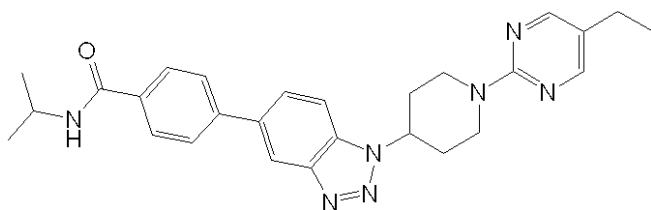
実施例 18 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - N - ( プロパン - 2 - イル ) ベンズアミド

50

【 0 4 7 3 】

【 化 2 9 9 】



実施例 17 - 1 で得られた化合物 ( 8 0 m g ) のメタノール ( 0 . 5 7 5 m l ) 懸濁液  
 へ、4 M 塩化水素・1,4 - ジオキサン溶液 ( 1 . 7 3 m l ) を加え、室温にて3時間攪  
 拌した。反応液を減圧濃縮し、4 - [ 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリ  
 アゾル - 5 - イル ] - N - ( プロパン - 2 - イル ) ベンズアミド 塩酸塩 ( 6 9 m g ) を  
 無色粉末として得た。得られた 4 - [ 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリ  
 アゾル - 5 - イル ] - N - ( プロパン - 2 - イル ) ベンズアミド 塩酸塩 ( 6 9 m g ) の  
 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 7 3 m l ) 溶液へ、2 - クロロ - 5 - エチルピリミ  
 ジン ( 5 9 . 2 m g ) 、炭酸セシウム ( 2 8 2 m g ) を加え、7 0 °C にて60時間攪拌し  
 した。反応液に水を加え、析出した粉末をろ取し、水、ヘキサンにて洗浄した。得られた粉  
 末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 1 :  
 1 ~ 1 : 2 ) にて精製し、表題化合物 ( 4 0 m g ) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 ( t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.30 ( d,  $J=6.6$  Hz,  
 6 H) 2.19 - 2.61 ( m, 4 H) 2.51 ( q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.11 - 3.31 ( m, 2 H) 4.21 - 4.  
 44 ( m, 1 H) 4.90 - 5.10 ( m, 3 H) 5.92 - 6.03 ( m, 1 H) 7.61 - 7.79 ( m, 4 H) 7.80  
 - 7.93 ( m, 2 H) 8.23 ( s, 2 H) 8.26 ( s, 1 H) .

20

MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H]<sup>+</sup>, 492[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 468[M-H]<sup>-</sup>, 504[M+Cl]<sup>-</sup>.

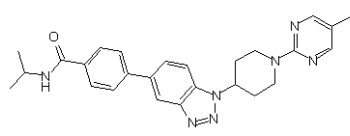
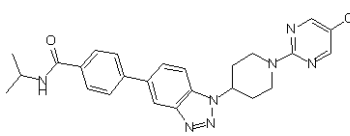
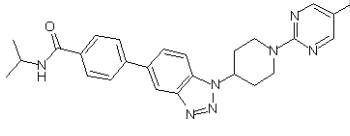
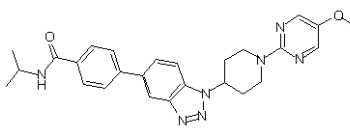
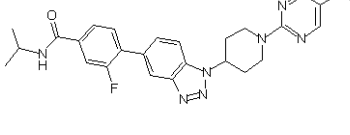
【 0 4 7 4 】

以下の実施例 18 - 2 ~ 18 - 8 も、実施例 17 - 1、17 - 4、17 - 5 で得られた  
 化合物と対応するハロゲン化合物を用いて実施例 18 - 1 に記載されている方法に準拠し  
 て合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 16 - 1 ~ 16 - 2  
 に示す。

30

【 0 4 7 5 】

【表 16 - 1】

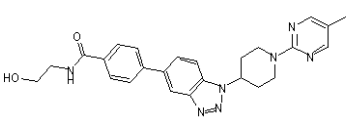
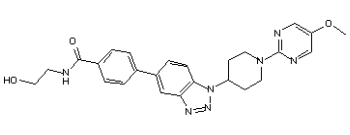
実施例	構造	
18-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.17 (s, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.52 (m, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 4.26 - 4.41 (m, 1 H) 4.92 - 5.07 (m, 3 H) 5.98 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.62 - 7.77 (m, 4 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 8.19 - 8.23 (m, 2 H) 8.25 - 8.28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 456[M+H] <sup>+</sup> , 478[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 490[M+Cl] <sup>-</sup> .
18-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 2.24 - 2.53 (m, 4 H) 3.19 - 3.32 (m, 2 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 4.90 - 5.07 (m, 3 H) 5.95 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.62 - 7.78 (m, 4 H) 7.84 - 7.90 (m, 2 H) 8.26 - 8.29 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 476[M+H] <sup>+</sup> , 498[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 510[M+Cl] <sup>-</sup> .
18-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 4.26 - 4.41 (m, 1 H) 4.88 - 5.06 (m, 3 H) 5.96 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.62 - 7.78 (m, 4 H) 7.87 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.24 - 8.26 (m, 2 H) 8.26 - 8.29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 460[M+H] <sup>+</sup> , 482[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 494[M+Cl] <sup>-</sup> .
18-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 2.37 - 2.53 (m, 2 H) 3.12 - 3.26 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 4.85 - 5.05 (m, 3 H) 5.96 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.62 - 7.78 (m, 4 H) 7.84 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 2 H) 8.25 - 8.29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H] <sup>+</sup> , 494[M+Na] <sup>+</sup> .
18-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.22 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.56 (m, 4 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 4.25 - 4.39 (m, 1 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 5.93 (br. d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 5 H) 8.20 - 8.26 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 488[M+H] <sup>+</sup> , 510[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 522[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

【 0 4 7 6 】

【表 16 - 2】

実施例	構造	
18-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.08 - 2.17 (m, 4 H) 2.17 - 2.31 (m, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.33 - 3.41 (m, 2 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 4.70 - 4.87 (m, 3 H) 5.22 - 5.36 (m, 1 H) 7.94 (m, 5 H) 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.26 - 8.30 (m, 2 H) 8.38 - 8.41 (m, 1 H) 8.51 (t, J=5.4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 458[M+H] <sup>+</sup> , 480[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 456[M-H] <sup>-</sup> , 492[M+Cl] <sup>-</sup> .
18-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.15 - 2.31 (m, 4 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.69 - 4.80 (m, 3 H) 5.20 - 5.34 (m, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 5 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.38 - 8.42 (m, 1 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H). MS ESI/APCI posi: 474[M+H] <sup>+</sup> .

30

40

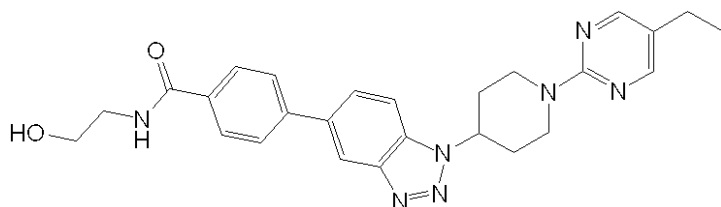
【 0 4 7 7 】

実施例 18 - 9

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル } - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ベンズアミド

【 0 4 7 8 】

## 【化300】



実施例17-4で得られた化合物(520mg)のメタノール(3.7ml)懸濁液へ4M塩化水素・1,4-ジオキサン溶液(11.2ml)を滴下し、室温下2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合液で洗浄、減圧下乾燥することでN-(2-ヒドロキシエチル)-4-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾル-5-イル]ベンズアミド塩酸塩(480mg)を白色粉末として得た。得られたN-(2-ヒドロキシエチル)-4-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾル-5-イル]ベンズアミド塩酸塩(87mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.2ml)溶液へ、2-クロロ-5-エチルピリミジン(52μl)、炭酸セシウム(353mg)を加え、窒素雰囲気下70℃にて16時間撹拌した。室温へ冷却した後、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて3回抽出し、得られた有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=97:3~20:3)にて精製し、表題化合物(23mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.08 - 2.30 (m, 4 H) 2.42 - 2.52 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 4.71 - 4.88 (m, 3 H) 5.22 - 5.36 (m, 1 H) 7.85 - 8.02 (m, 5 H) 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.38 - 8.41 (m, 1 H) 8.52 (t, J=5.7 Hz, 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H]<sup>+</sup>, 494[M+Na]<sup>+</sup>.

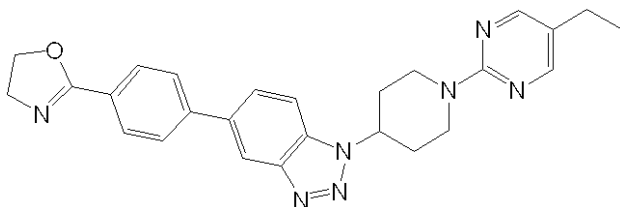
MS ESI/APCI Dual nega: 470[M-H]<sup>-</sup>, 506[M+Cl]<sup>-</sup>.

## 実施例18-10

5-[4-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]-1-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾトリアゾール

## 【0479】

## 【化301】



実施例18-9で得られたN-(2-ヒドロキシエチル)-4-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾル-5-イル]ベンズアミド塩酸塩(75mg)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液へ、2-クロロ-5-エチルピリミジン(45μl)、炭酸セシウム(304mg)を加え、マイクロウェーブ反応装置(Biotaage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、マイクロウェーブ照射下180℃にて15分撹拌した。室温へ冷却した後、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて3回抽出し、得られた有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=1:0~10:1)にて精製した後、得られた固体をクロロホルム-ヘキサンより再結晶させ表題化合物(24mg)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM - d) ppm 1.23 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.57 (m, 4 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 4.06 - 4.15 (m, 2 H) 4.42 - 4.52 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 7.60 - 7.79 (m, 4 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi: 454[M+H]<sup>+</sup>, 476[M+Na]<sup>+</sup>.

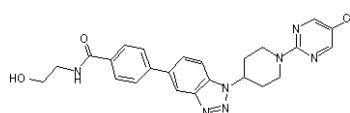
MS ESI/APCI Dual nega: 488[M+Cl]<sup>-</sup>.

【 0 4 8 0 】

以下の実施例 18 - 11 ~ 18 - 14 も、実施例 18 - 9 で得られた N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - [ 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル ] ベンズアミド 塩酸塩と対応するハロゲン化合物を用いて実施例 18 - 9、18 - 10 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 16 - 3 ~ 16 - 4 に示す。

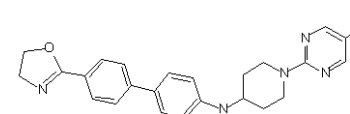
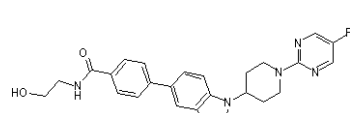
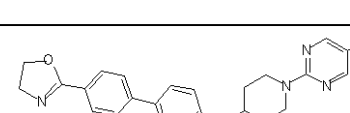
【 0 4 8 1 】

【 表 16 - 3 】

実施例	構造	
18-11		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2.07 - 2.32 (m, 4 H) 3.23 - 3.40 (m, 4 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 4.70 - 4.86 (m, 3 H) 5.24 - 5.39 (m, 1 H) 7.86 - 8.01 (m, 5 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H) 8.39 - 8.42 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.51 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 476[M-H] <sup>-</sup> , 512[M+Cl] <sup>-</sup> .

【 0 4 8 2 】

【 表 16 - 4 】

実施例	構造	
18-12		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2.10 - 2.32 (m, 4 H) 3.26 - 3.36 (m, 2 H) 3.95 - 4.05 (m, 2 H) 4.37 - 4.50 (m, 2 H) 4.72 - 4.86 (m, 2 H) 5.23 - 5.39 (m, 1 H) 7.87 - 8.02 (m, 5 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.38 - 8.41 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 460[M+H] <sup>+</sup> , 482[M+Na] <sup>+</sup> .
18-13		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2.07 - 2.31 (m, 4 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.48 - 3.58 (m, 2 H) 4.70 - 4.84 (m, 3 H) 5.22 - 5.37 (m, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 5 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H) 8.38 - 8.42 (m, 1 H) 8.47 - 8.54 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 462[M+H] <sup>+</sup> , 484[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 460[M-H] <sup>-</sup> , 496[M+Cl] <sup>-</sup> .
18-14		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.22 - 2.35 (m, 2 H) 2.35 - 2.54 (m, 2 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 4.05 - 4.16 (m, 2 H) 4.43 - 4.53 (m, 2 H) 4.88 - 5.06 (m, 3 H) 7.62 - 7.80 (m, 4 H) 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 8.25 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H] <sup>+</sup> , 466[M+Na] <sup>+</sup> .

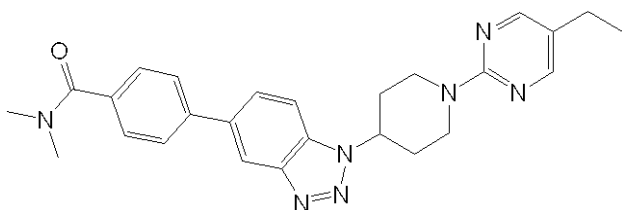
【 0 4 8 3 】

実施例 19 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - N , N - ジメチルベンズアミド

【 0 4 8 4 】

【 化 3 0 2 】



参考例 14 - A で得られた化合物 ( 102 mg )、ジメチルアミン塩酸塩 ( 29 mg )、トリエチルアミン ( 50  $\mu$  l ) を用いて実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を

10

20

30

40

50



行い、表題化合物 ( 9 4 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t,  $J=7.8$  Hz, 3 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 3.04 - 3.17 (m, 6 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 4.96 - 5.03 (m, 3 H) 7.54 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 7.63 - 7.70 (m, 3 H) 7.73 (dd,  $J=8.7, 1.4$  Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.26 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 456[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 5 】

以下の実施例 19 - 2 ~ 19 - 6 8 も、参考例 14 - A ~ 14 - H で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 17 - 1 ~ 17 - 11 に示す。

10

【 0 4 8 6 】

【 表 17 - 1 】

実施例	構造	
19-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 2 H) 3.70 (q, $J=5.2$ Hz, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 6.59 (br. t, $J=5.2$ Hz, 1 H) 7.63 - 7.78 (m, 4 H) 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.23 (d, $J=0.5$ Hz, 2 H) 8.28 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> , 508[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.34 - 2.56 (m, 4 H) 2.57 - 2.66 (m, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.89 - 4.08 (m, 4 H) 4.17 - 4.27 (m, 1 H) 4.94 - 5.06 (m, 3 H) 7.02 (br. d, $J=7.0$ Hz, 1 H) 7.63 - 7.78 (m, 4 H) 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.21 - 8.30 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] <sup>+</sup> , 524[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 536[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.79 - 1.90 (m, 2 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.69 (q, $J=5.8$ Hz, 2 H) 3.76 (q, $J=5.8$ Hz, 2 H) 4.92 - 5.05 (m, 3 H) 6.80 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.63 - 7.78 (m, 4 H) 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.21 - 8.30 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> , 508[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 484[M-H] <sup>-</sup> , 520[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.74 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H) 4.63 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.63 - 7.77 (m, 4 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 8.21 - 8.28 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> , 522[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 498[M-H] <sup>-</sup> , 534[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.83 (s, 6 H) 4.92 - 5.06 (m, 3 H) 7.63 - 7.77 (m, 4 H) 7.85 - 7.95 (m, 2 H) 8.15 - 8.26 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 532[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 566[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.38 - 2.60 (m, 6 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 6.86 - 6.95 (m, 1 H) 7.62 - 7.78 (m, 4 H) 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 8.20 - 8.32 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> .

20

30

40

【 0 4 8 7 】

【表 17 - 2】

実施例	構造	
19-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.28 (m, 9 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.8 Hz, 2 H) 2.82 - 3.02 (m, 3 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 4.96 - 5.03 (m, 3 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.63 - 7.69 (m, 3 H) 7.71 - 7.74 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 518[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 3.10 - 3.27 (m, 6 H) 3.73 - 3.81 (m, 2 H) 3.91 - 3.99 (m, 2 H) 4.96 - 5.03 (m, 3 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.64 - 7.75 (m, 4 H) 8.23 (s, 2 H) 8.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> .
19-10		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.21 - 2.58 (m, 7 H) 3.11 - 3.28 (m, 2 H) 4.00 - 4.32 (m, 2 H) 4.46 - 4.59 (m, 2 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 4.90 - 5.08 (m, 3 H) 7.56 - 7.83 (m, 6 H) 8.12 - 8.37 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> , 506[M+Na] <sup>+</sup> .
19-11		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.75 - 2.04 (m, 2 H) 2.05 - 2.31 (m, 4 H) 2.42 - 2.48 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 3.36 - 3.68 (m, 4 H) 4.22 - 4.38 (m, 1 H) 4.78 - 4.88 (m, 2 H) 4.91 - 5.06 (m, 1 H) 5.22 - 5.35 (m, 1 H) 7.64 (dd, J=3.0, 8.2 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.93 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.37 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 542[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-12		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.38 (br. s., 2 H) 1.78 (br. s., 2 H) 2.01 - 2.31 (m, 4 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 4 H) 3.50 - 4.10 (m, 3 H) 4.77 - 4.88 (m, 3 H) 5.21 - 5.35 (m, 1 H) 7.49 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.85 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.93 (dd, J=1.6, 8.5 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.36 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> .
19-13		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 2.02 (br. s., 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.45 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 3.47 - 3.91 (m, 4 H) 4.45 - 4.68 (m, 1 H) 4.92 - 5.06 (m, 3 H) 7.59 - 7.76 (m, 6 H) 8.20 - 8.30 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> .
19-14		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.95 - 2.17 (m, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.45 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.47 - 3.93 (m, 4 H) 4.44 - 4.68 (m, 1 H) 4.91 - 5.08 (m, 3 H) 7.58 - 7.77 (m, 6 H) 8.20 - 8.29 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> .

【 0 4 8 8 】

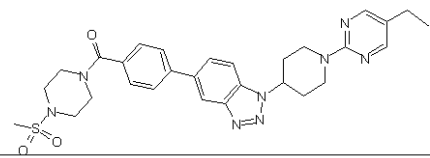
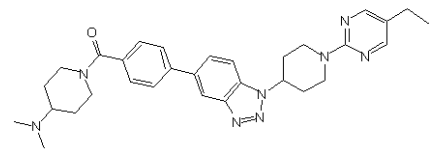
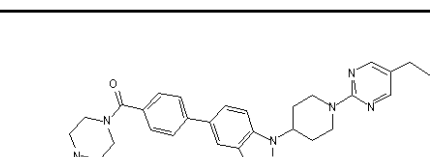
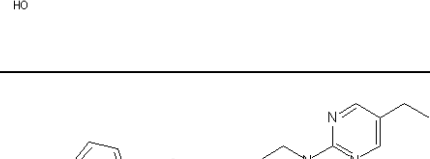
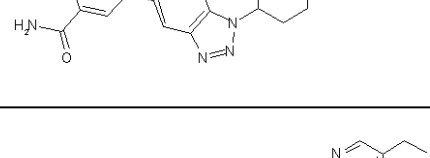
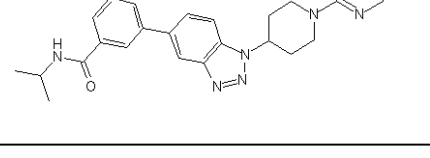
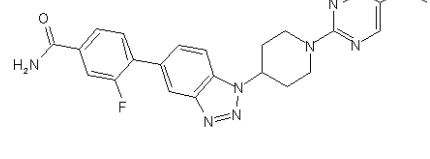
10

20

30

40

【表 17 - 3】

実施例	構造	
19-15		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.22 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 3.13 - 3.37 (m, 8 H) 3.80 (br. s., 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 3 H) 7.54 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.63 - 7.76 (m, 4 H) 8.19 - 8.28 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 575[M+H] <sup>+</sup> .
19-16		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.51 (br. s., 2 H) 1.93 (br. s., 2 H) 2.22 - 2.59 (m, 12 H) 2.76 - 3.12 (m, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.91 (br. s., 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.61 - 7.77 (m, 4 H) 8.20 - 8.29 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 539[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 573[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-17		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.02 - 2.30 (m, 4 H) 2.39 - 2.47 (m, 6 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 3.35 - 3.71 (m, 8 H) 4.44 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 4.77 - 4.88 (m, 2 H) 5.22 - 5.34 (m, 1 H) 7.50 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.85 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.92 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.36 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 541[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 575[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-18		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 5.67 (br. s., 1 H) 6.15 (br. s., 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.72 - 7.85 (m, 3 H) 8.11 - 8.17 (m, 1 H) 8.21 - 8.28 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 462[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-19		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.29 (d, J=9.9 Hz, 2 H) 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 4.26 - 4.42 (m, 1 H) 4.92 - 5.07 (m, 3 H) 5.98 (br. d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 1 H) 7.64 - 7.80 (m, 4 H) 8.05 (t, J=1.7 Hz, 1 H) 8.22 - 8.29 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 504[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-20		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.05 - 2.31 (m, 4 H) 2.41 - 2.53 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 4.83 (br. d, J=13.5 Hz, 2 H) 5.22 - 5.37 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.70 - 7.88 (m, 4 H) 8.06 - 8.17 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] <sup>-</sup> , 480[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-21		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.56 (m, 4 H) 3.07 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 6.28 - 6.37 (m, 1 H) 7.53 - 7.73 (m, 5 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 460[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 494[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【表 17 - 4】

実施例	構造	
19-22		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.57 (m, 4 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 6.78 (t, J=6.0 Hz, 1 H) 7.53 - 7.73 (m, 5 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 490[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 524[M+C1] <sup>-</sup> .
19-23		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.37 - 2.57 (m, 4 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.56 - 3.83 (m, 2 H) 3.65 - 3.73 (m, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 6.58 (br. t, J=5.4 Hz, 1 H) 7.53 - 7.72 (m, 5 H) 8.21 - 8.26 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 504[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 538[M+C1] <sup>-</sup> .
19-24		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.86 (ddd, J=5.6 Hz, 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.35 - 2.45 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.83 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.69 (q, J=5.6 Hz, 2 H) 3.79 (q, J=5.6 Hz, 2 H) 4.90 - 5.07 (m, 3 H) 6.87 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 7.56 - 7.73 (m, 5 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 504[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 502[M-H] <sup>-</sup> .
19-25		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.73 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 4.29 (t, J=6.1 Hz, 1 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 7.52 - 7.71 (m, 5 H) 8.18 - 8.25 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 518[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 552[M+C1] <sup>-</sup> .
19-26		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.18 - 1.27 (m, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.56 (m, 5 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.04 - 4.33 (m, 2 H) 4.54 (br. s., 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 1 H) 4.92 - 5.08 (m, 3 H) 7.45 - 7.59 (m, 3 H) 7.62 - 7.73 (m, 2 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] <sup>+</sup> .
19-27		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.65 - 1.78 (m, 1 H) 2.00 - 2.14 (m, 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.47 - 3.91 (m, 4 H) 4.47 - 4.69 (m, 1 H) 4.92 - 5.06 (m, 3 H) 7.33 - 7.49 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 516[M+H] <sup>+</sup> .
19-28		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.27 - 2.32 (m, 2 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 4.96 - 5.04 (m, 3 H) 7.49 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 7.57 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 462[M-H] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 4 9 0 】

【表 17 - 5】

実施例	構造	
19-29		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.21 - 2.59 (m, 6 H) 3.06 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 4.92 - 5.08 (m, 3 H) 6.13 - 6.27 (m, 1 H) 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.68 (dd, J=8.4, 1.0 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H] <sup>+</sup> , 500[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 476[M-H] <sup>-</sup> , 512[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-30		$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 2.20 - 2.60 (m, 6 H) 3.10 - 3.31 (m, 2 H) 4.20 - 4.41 (m, 1 H) 4.88 - 5.11 (m, 3 H) 5.97 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 7.51 - 7.61 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 506[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 504[M-H] <sup>-</sup> , 540[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-31		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.21 - 2.59 (m, 6 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 3.62 - 3.74 (m, 2 H) 3.83 - 3.93 (m, 2 H) 4.92 - 5.08 (m, 3 H) 6.60 - 6.72 (m, 1 H) 7.48 (d, J=7.9 Hz, 2 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+H] <sup>+</sup> , 530[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 506[M-H] <sup>-</sup> , 542[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-32		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.21 - 2.60 (m, 6 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.58 (t, J=5.1 Hz, 2 H) 3.68 (td, J=5.1, 5.0 Hz, 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 3 H) 6.48 - 6.57 (m, 1 H) 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] <sup>+</sup> , 544[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M-H] <sup>-</sup> , 556[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-33		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.87 (tt, J=6.2, 5.5 Hz, 2 H) 2.20 - 2.59 (m, 6 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 3.69 (td, J=6.2, 5.6 Hz, 2 H) 3.81 (t, J=5.5 Hz, 2 H) 4.90 - 5.10 (m, 3 H) 7.12 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=7.9 Hz, 2 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] <sup>+</sup> , 544[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M-H] <sup>-</sup> , 556[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-34		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 2.19 - 2.59 (m, 6 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 3.73 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 3.91 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 4.91 - 5.08 (m, 3 H) 6.21 (br. s, 1 H) 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 536[M+H] <sup>+</sup> , 558[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M-H] <sup>-</sup> , 570[M+Cl] <sup>-</sup> .

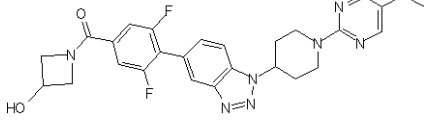
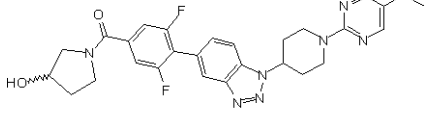
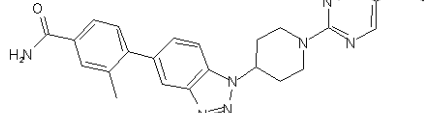
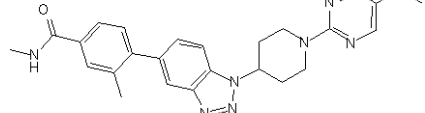
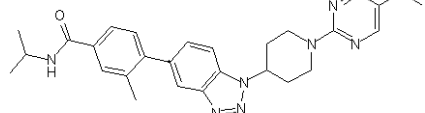
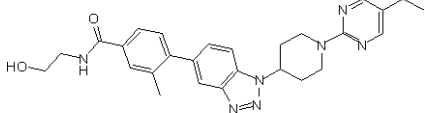
10

20

30

【 0 4 9 1 】

【表 17 - 6】

実施例	構造	
19-35		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.26 - 2.32 (m, 3 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.17 - 3.25 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 4.22 - 4.32 (m, 1 H) 4.47 - 4.60 (m, 2 H) 4.76 - 4.82 (m, 1 H) 4.96 - 5.04 (m, 3 H) 7.32 (d, J=7.4 Hz, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H) 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 520[M+H] <sup>+</sup> , 542[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 554[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-36		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.63 - 1.74 (m, 1 H) 2.01 - 2.08 (m, 2 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.48 - 3.72 (m, 2 H) 3.75 - 3.90 (m, 2 H) 4.50 - 4.66 (m, 1 H) 4.93 - 5.03 (m, 3 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 534[M+H] <sup>+</sup> , 556[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 568[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-37		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.24 - 2.32 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.37 - 2.58 (m, 4 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 5.63 (br. s, 1 H) 6.10 (br. s, 1 H) 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H) 7.61 - 7.72 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=1.5, 0.9 Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 476[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-38		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.35 - 2.56 (m, 4 H) 3.05 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 6.18 (br. d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 2 H) 7.74 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=1.4, 0.8 Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 456[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 490[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-39		$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 2.21 - 2.59 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 4.23 - 4.43 (m, 1 H) 4.92 - 5.10 (m, 3 H) 5.96 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.96 - 8.01 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> , 506[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 482[M-H] <sup>-</sup> , 518[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-40		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.25 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 - 2.56 (m, 4 H) 2.60 (t, J=5.0 Hz, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.68 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 3.88 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 3 H) 6.72 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M+Cl] <sup>-</sup> .

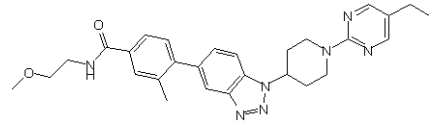
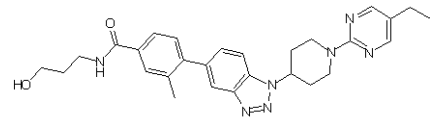
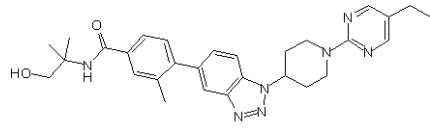
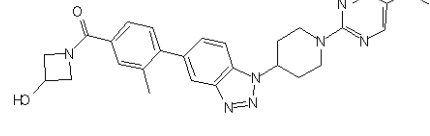
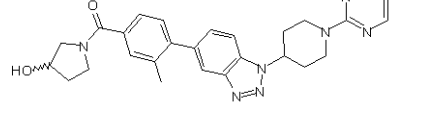
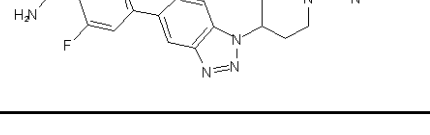
10

20

30

【 0 4 9 2 】

【表 17 - 7】

実施例	構造	
19-41		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.37 - 2.57 (m, 4 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.56 - 3.63 (m, 2 H) 3.69 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 6.56 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.99 (dd, J=1.4, 0.8 Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-42		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.83 (quin, J=5.8 Hz, 2 H) 2.28 (s, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 (t, J=6.1 Hz, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.67 (q, J=5.8 Hz, 2 H) 3.75 (q, J=5.8 Hz, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 3 H) 6.88 - 6.78 (m, 1 H) 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-43		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 2.26 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.37 - 2.45 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.73 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 4.67 - 4.74 (m, 1 H) 4.94 - 5.06 (m, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 7.34 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.95 - 8.01 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 548[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-44		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.25 - 2.29 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (d, J=6.1 Hz, 1 H) 2.38 - 2.57 (m, 4 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.05 - 4.29 (m, 2 H) 4.47 - 4.58 (m, 2 H) 4.72 - 4.81 (m, 1 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.30 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=9.3 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-45		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=8.9 Hz, 3 H) 1.71 - 1.87 (m, 1 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.31 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.57 (m, 4 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.47 - 3.93 (m, 4 H) 4.43 - 4.71 (m, 1 H) 4.93 - 5.05 (m, 3 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.34 - 7.53 (m, 3 H) 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-46		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.57 (m, 4 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 5.80 (br. s., 1 H) 6.75 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.64 - 7.76 (m, 2 H) 8.19 - 8.30 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 480[M+Cl] <sup>-</sup> .

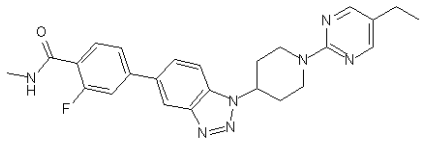
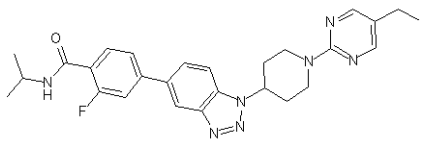
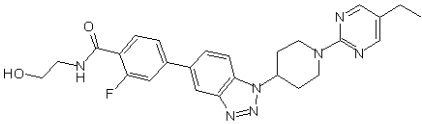
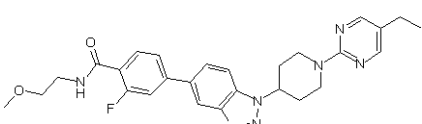
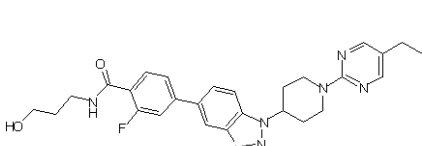
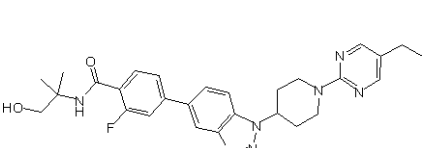
10

20

30

40

【表 17 - 8】

実施例	構造	
19-47		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.05 - 3.10 (m, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 3 H) 6.81 (br. s., 1 H) 7.40 (dd, J=13.3, 1.7 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 7.63 - 7.76 (m, 2 H) 8.18 - 8.26 (m, 3 H) 8.28 (dd, J=1.7, 0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 460[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 494[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-48		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.27 - 4.42 (m, 1 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 6.80 (dd, J=12.7, 7.8 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=13.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 7.64 - 7.69 (m, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 488[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 488[M-H] <sup>-</sup> .
19-49		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.58 (m, 5 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.71 (q, J=4.9 Hz, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 2 H) 4.93 - 5.08 (m, 3 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.42 (dd, J=13.3, 1.6 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1 H) 7.64 - 7.77 (m, 2 H) 8.12 - 8.31 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 490[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 524[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-50		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.61 (d, J=5.2 Hz, 2 H) 3.72 (q, J=5.2 Hz, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=13.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 7.62 - 7.77 (m, 2 H) 8.14 - 8.25 (m, 3 H) 8.26 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 504[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 538[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-51		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.79 - 1.90 (m, 2 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.56 (m, 4 H) 3.03 (t, J=6.2 Hz, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.66 - 3.79 (m, 4 H) 4.94 - 5.05 (m, 3 H) 7.08 - 7.20 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=13.3, 1.7 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 3 H) 8.28 (dd, J=1.5, 0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 504[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 538[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-52		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.57 (m, 4 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.73 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 4.53 (t, J=6.2 Hz, 1 H) 4.93 - 5.07 (m, 3 H) 6.87 (br. d, J=14.0 Hz, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.56 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H) 7.64 - 7.75 (m, 2 H) 8.16 (t, J=8.3 Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 518[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 552[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 4 9 4 】

40



【表 17 - 9】

実施例	構造	
19-53		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.64 (d, J=6.1 Hz, 1 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H) 4.49 (dd, J=10.5, 6.9 Hz, 1 H) 4.71 - 4.80 (m, 1 H) 4.94 - 5.06 (m, 3 H) 7.37 (dd, J=11.2, 1.6 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 3 H) 8.20 - 8.27 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 536[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-54		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.67 - 1.80 (m, 1 H) 1.98 - 2.22 (m, 2 H) 2.24 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.33 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.89 (m, 3 H) 4.47 - 4.68 (m, 1 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 7.38 (ddd, J=10.8, 4.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 516[M+H] <sup>+</sup> .
19-55		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.92 - 5.06 (m, 3 H) 5.65 - 5.90 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.59 (d, J=6.1 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 1 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 476[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-56		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.53 (m, 4 H) 2.55 (s, 3 H) 3.04 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 3.13 - 3.26 (m, 2 H) 4.93 - 5.05 (m, 3 H) 5.84 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 8.20 - 8.25 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 456[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 454[M-H] <sup>-</sup> .
19-57		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.53 (m, 4 H) 2.54 (s, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.25 - 4.38 (m, 1 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 5.62 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 3 H) 7.60 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 518[M+Cl] <sup>-</sup> .
19-59		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 2.35 - 2.55 (m, 4 H) 2.56 (s, 3 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.56 - 3.62 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 6.20 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 7.45 - 7.54 (m, 3 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 4 9 5 】

【表 17 - 10】

実施例	構造	
19-60		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.82 (dt, J=11.7, 5.7 Hz, 2 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.34 - 2.46 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 3.11 (t, J=6.0 Hz, 1 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.66 (q, J=6.0 Hz, 2 H) 3.77 (q, J=6.0 Hz, 2 H) 4.92 - 5.05 (m, 3 H) 6.35 (t, J=6.0 Hz, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 3 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.17 - 8.20 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+C1] <sup>-</sup> .
19-61		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.43 (s, 6 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.53 (m, 4 H) 2.54 (s, 3 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 3.74 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 4.69 (t, J=6.1 Hz, 1 H) 4.93 - 5.05 (m, 3 H) 5.90 (s, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 548[M+C1] <sup>-</sup> .
19-62		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.19 - 1.26 (m, 3 H) 2.25 - 2.33 (m, 2 H) 2.34 - 2.58 (m, 7 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.83 - 4.12 (m, 3 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 4.70 - 4.79 (m, 1 H) 4.93 - 5.05 (m, 3 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+C1] <sup>-</sup> .
19-63		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.60 - 1.70 (m, 1 H) 1.94 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.41 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.51 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.28 - 3.55 (m, 2 H) 3.77 - 3.81 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 4.42 - 4.67 (m, 1 H) 4.93 - 5.06 (m, 3 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.59 - 7.75 (m, 2 H) 8.23 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+C1] <sup>-</sup> .
19-64		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.04 - 2.32 (m, 4 H) 2.39 - 2.54 (m, 2 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 4.76 - 4.91 (m, 2 H) 5.24 - 5.38 (m, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 8.10 - 8.17 (m, 1 H) 8.27 - 8.37 (m, 3 H) 8.62 - 8.70 (m, 1 H) 9.04 - 9.09 (m, 1 H) 9.31 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] <sup>+</sup> .
19-65		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.04 - 2.32 (m, 4 H) 2.39 - 2.54 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 4.75 - 4.91 (m, 2 H) 5.22 - 5.38 (m, 1 H) 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.61 - 8.68 (m, 1 H) 9.04 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 458[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 4 9 6 】

【表 17 - 11】

実施例	構造	
19-66		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.05 - 2.32 (m, 4 H) 2.38 - 2.54 (m, 2 H) 3.13 - 3.29 (m, 2 H) 3.35 - 3.46 (m, 2 H) 3.51 - 3.63 (m, 2 H) 4.75 - 4.92 (m, 3 H) 5.24 - 5.39 (m, 1 H) 8.10 - 8.17 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.63 - 8.69 (m, 1 H) 8.83 - 8.90 (m, 1 H) 9.05 - 9.08 (m, 1 H) 9.30 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 474[M+H] $^+$ .
19-67		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1.13 - 1.19 (m, 3 H) 1.22 (d, $J=6.5$ Hz, 6 H) 2.05 - 2.31 (m, 4 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 4.77 - 4.90 (m, 2 H) 5.24 - 5.38 (m, 1 H) 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 8.29 - 8.33 (m, 2 H) 8.58 - 8.68 (m, 2 H) 9.05 - 9.08 (m, 1 H) 9.26 - 9.30 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H] $^+$ .
19-68		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1.11 - 1.21 (m, 3 H) 2.03 - 2.31 (m, 4 H) 2.41 - 2.53 (m, 2 H) 2.81 - 2.90 (m, 3 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 4.77 - 4.89 (m, 2 H) 5.24 - 5.38 (m, 1 H) 8.10 - 8.17 (m, 1 H) 8.31 (s, 2 H) 8.62 - 8.69 (m, 1 H) 8.79 - 8.87 (m, 1 H) 9.03 - 9.08 (m, 1 H) 9.27 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H] $^+$ .

10

【0497】

実施例 20 - 1

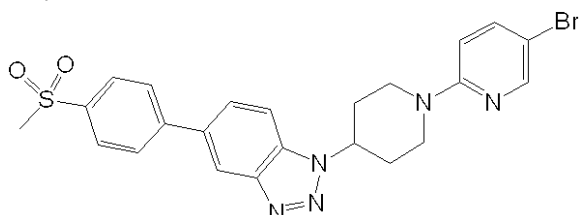
20

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

( 1 ) 1 - [ 1 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【0498】

【化303】



30

参考例 12 で得られた化合物 ( 400 mg ) および炭酸セシウム ( 1.66 g ) のジメチルスルホキシド ( 8 ml ) 懸濁液をマイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 Initiator Sixty<sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 180 にて 20 分間攪拌後、反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 65 : 35 ) にて 2 回精製後、クロロホルム - ヘキサンで粉末化し、表題化合物 ( 170 mg ) を無色粉末として得た。

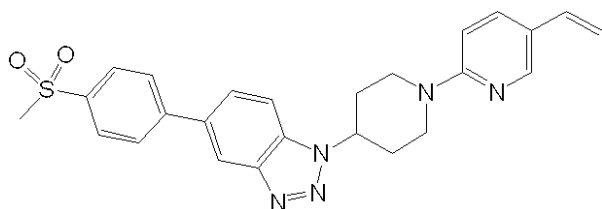
40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 2.23 - 2.38 (m, 2 H) 2.41 - 2.58 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 4.45 - 4.56 (m, 2 H) 4.92 - 5.05 (m, 1 H) 6.65 - 6.71 (m, 1 H) 7.60 (dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.84 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.06 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.23 - 8.26 (m, 1 H) 8.29 - 8.31 (m, 1 H).

( 2 ) 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【0499】

## 【化304】



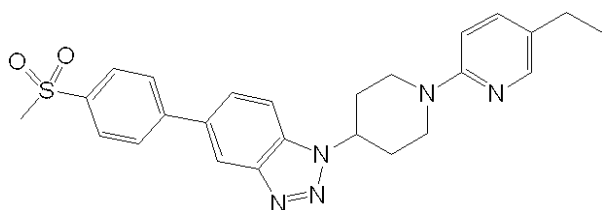
実施例20-1(1)で得られた化合物(142mg)、トリブチル(ビニル)チン(96 $\mu$ l)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(9.7mg)の1,4-ジオキサン(1.5ml)懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、150℃にて30分攪拌した。反応液をセライト(登録商標)ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:酢酸エチル=95:5~65:35)にて精製後、クロロホルム-ヘキサン混合溶液で結晶化し、表題化合物(33mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.25 - 2.38 (m, 2 H) 2.43 - 2.60 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 4.52 - 4.64 (m, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 1 H) 5.13 - 5.19 (m, 1 H) 5.57 - 5.66 (m, 1 H) 6.58 - 6.70 (m, 1 H) 6.73 - 6.79 (m, 1 H) 7.64 - 7.77 (m, 3 H) 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.20 - 8.23 (m, 1 H) 8.29 - 8.31 (m, 1 H).

(3) 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【0500】

## 【化305】



実施例20-1(2)で得られた化合物(33mg)および水酸化パラジウム(II)(6.6mg)の1,4-ジオキサン(2ml)懸濁液を水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液をセライト(登録商標)ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、表題化合物(23mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.26 - 2.36 (m, 2 H) 2.45 - 2.62 (m, 4 H) 3.07 - 3.20 (m, 5 H) 4.46 - 4.56 (m, 2 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 6.71 - 6.78 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.02 - 8.11 (m, 3 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 462[M+H]<sup>+</sup>, 484[M+Na]<sup>+</sup>.

## 【0501】

## 実施例20-2

1 - [ 1 - ( 6 - エチルピリダジン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

(1) 1 - [ 1 - ( 6 - エチルピリダジン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【0502】

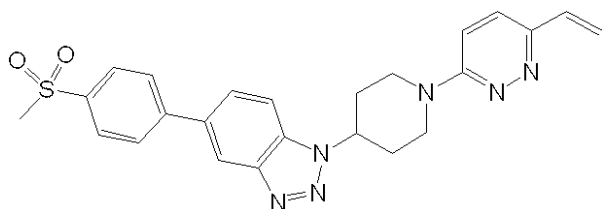
10

20

30

40

## 【化306】



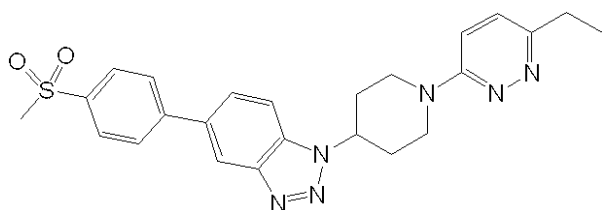
参考例12で得られた化合物(300mg)、参考例G-1で得られた化合物(215mg)および炭酸セシウム(1.2g)のジメチルスルホキシド(2ml)懸濁液をマイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、180℃にて30分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えた後、セライト(登録商標)ろ過し、不溶物を除去した。ろ液の有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:酢酸エチル=90:10~40:60)にて2回精製し、表題化合物(107mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 2.46 - 2.64 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.28 - 3.42 (m, 2 H) 4.61 - 4.73 (m, 2 H) 4.95 - 5.11 (m, 1 H) 5.44 - 5.53 (m, 1 H) 5.94 - 6.04 (m, 1 H) 6.89 - 7.07 (m, 2 H) 7.47 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.64 - 7.78 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.29 - 8.33 (m, 1 H).

(2)-1-[1-(6-エチルピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ベンゾトリアゾール

## 【0503】

## 【化307】



実施例20-2(1)で得られた化合物(107mg)を用いて、実施例20-1(3)と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(45mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.35 (t, J=7.9 Hz, 3 H) 2.28 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.63 (m, 2 H) 2.89 (q, J=7.9 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.22 - 3.37 (m, 2 H) 4.54 - 4.67 (m, 2 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 7.02 (d, J=9.3 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=9.3 Hz, 1 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H]<sup>+</sup>.

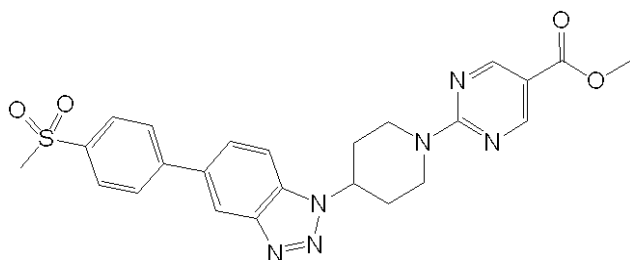
MS ESI/APCI Dual nega: 497[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例20-3

メチル 2-(4-{5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル}ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート

## 【0504】

## 【化 3 0 8】



参考例 12 で得られた化合物 (400 mg) とメチル 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレート (351 mg) を用いて、参考例 20 - 1 (1) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (230 mg) を無色粉末として得た。

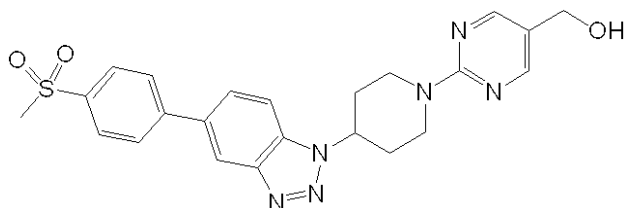
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.28 - 2.55 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.29 - 3.43 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.98 - 5.19 (m, 3 H) 7.64 - 7.78 (m, 2 H) 7.84 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.06 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.29 - 8.32 (m, 1 H) 8.90 (s, 2 H).

実施例 20 - 4

[2 - (4 - {5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル}ピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル]メタノール

## 【0505】

## 【化 3 0 9】



実施例 20 - 3 で得られた化合物 (140 mg) のテトラヒドロフラン (28 ml) 懸濁液を氷浴で冷却後、リチウムアルミニウムヒドリド (22 mg) を加えて室温で3時間攪拌し、さらにリチウムアルミニウムヒドリド (22 mg) を加えて1時間攪拌した。反応液に水、6 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 99 : 1 ~ 95 : 5) にて精製後、クロロホルム - ヘキサンで粉末化し、表題化合物 (60 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.57 - 1.63 (m, 1 H) 2.23 - 2.52 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 4.58 (d,  $J=5.4$  Hz, 2 H) 4.95 - 5.12 (m, 3 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 7.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 8.39 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 499[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 20 - 5

2 - [2 - (4 - {5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル}ピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル]プロパン - 2 - オール

## 【0506】

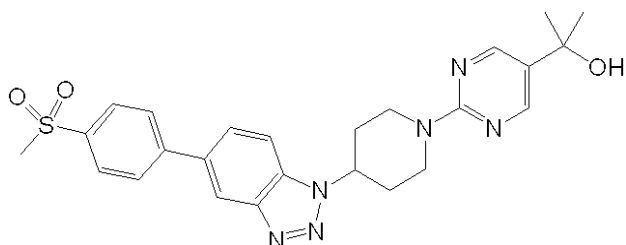
10

20

30

40

## 【化 3 1 0】



実施例 20 - 3 で得られた化合物 ( 80 mg ) のクロロホルム ( 4 ml ) 懸濁液を氷浴で冷却後、メチルマグネシウムクロリド ( 3 M ジエチルエーテル溶液、1.1 ml ) を加えて室温で 2 時間攪拌し、さらにメチルマグネシウムクロリド ( 3 M ジエチルエーテル溶液、1.0 ml ) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に 6 M 水酸化ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、セライト ( 登録商標 ) を通してろ過した。ろ液の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム ~ クロロホルム : メタノール = 95 : 5 ) にて精製し、表題化合物 ( 13 mg ) を無色粉末として得た。

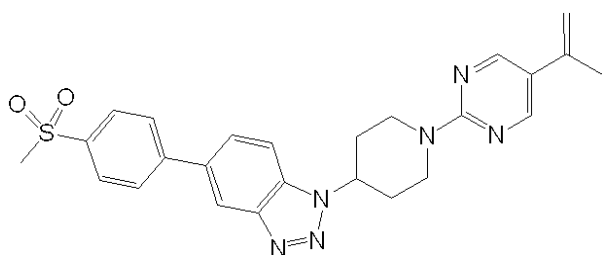
$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.61 ( s, 6 H ) 2.23 - 2.54 ( m, 4 H ) 3.12 ( s, 3 H ) 3.17 - 3.31 ( m, 2 H ) 4.94 - 5.09 ( m, 3 H ) 7.67 - 7.77 ( m, 2 H ) 7.80 - 7.87 ( m, 2 H ) 8.02 - 8.09 ( m, 2 H ) 8.26 - 8.32 ( m, 1 H ) 8.51 ( s, 2 H ) .

実施例 20 - 6

5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - { 1 - [ 5 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 5 0 7 】

## 【化 3 1 1】



実施例 20 - 3 で得られた化合物 ( 100 mg ) のテトラヒドロフラン ( 2 ml ) 懸濁液に室温でメチルマグネシウムクロリド ( 3 M ジエチルエーテル溶液、1.36 ml ) を加えて室温で 1 時間、60 にて 3 時間攪拌した。反応液に 2 M 塩酸を加えてクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 70 : 30 ~ クロロホルム : メタノール = 90 : 10 ) にて精製し、表題化合物 ( 9 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 2.09 - 2.14 ( m, 3 H ) 2.26 - 2.54 ( m, 4 H ) 3.12 ( s, 3 H ) 3.19 - 3.33 ( m, 2 H ) 4.96 - 5.11 ( m, 4 H ) 5.27 - 5.32 ( m, 1 H ) 7.66 - 7.77 ( m, 2 H ) 7.80 - 7.87 ( m, 2 H ) 8.01 - 8.10 ( m, 2 H ) 8.27 - 8.32 ( m, 1 H ) 8.49 ( s, 2 H ) .

MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H]<sup>+</sup>.

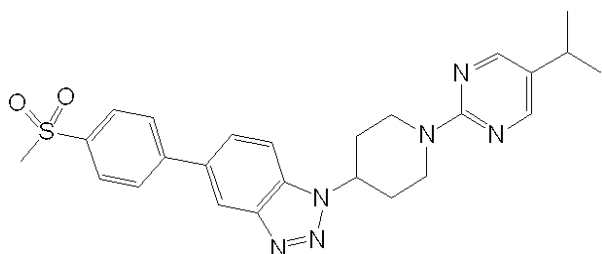
MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 20 - 7

5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - { 1 - [ 5 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 5 0 8 】

## 【化 3 1 2】



実施例 20 - 6 で得られた化合物 ( 90 mg ) を用いて、参考例 20 - 1 ( 3 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 62 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 - 1.30 (m, 6 H) 2.25 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.52 (m, 2 H) 2.75 - 2.89 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 4.95 - 5.06 (m, 3 H) 7.67 - 7.76 (m, 2 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 8.03 - 8.08 (m, 2 H) 8.26 (s, 2 H) 8.29 (dd,  $J=1.6, 0.9$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H]<sup>+</sup>, 499[M+Na]<sup>+</sup>.

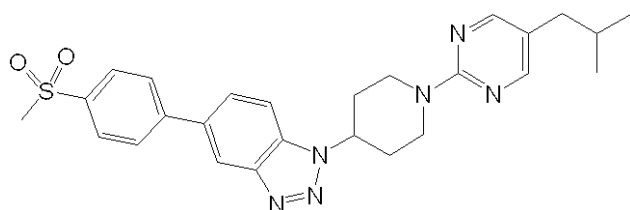
MS ESI/APCI Dual nega: 511[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 20 - 8

1 - { 1 - [ 5 - ( 2 - メチルプロピル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 5 0 9 】

## 【化 3 1 3】



実施例 13 - 20 で得られた化合物 ( 90 mg ) を用いて、参考例 20 - 1 ( 3 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 16 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.89 - 0.97 (m, 6 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 4 H) 2.38 - 2.54 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 3 H) 7.68 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H) 8.18 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H]<sup>+</sup>, 513[M+Na]<sup>+</sup>.

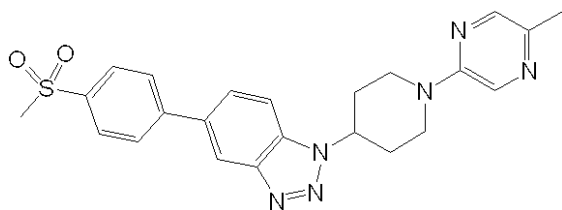
MS ESI/APCI Dual nega: 525[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 20 - 9

1 - [ 1 - ( 5 - メチルピラジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 5 1 0 】

## 【化 3 1 4】



参考例 12 で得られた化合物 ( 192 mg ) をテトラヒドロフラン ( 4 ml ) およびク口口ホルム ( 1 ml ) に溶解し、ここに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下有機溶媒を除去した後、ダイヤイオン HP 20 を充填したカラム管に通し、充填剤を蒸留水で洗浄した後、吸着物質をアセトンにより溶出した。



溶出液を減圧下濃縮することで5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾール(139mg)を淡灰色粉末として得た。

マイクロウェーブ反応容器に上記反応で得られた5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾール(100mg)、(1,3-ジイソプロピルイミダゾール-2-イリデン)(3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド(7.6mg)、炭酸セシウム(274mg)を入れセブタムで容器を密閉し、容器内をアルゴン置換した。乾燥1,2-ジメトキシエタン(2.5ml)を加えた後、80℃にて1時間撹拌した。この反応系へ1M 2-プロモ-5-メチルピラジンの1,2-ジメトキシエタン溶液(337μl)を加え、マイクロウェーブ反応装置(Biotage社製 Initiator Sixty™(商品名))を用いて、マイクロウェーブ照射下120℃にて1時間撹拌した。室温へ冷却した後、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて3回抽出し、得られた有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=1:0~9:1)にて精製し、さらにクロロホルム-ヘキサンから再結晶することで表題化合物(71mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.28 - 2.40 (m, 2 H) 2.42 - 2.46 (m, 3 H) 2.47 - 2.62 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 3.16 - 3.29 (m, 2 H) 4.45 - 4.58 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 8.00 - 8.03 (m, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 2 H) 8.17 - 8.20 (m, 1 H) 8.29 - 8.32 (m, 1 H).

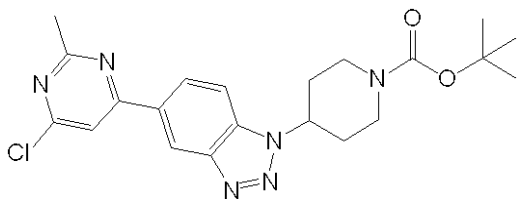
MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+H]<sup>+</sup>, 471[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 2 1 - 1

tert-ブチル 4-[5-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート

【0511】

【化315】



参考例 9 で得られた化合物(100mg)と4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン(57mg)を用いて、実施例 2-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(81.2mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.52 (s, 9 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.30 - 2.46 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.99 - 3.14 (m, 2 H) 4.36 (br. d, J=12.1 Hz, 2 H) 4.80 - 4.96 (m, 1 H) 7.62 - 7.71 (m, 2 H) 8.25 - 8.33 (m, 1 H) 8.78 (dd, J=1.5, 0.7 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]<sup>+</sup>, 451[M+Na]<sup>+</sup>.

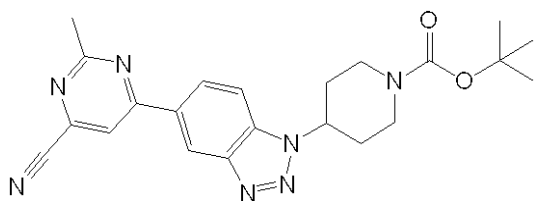
MS ESI/APCI Dual nega: 463[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 2 1 - 2

tert-ブチル 4-[5-(6-シアノ-2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート

【0512】

## 【化 3 1 6】



実施例 2 1 - 1 で得られた化合物 ( 6 2 . 4 m g ) の N - メチルピロリドン ( 2 m l ) 溶液へ、シアン化ナトリウム ( 4 2 . 8 m g ) 、 1 , 4 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( 1 6 . 3 m g ) を加え 8 0 ° にて 4 時間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 6 : 4 ) にて精製し、表題化合物 ( 3 6 . 3 m g ) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.52 ( s, 9 H ) 2.16 - 2.27 ( m, 2 H ) 2.38 ( d q, J=3.9, 12.1 Hz, 2 H ) 2.88 ( s, 3 H ) 2.98 - 3.13 ( m, 2 H ) 4.36 ( br. d, J=11.8 Hz, 2 H ) 4.80 - 4.96 ( m, 1 H ) 7.70 ( d, J=8.9 Hz, 1 H ) 7.93 ( s, 1 H ) 8.31 ( dd, J=8.9, 1.6 Hz, 1 H ) 8.84 ( d, J=0.8 Hz, 1 H ) .

MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 454[M+Cl]<sup>-</sup>.

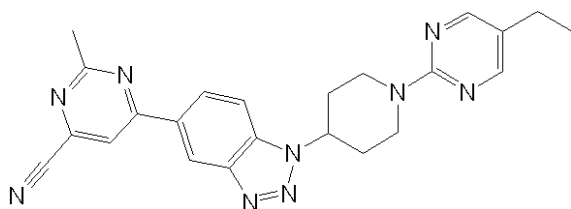
20

## 実施例 2 1 - 3

6 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボニトリル

## 【 0 5 1 3 】

## 【化 3 1 7】



30

実施例 2 1 - 2 で得られた化合物 ( 9 0 m g ) のメタノール ( 1 m l ) 懸濁液に 4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 ( 3 m l ) を加え、室温にて 3 0 分間攪拌した。その後反応液を減圧濃縮した。

得られた残渣を N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 5 m l ) 溶液に溶解し、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 6 1 . 0 m g ) 、炭酸セシウム ( 3 5 0 m g ) を加え 7 0 ° にて終夜攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 2 ~ 4 : 6 ) にて精製し、表題化合物 ( 7 . 3 m g ) を無色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.23 ( t, J=7.7 Hz, 3 H ) 2.25 - 2.34 ( m, 2 H ) 2.35 - 2.57 ( m, 4 H ) 2.88 ( s, 3 H ) 3.14 - 3.28 ( m, 2 H ) 4.93 - 5.08 ( m, 3 H ) 7.72 ( d, J=8.9 Hz, 1 H ) 7.93 ( s, 1 H ) 8.24 ( s, 2 H ) 8.29 ( d, J=8.2 Hz, 1 H ) 8.83 ( s, 1 H ) .

MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H]<sup>+</sup>, 448[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 460[M+Cl]<sup>-</sup>.

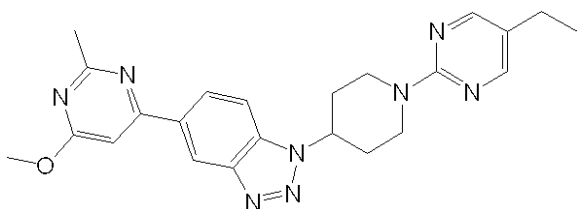
## 実施例 2 1 - 4

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 6 - メトキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾール

## 【 0 5 1 4 】

50

## 【化 3 1 8】



実施例 2 1 - 1 で得られた化合物 ( 1 5 0 m g ) のメタノール ( 1 m l ) 懸濁液に 4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 ( 3 m l ) を加え、室温にて終夜攪拌した。その後反応液を減圧濃縮した。

得られた残渣、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 1 0 0 m g )、炭酸セシウム ( 5 7 0 m g ) のジメチルスルホキシド ( 3 . 5 m l ) 懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r S i x t y <sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 1 8 0 にて 2 0 分間攪拌した。反応液を室温へ冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : クロロホルム = 8 : 2 ~ 5 : 5 ) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチルで結晶化し、表題化合物 ( 6 0 . 2 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 ( t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.23 - 2.34 ( m, 2 H) 2.35 - 2.46 ( m, 2 H) 2.51 ( q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.71 ( s, 3 H) 3.14 - 3.26 ( m, 2 H) 4.03 ( s, 3 H) 4.92 - 5.05 ( m, 3 H) 6.99 ( s, 1 H) 7.65 ( d, J=8.9 Hz, 1 H) 8.19 - 8.26 ( m, 3 H) 8.69 ( s, 1 H).

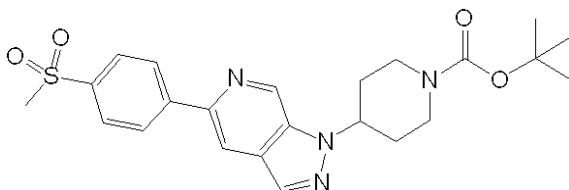
MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H]<sup>+</sup>, 453[M+Na]<sup>+</sup>.

## 実施例 2 2 - 1

t e r t - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 1 5 】

【 化 3 1 9 】



参考例 1 5 ( 3 ) で得られた化合物 ( 1 5 5 m g ) を用いて実施例 1 - 1 と同様の操作を行った。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 7 4 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 ( s, 9 H) 2.06 - 2.17 ( m, 2 H) 2.19 - 2.37 ( m, 2 H) 2.95 - 3.09 ( m, 2 H) 3.11 ( s, 3 H) 4.25 - 4.42 ( m, 2 H) 4.66 - 4.83 ( m, 1 H) 8.01 - 8.08 ( m, 2 H) 8.11 - 8.15 ( m, 2 H) 8.21 - 8.27 ( m, 2 H) 9.11 ( s, 1 H).

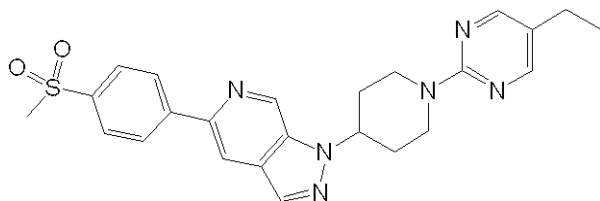
MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 2 3 - 1

1 - { 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル } - 5 - { 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 c ] ピリジン

【 0 5 1 6 】

## 【化320】



実施例 22-1 で得られた化合物 (70 mg) のメタノール (2.0 ml) 溶液に 4 M 塩化水素・1, 4-ジオキサン溶液 (500  $\mu$ l) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮して 5 - { 4 - (メチルスルホニル)フェニル } - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン 塩酸塩を得た。得られた 5 - { 4 - (メチルスルホニル)フェニル } - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン 塩酸塩と 5 - エチル - 2 - クロロピリミジン (44 mg)、炭酸セシウム (249 mg) のジメチルスルホキシド (1.5 ml) 懸濁液をマイクロウェーブ反応装置 (Biotage 社製 Initiator Sixty™ (商品名)) を用いて、マイクロウェーブ照射下 110 にて 20 分攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 : 0 ~ 95 : 5)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (44 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 2.14 - 2.25 (m, 2 H) 2.26 - 2.45 (m, 2 H) 2.50 (q,  $J=7.5$  Hz, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.13 - 3.25 (m, 2 H) 4.81 - 4.93 (m, 1 H) 4.93 - 5.03 (m, 2 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 - 8.14 (m, 2 H) 8.20 - 8.27 (m, 4 H) 9.14 (s, 1 H).

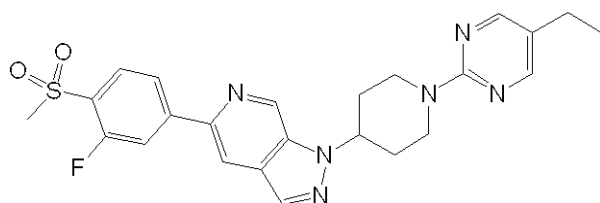
MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 24-1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

## 【0517】

## 【化321】



参考例 16 で得られた化合物 (100 mg) と 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニルボロン酸 (85 mg) を用いて実施例 4-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (16 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.8$  Hz, 3 H) 2.15 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 2.50 (q,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.84 - 4.91 (m, 1 H) 4.95 - 5.02 (m, 2 H) 7.95 - 8.06 (m, 3 H) 8.13 (s, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 9.13 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 479[M-H]<sup>-</sup>.

## 【0518】

以下の実施例 24-2 ~ 24-5 も、参考例 16 で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて、実施例 4-1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 18-1 に示す。

【 0 5 1 9 】

【 表 1 8 - 1 】

実施例	構造	
24-2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 4.85 - 4.91 (m, 1 H) 4.95 - 5.01 (m, 2 H) 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.32 - 8.36 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 515[M+Cl] <sup>-</sup> .
24-3		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.85 - 4.92 (m, 1 H) 4.95 - 5.02 (m, 2 H) 8.13 - 8.16 (m, 2 H) 8.19 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 9.36 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 462[M-H] <sup>-</sup> .
24-4		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.15 - 2.22 (m, 2 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 4.82 - 4.91 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 7.49 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.21 (s, 3 H) 8.24 - 8.28 (m, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H] <sup>+</sup> .
24-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.18 - 2.24 (m, 2 H) 2.31 - 2.41 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 4.85 - 4.92 (m, 1 H) 4.95 - 5.01 (m, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.73 - 7.76 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.54 - 8.57 (m, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

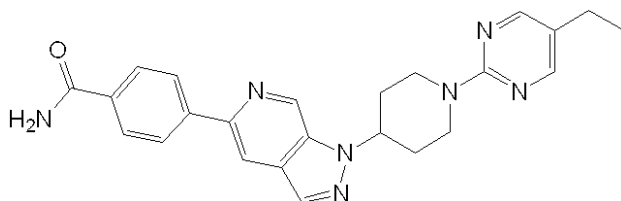
【 0 5 2 0 】

実施例 2 5 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ベンズアミド

【 0 5 2 1 】

【 化 3 2 2 】



30

参考例 1 7 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と 2 8 % アンモニア水溶液 ( 2 2 m g ) を用いて、参考例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 3 . 9 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.14 - 2.25 (m, 2 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 4.80 - 4.92 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=13.5 Hz, 2 H) 5.63 (br. s., 1 H) 6.12 (br. s., 1 H) 7.8 9 - 7.97 (m, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.10 - 9.15 (m, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H]<sup>+</sup>.MS ESI/APCI Dual nega: 426[M-H]<sup>-</sup>.

【 0 5 2 2 】

以下の実施例 2 5 - 2 ~ 2 5 - 7 も、参考例 1 7 で得られた化合物と対応するアミン化合物を用いて、実施例 5 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 1 9 - 1 に示す。

【 0 5 2 3 】

50

【表 19 - 1】

実施例	構造	
25-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.14 - 2.24 (m, 2 H) 2.24 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.06 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 4.80 - 5.02 (m, 3 H) 6.20 (br. d, J=4.4 Hz, 1 H) 7.83 - 7.93 (m, 2 H) 8.05 - 8.14 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.11 (t, J=1.0 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 440[M-H] <sup>-</sup> .
25-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 4.79 - 4.92 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=14.0 Hz, 2 H) 5.97 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.06 - 8.13 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 468[M-H] <sup>-</sup> .
25-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.14 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=5.0 Hz, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.68 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 3.88 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 4.81 - 4.91 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=13.5 Hz, 2 H) 6.66 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.04 - 8.15 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 506[M+Cl] <sup>-</sup> .
25-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.60 (d, J=4.8 Hz, 2 H) 3.70 (q, J=4.8 Hz, 2 H) 4.79 - 4.91 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=13.7 Hz, 2 H) 6.58 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 2 H) 8.05 - 8.15 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.12 (t, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M+Cl] <sup>-</sup> .
25-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.83 (dd, J=5.9 Hz, 2 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.34 (qd, J=12.3, 4.0 Hz, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.08 (t, J=5.9 Hz, 1 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 3.68 (q, J=5.9 Hz, 2 H) 3.75 (q, J=5.9 Hz, 2 H) 4.80 - 4.91 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=14.0 Hz, 2 H) 6.67 (t, J=6.2 Hz, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 2 H) 8.03 - 8.13 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.11 (d, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M+Cl] <sup>-</sup> .
25-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.45 (s, 6 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.26 - 2.42 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.74 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 4.68 (t, J=6.3 Hz, 1 H) 4.80 - 4.91 (m, 1 H) 4.97 (br. d, J=14.0 Hz, 2 H) 6.21 (s, 1 H) 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.06 - 8.14 (m, 4 H) 8.22 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

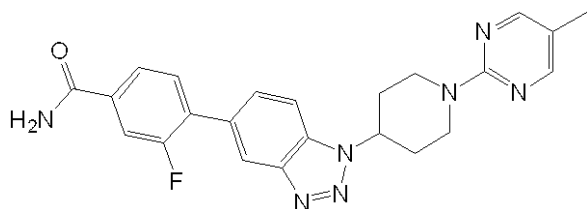
【 0 5 2 4 】

実施例 26 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - カルバモイルフェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 5 2 5 】

## 【化 3 2 3】



実施例 13 - 12 で得られた化合物 (53 mg) のジメチルスルホキシド (1.0 ml) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.19 ml) を加え、115 にて 15 分攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で 3 回、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 99 : 1) にて精製を行い、表題化合物 (52 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.17 (s, 3 H) 2.27 - 2.33 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 3.18 - 3.25 (m, 2 H) 4.92 - 4.98 (m, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 7.60 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 4 H) 8.21 (s, 2 H) 8.24 (s, 1 H).

MS ESI posi: 432[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0526】

実施例 26 - 2 も実施例 14 - 12 で得られた化合物を用いて、実施例 26 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 20 - 1 に示す。

## 【0527】

## 【表 20 - 1】

実施例	構造	
26-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.27 - 2.33 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 4.90 - 4.95 (m, 2 H) 4.98 - 5.04 (m, 1 H) 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 4 H) 8.25 (s, 3 H). MS ESI posi: 436[M+H] <sup>+</sup> .

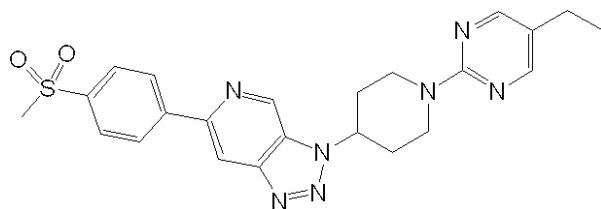
## 【0528】

## 実施例 27 - 1

3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] ピリジン

## 【0529】

## 【化 3 2 4】



参考例 18 (7) で得られた化合物 (35 ml) を用いて、実施例 1 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (20 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.24 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.34 - 2.41 (m, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 2.53 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.21 - 3.34 (m, 2 H) 5.03 (d,  $J=13.6$  Hz, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 8.08 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.23 - 8.31 (m, 4 H) 8.43 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H]<sup>+</sup>, 486[M+Na]<sup>+</sup>.

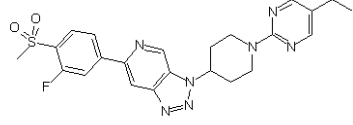
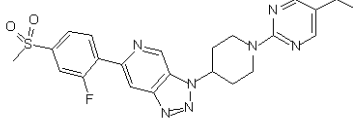
MS ESI/APCI Dual nega: 498[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 27 - 2 ~ 27 - 3 も参考例 18 (7) で得られた化合物を用いて、実施例 27 -

1に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表21-1に示す。

【0530】

【表21-1】

実施例	構造	
27-2		<sup>1</sup> H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.98 - 5.04 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.99 - 8.10 (m, 3 H) 8.23 (s, 2 H) 8.42 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H] <sup>+</sup> , 504[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 516[M+Cl] <sup>-</sup> .
27-3		<sup>1</sup> H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 4.98 - 5.04 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.80 (dd, J=10.1, 1.7 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.33 (dd, J=8.2, 7.6 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H] <sup>+</sup> , 504[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 516[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

【0531】

実施例 28 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - (

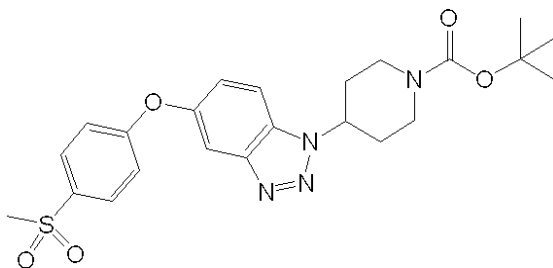
メチルスルホニル)フェノキシ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

( 1 ) tert - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] - 1 H -

ベンゾトリアゾール - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【0532】

【化325】



参考例 9 で得られた化合物 ( 153 mg ) をテトラヒドロフラン ( 4 . 0 ml ) - 水 ( 1 . 0 ml ) の混合溶液に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム ( 153 mg )、酢酸 ( 0 . 014 ml ) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をクロロホルム ( 1 . 5 ml ) に溶解し、4 - メチルスルホニルフェノール ( 92 mg )、酢酸銅 ( II ) ( 65 mg )、及びトリエチルアミン ( 0 . 25 ml ) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層をアンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 90 : 10 ) にて精製を行い、表題化合物 ( 37 mg ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 (s, 9 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.30 - 2.42 (m, 2 H) 2.99 - 3.12 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 4.25 - 4.45 (m, 2 H) 4.82 - 4.89 (m, 1 H) 7.09 - 7.12 (m, 2 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 7.62 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 2 H).

( 2 ) 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ ( 4 - メチルスルホニル ) フェノキシ ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【0533】

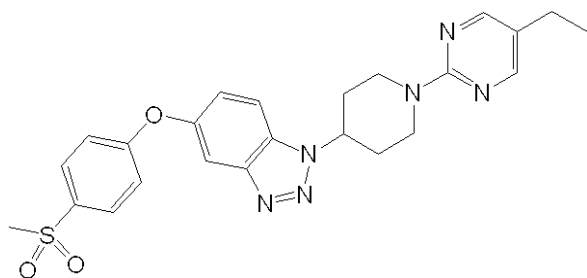
30

40

50



## 【化 3 2 6】



実施例 28 - 1 (1) で得られた化合物 (37 mg) を用いて実施例 3 - 1、3 - 2 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (22 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 2.51 (q,  $J=7.4$  Hz, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 4.94 - 5.02 (m, 3 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 7.63 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H) 7.73 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H).

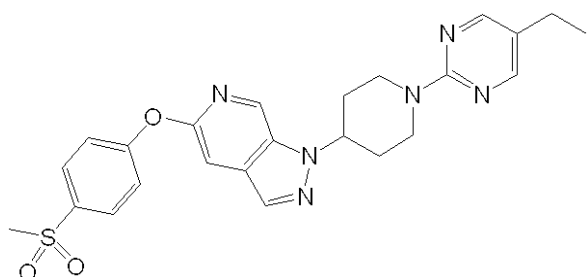
MS ESI posi: 479[M+H] $^+$ .

実施例 29 - 1

1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

## 【0534】

## 【化 3 2 7】



参考例 16 で得られた化合物 (100 mg) に 4 - (メチルスルホニル) フェノール (53.4 mg)、ヨウ化銅 (4.91 mg)、ピコリン酸 (6.35 mg)、リン酸三カリウム (109 mg) を加えた。反応系内をアルゴンで置換し、ジメチルスルホキシド (0.516 ml) を加え、100 にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4) にて精製し、表題化合物 (87 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.14 - 2.21 (m, 2 H) 2.27 - 2.36 (m, 2 H) 2.50 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.13 - 3.20 (m, 2 H) 4.77 - 4.84 (m, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 2 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.74 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 479[M+H] $^+$ .

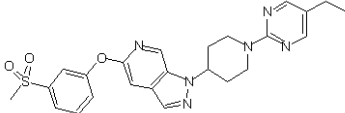
MS ESI/APCI Dual nega: 477[M-H] $^-$ , 513[M+Cl] $^-$ .

## 【0535】

実施例 29 - 2 も参考例 16 で合成した化合物と対応するフェノールを用いて、実施例 29 - 1 に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 22 - 1 に示す。

## 【0536】

【表 2 2 - 1】

実施例	構造	
29-2		$^1\text{H NMR}$ (600MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.15 - 2.21 (m, 2 H) 2.27 - 2.36 (m, 2 H) 2.49 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.19 (m, 2 H) 4.75 - 4.83 (m, 1 H) 4.93 - 4.99 (m, 2 H) 7.29 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 - 7.70 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H) 8.71 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 479[M+H] <sup>+</sup> , 501[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 477[M-H] <sup>-</sup> , 513[M+Cl] <sup>-</sup> .

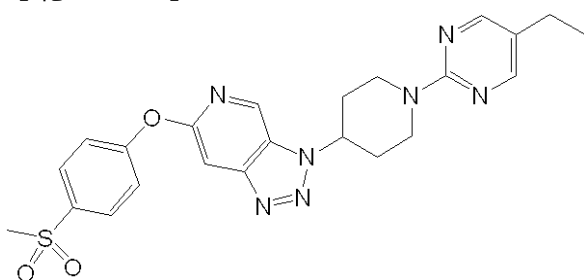
【0537】

実施例 30 - 1

3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【0538】

【化328】



参考例 18 (7) で得られた化合物 (90 mg) を用いて、実施例 29 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (70 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.30 - 2.36 (m, 2 H) 2.36 - 2.44 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.17 - 3.26 (m, 2 H) 5.00 (d, J=13.6 Hz, 2 H) 5.06 - 5.14 (m, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.62 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.94 - 7.98 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.83 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H]<sup>+</sup>, 502[M+Na]<sup>+</sup>.

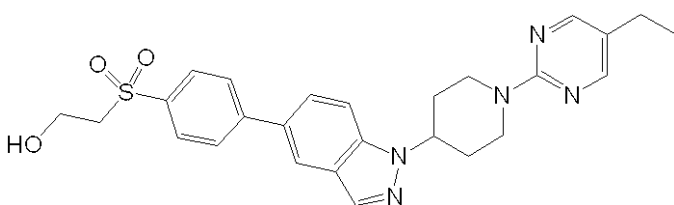
MS ESI/APCI Dual nega: 514[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 31 - 1

2 - [ ( 4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - インダゾル - 5 - イル } フェニル ) スルホニル ] エタノール

【0539】

【化329】



参考例 19 で得られた化合物 (100 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2.3 ml) 溶液へ、参考例 D - 2 で得られた化合物 (80 mg)、[ 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 (10 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (350  $\mu\text{l}$ ) を加え、100 にて1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 98 : 2 ~ 93 : 7) にて精製後、酢酸エチル - クロロホルム - ヘキサン

10

20

30

40

50

混合液で再結晶を行い、表題化合物 ( 67 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.24 - 2.42 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.78 (t, J=6.5 Hz, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 4.01 - 4.11 (m, 2 H) 4.67 - 4.81 (m, 1 H) 4.90 - 5.03 (m, 2 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 7.96 - 8.04 (m, 3 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H).

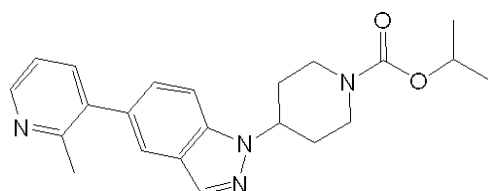
MS ESI/APCI Dual posi: 492[M+H]<sup>+</sup>, 514[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 32 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0540 】

【 化 330 】



参考例 20 で得られた化合物 ( 80.0 mg ) のクロロホルム ( 2 ml ) 溶液へ、トリエチルアミン ( 76.1 μl )、クロロギ酸イソプロピル ( 47.0 μl ) を加え室温にて 1 時間半攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4 ~ 2 : 8 ) にて精製後、ヘキサン - ジエチルエーテル混合液で粉末化し、表題化合物 ( 61.2 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 2.01 - 2.13 (m, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.95 - 3.12 (m, 2 H) 4.28 - 4.51 (m, 2 H) 4.56 - 4.70 (m, 1 H) 4.91 - 5.03 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 7.66 - 7.69 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H).

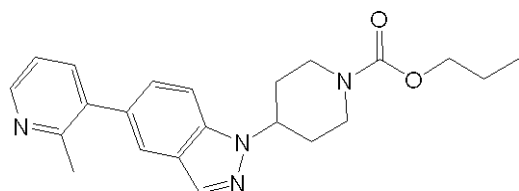
MS ESI/APCI Dual posi: 379[M+H], 401[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 32 - 2

プロピル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0541 】

【 化 331 】



参考例 20 で得られた化合物 ( 80.0 mg ) とクロロギ酸プロピル ( 46.1 μl ) を用いて、実施例 32 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 69.8 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.98 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 2.30 (qd, J=12.2, 4.1 Hz, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.95 - 3.14 (m, 2 H) 4.09 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 4.29 - 4.49 (m, 2 H) 4.63 (tt, J=11.4, 4.4 Hz, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.35 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H) 7.67 (dd, J=1.6, 0.9 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.52 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 379[M+H]<sup>+</sup>, 401[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 32 - 3

10

20

30

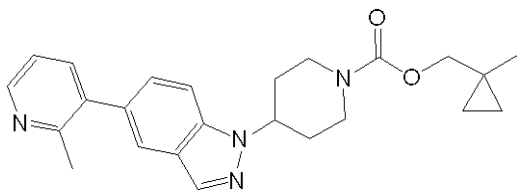
40

50

(メチルシクロプロピル)メチル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 5 4 2 】

【 化 3 3 2 】



1 - メチルシクロプロパンメタノール ( 1 1 8 m g ) のテトラヒドロフラン ( 1 m l ) 溶液へ、トリホスゲン ( 1 3 8 m g ) のテトラヒドロフラン ( 1 m l ) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、トリエチルアミン ( 3 8 0 μ l ) を加えた。室温で20分攪拌した後に、参考例20で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) を反応溶液の中に加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4 ~ 2 : 8 ) にて精製後、ヘキサン - ジエチルエーテル混合液で粉末化し、表題化合物 ( 7 5 . 6 m g ) を無色粉末として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 0.33 - 0.42 ( m, 2 H ) 0.48 - 0.55 ( m, 2 H ) 1.16 ( s, 3 H ) 2.03 - 2.17 ( m, 2 H ) 2.23 - 2.40 ( m, 2 H ) 2.53 ( s, 3 H ) 2.95 - 3.17 ( m, 2 H ) 3.93 ( s, 2 H ) 4.34 - 4.47 ( m, 2 H ) 4.58 - 4.72 ( m, 1 H ) 7.21 ( dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1 H ) 7.35 ( dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1 H ) 7.48 - 7.60 ( m, 2 H ) 8.05 ( s, 1 H ) 8.52 ( dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H ) .

20

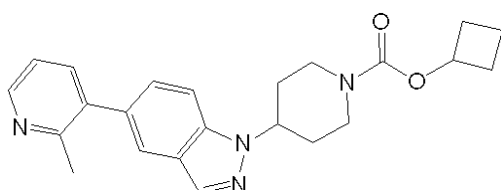
MS ESI/APCI Dual posi: 405[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 - 4

シクロブチル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 5 4 3 】

【 化 3 3 3 】



30

参考例20で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) とシクロブタノール ( 9 8 . 7 m g ) を用いて、実施例32-3と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 8 . 6 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.61 - 1.88 ( m, 2 H ) 2.01 - 2.18 ( m, 4 H ) 2.19 - 2.45 ( m, 4 H ) 2.53 ( s, 3 H ) 2.94 - 3.13 ( m, 2 H ) 4.27 - 4.45 ( m, 2 H ) 4.56 - 4.69 ( m, 1 H ) 4.90 - 5.06 ( m, 1 H ) 7.17 - 7.25 ( m, 1 H ) 7.30 - 7.40 ( m, 1 H ) 7.47 - 7.59 ( m, 2 H ) 7.67 ( dd, J=1.6, 0.9 Hz, 1 H ) 8.05 ( s, 1 H ) 8.52 ( dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H ) .

40

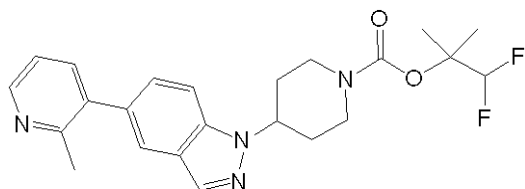
MS ESI/APCI Dual posi: 391[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 3 2 - 5

1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 5 4 4 】

## 【化 3 3 4】



参考例 20 で得られた化合物 (80.0 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液へ、トリエチルアミン (76.1  $\mu$ l)、参考例 I - 1 で得られた化合物 (142 mg) を加え室温にて 30 分間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層をフェーズセパレーターに通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4 ~ 2 : 8) にて精製後、ヘキサン - ジエチルエーテル混合液で粉末化し、表題化合物 (101 mg) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.53 - 1.58 (m, 6 H) 2.04 - 2.13 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.96 - 3.18 (m, 2 H) 4.19 - 4.47 (m, 2 H) 4.56 - 4.72 (m, 1 H) 5.93 - 6.42 (m, 1 H) 7.21 (dd,  $J=7.6, 4.8$  Hz, 1 H) 7.35 (dd,  $J=8.7, 1.6$  Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.52 (dd,  $J=4.8, 1.9$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] $^+$ .

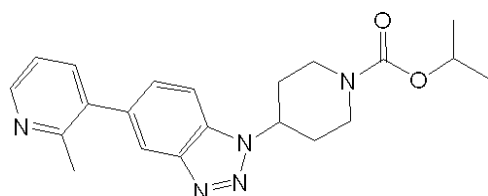
20

## 実施例 3 3 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 5 4 5 】

## 【化 3 3 5】



30

参考例 21 で得られた化合物 (80.0 mg) とクロロギ酸イソプロピル (46.8  $\mu$ l) を用いて、実施例 3 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (83.6 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 2.18 - 2.29 (m, 2 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 3.03 - 3.17 (m, 2 H) 4.31 - 4.51 (m, 2 H) 4.82 - 5.06 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.53 - 8.59 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 380[M+H] $^+$ , 402[M+Na] $^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 414[M+Cl] $^-$ .

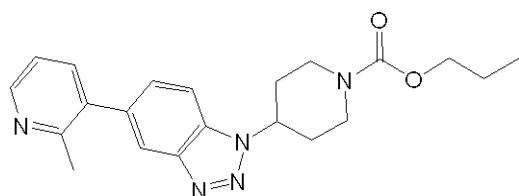
40

## 実施例 3 3 - 2

プロピル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 5 4 6 】

## 【化 3 3 6】



50

参考例 2 1 で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) とクロロギ酸プロピル ( 4 6 . 0  $\mu$  l ) を用いて、実施例 3 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 6 1 . 4 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.71 (sxt, J=7.1 Hz, 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 3.04 - 3.22 (m, 2 H) 4.11 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 4.35 - 4.48 (m, 2 H) 4.84 - 4.98 (m, 1 H) 7.24 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 1 H) 7.54 - 7.67 (m, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 380[M+H]<sup>+</sup>, 402[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 414[M+Cl]<sup>-</sup>.

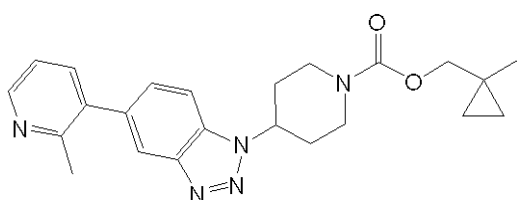
10

#### 実施例 3 3 - 3

( 1 - メチルシクロプロピル ) メチル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 5 4 7 】

【 化 3 3 7 】



20

参考例 2 1 で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) と 1 - メチルシクロプロパンメタノール ( 1 1 7 m g ) を用いて、実施例 3 2 - 3 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 2 . 1 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.34 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.50 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 3.05 - 3.24 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.36 - 4.51 (m, 2 H) 4.85 - 5.01 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.46 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 3 H) 8.02 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.7, 1.9 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 406[M+H]<sup>+</sup>.

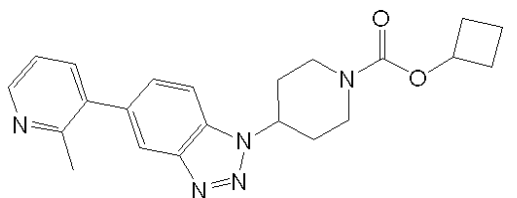
30

#### 実施例 3 3 - 4

シクロブチル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 5 4 8 】

【 化 3 3 8 】



40

参考例 2 1 で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) とシクロブタノール ( 9 8 . 3 m g ) を用いて、実施例 3 2 - 3 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 6 0 . 6 m g ) を無色粉末として得た。

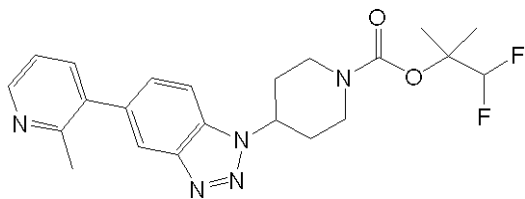
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.60 - 1.86 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.19 - 2.29 (m, 2 H) 2.31 - 2.49 (m, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 3.02 - 3.19 (m, 2 H) 4.34 - 4.47 (m, 2 H) 4.84 - 5.07 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.46 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1 H) 7.53 - 7.66 (m, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 392[M+H]<sup>+</sup>, 414[M+Na]<sup>+</sup>.

#### 実施例 3 3 - 5

50

1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル 4-[5-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ベンゾトリアゾル-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート  
【0549】  
【化339】



10

参考例 21 で得られた化合物 (80.0 mg) を用いて、実施例 32-5 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (78.9 mg) を無色粉末として得た。

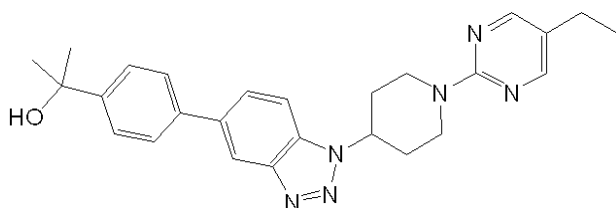
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.56 (t,  $J=1.5$  Hz, 6 H) 2.17 - 2.31 (m, 2 H) 2.32 - 2.50 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 3.01 - 3.25 (m, 2 H) 4.21 - 4.43 (m, 2 H) 4.84 - 4.97 (m, 1 H) 5.97 - 6.43 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.47 (dd,  $J=8.5$ , 1.4 Hz, 1 H) 7.51 - 7.68 (m, 2 H) 8.02 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 8.56 (dd,  $J=4.9$ , 1.2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H]<sup>+</sup>, 452[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 464[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 34-1

2-(4-{1-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾトリアゾル-5-イル}フェニル)プロパン-2-オール  
【0550】  
【化340】



30

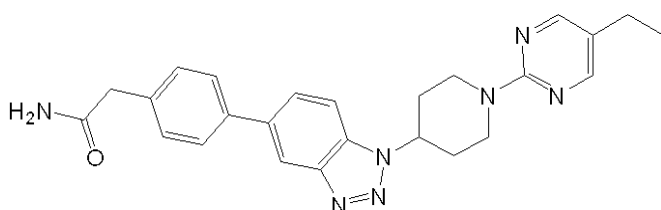
参考例 10 で得られた化合物 (100 mg) と参考例 E-8 で得られた化合物 (101 mg) を用いて、実施例 2-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (66 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H) 1.65 (s, 6 H) 2.25 - 2.33 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q,  $J=7.4$  Hz, 2 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 3 H) 7.58 - 7.66 (m, 5 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 8.21 - 8.26 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]<sup>+</sup>, 465[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 34-2

2-(4-{1-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ベンゾトリアゾル-5-イル}フェニル)アセトアミド  
【0551】  
【化341】



40

参考例 10 で得られた化合物 (100 mg) と参考例 E-9 で得られた化合物 (101

50

mg) を用いて、実施例 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (65 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H) 2.25 - 2.33 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q,  $J=7.4$  Hz, 2 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 3 H) 5.49 (br. s., 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 3 H) 7.69 - 7.75 (m, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H]<sup>+</sup>.

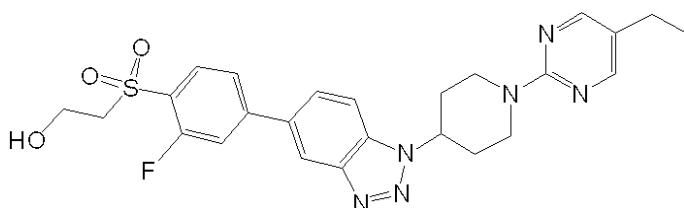
MS ESI/APCI Dual nega: 440[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 35 - 1

2 - [ ( 4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - 2 - フルオロフェニル ) スルホニル ] エタノール

【 0 5 5 2 】

【 化 3 4 2 】



参考例 11 で得られた化合物 (67 mg) と参考例 D - 5 で得られた化合物 (66 mg) を用いて、実施例 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (43 mg) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.19 - 1.27 (m, 3 H) 2.22 - 2.56 (m, 6 H) 2.61 (t,  $J=6.5$  Hz, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.58 - 3.64 (m, 2 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 3 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 7.70 - 7.73 (m, 2 H) 8.01 - 8.09 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 511[M+H], 533[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 5 5 3 】

以下の実施例 35 - 2 ~ 35 - 4 も参考例 11 で得られた化合物と参考例 D - 6 ~ D - 8 で得られた化合物を用いて実施例 2 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 23 - 1 に示す。

【 0 5 5 4 】



【表 23 - 1】

実施例	構造	
35-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.18 - 1.29 (m, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.58 (m, 4 H) 2.62 - 2.69 (m, 1 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.40 - 3.48 (m, 2 H) 4.04 - 4.15 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 3 H) 7.65 - 7.88 (m, 5 H) 8.21 - 8.29 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 511[M+H] <sup>+</sup> .
35-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.71 (t, J=5.3 Hz, 1 H) 1.99 - 2.10 (m, 2 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.56 (m, 4 H) 3.14 - 3.35 (m, 4 H) 3.74 - 3.83 (m, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 3 H) 7.67 - 7.76 (m, 2 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 7.99 - 8.05 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 507[M+H] <sup>+</sup> .
35-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.8 Hz, 3 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 4.97 - 5.05 (m, 3 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 1 H) 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.28 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 533[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

【 0 5 5 5 】

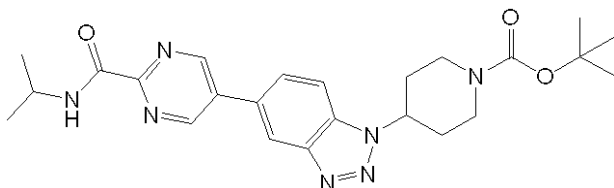
実施例 36 - 1

5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - カルボキサミド

( 1 ) tert - ブチル 4 - { 5 - [ 2 - ( プロパン - 2 - イルカルバモイル ) ピリミジン - 5 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 5 6 】

【 化 3 4 3 】



30

参考例 9 で得られた化合物 ( 50 mg )、参考例 F - 6 で得られた化合物 ( 34 mg )、[ 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 ( 10 mg )、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0.18 ml ) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 0.50 ml ) をアルゴン雰囲気下、100 で 9 時間攪拌した。反応を室温まで冷やした後、セライト ( 登録商標 ) 濾過し濾液を濃縮、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 : 0 ~ 1 : 4 ) にて精製し、表題化合物 ( 90 mg ) を得た。

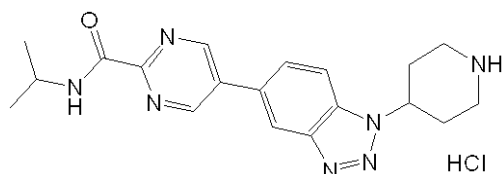
40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 - 1.37 (m, 6 H) 1.46 - 1.58 (m, 9 H) 2.16 - 2.48 (m, 4 H) 3.00 - 3.18 (m, 2 H) 4.28 - 4.47 (m, 3 H) 4.83 - 5.02 (m, 1 H) 7.67 - 7.83 (m, 2 H) 8.28 - 8.37 (m, 1 H) 9.10 - 9.16 (m, 2 H).

( 2 ) 5 - [ 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル ] - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

【 0 5 5 7 】

## 【化 3 4 4】



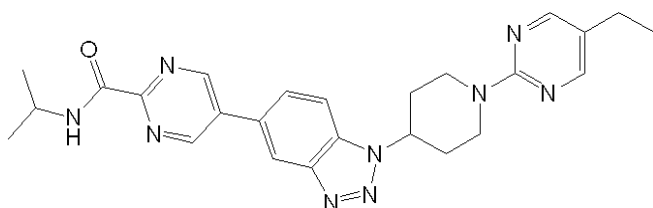
実施例 3 6 - 1 ( 1 ) で得られた化合物 ( 9 0 m g ) のメタノール ( 2 . 0 m l ) 溶液へ 4 M 塩酸ジオキサン溶液 ( 0 . 5 0 m l ) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮して表題化合物 ( 5 8 m g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 1.22 ( d,  $J=6.5$  Hz, 6 H) 2.24 - 2.39 ( m, 2 H) 2.46 - 2.64 ( m, 2 H) 3.10 - 3.29 ( m, 2 H) 3.45 - 3.60 ( m, 2 H) 4.07 - 4.22 ( m, 1 H) 5.19 - 5.74 ( m, 3 H) 8.11 - 8.26 ( m, 2 H) 8.69 ( s, 1 H) 9.40 ( s, 2 H).

( 3 ) 5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 5 - イル } - N - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - カルボキサミド

## 【 0 5 5 8 】

## 【化 3 4 5】



参考例 3 6 - 1 ( 2 ) で得られた化合物 ( 5 5 m g ) のジメチルスルホキシド ( 1 . 3 m l ) 溶液へ、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 3 0 m g ) 、炭酸セシウム ( 1 3 4 m g ) を加え、マイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r S i x t y <sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 1 8 0 にて 2 0 分攪拌した。室温へ放冷後水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 0 ~ 0 : 1 0 ) にて精製し、表題化合物 ( 2 9 m g ) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$  ) ppm 1.23 ( t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.33 ( d,  $J=6.5$  Hz, 6 H) 2.23 - 2.58 ( m, 6 H) 3.14 - 3.29 ( m, 2 H) 4.31 - 4.48 ( m, 1 H) 4.94 - 5.11 ( m, 3 H) 7.69 - 7.80 ( m, 2 H) 7.84 - 7.93 ( m, 1 H) 8.24 ( s, 2 H) 8.31 - 8.34 ( m, 1 H) 9.12 ( s, 2 H).

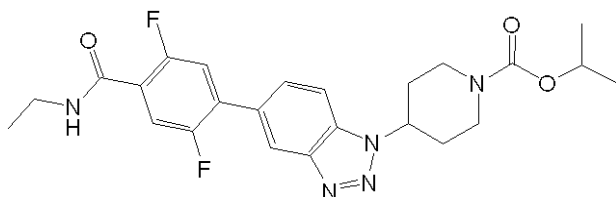
MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 3 7 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 5 - [ 4 - ( エチルカルバモイル ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾル - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 0 5 5 9 】

## 【化 3 4 6】



参考例 2 2 で得られた化合物 ( 7 0 . 0 m g ) と 7 0 % エタノールアミン水溶液 ( 1 5 . 2 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 4 . 0 m g ) を無色粉末として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.24 - 1.34 (m, 9 H) 2.16 - 2.48 (m, 4 H) 3.03 - 3.17 (m, 2 H) 3.48 - 3.63 (m, 2 H) 4.30 - 4.50 (m, 2 H) 4.81 - 5.07 (m, 2 H) 6.70 - 6.86 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 2 H) 7.91 - 8.00 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H]<sup>+</sup>.

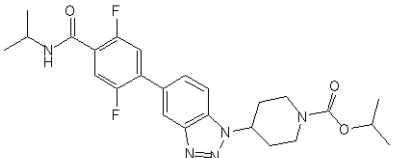
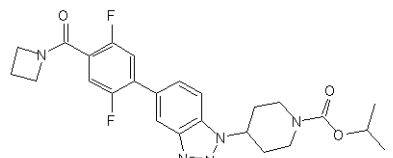
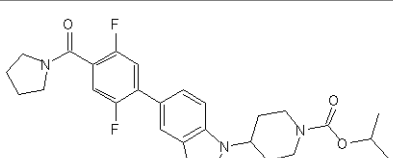
MS ESI/APCI Dual nega: 506[M+Cl]<sup>-</sup>.

【 0 5 6 0 】

以下の実施例 37 - 2 ~ 37 - 4 も参考例 22 で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 24 - 1 に示す。

【 0 5 6 1 】

【表 24 - 1】

実施例	構造	
37-2		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 - 1.35 (m, 12 H) 2.13 - 2.28 (m, 2 H) 2.30 - 2.48 (m, 2 H) 3.02 - 3.17 (m, 2 H) 4.26 - 4.49 (m, 3 H) 4.82 - 5.06 (m, 2 H) 6.60 (br. s., 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.60 - 7.74 (m, 2 H) 7.94 (dd, J=10.8, 6.5 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 520[M+Cl] <sup>-</sup> .
37-3		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.18 - 2.27 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 4 H) 3.02 - 3.19 (m, 2 H) 4.15 - 4.32 (m, 4 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.81 - 5.07 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.39 (dd, J=10.1, 5.4 Hz, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 2 H) 8.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 518[M+Cl] <sup>-</sup> .
37-4		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.87 - 2.08 (m, 4 H) 2.15 - 2.28 (m, 2 H) 2.30 - 2.47 (m, 2 H) 3.04 - 3.18 (m, 2 H) 3.43 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.34 - 4.49 (m, 2 H) 4.83 - 5.07 (m, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 7.65 (s, 2 H) 8.23 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+Cl] <sup>-</sup> .

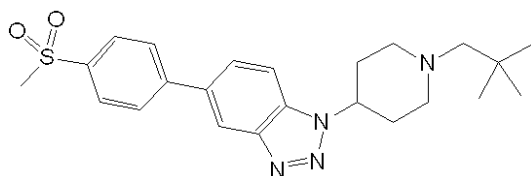
【 0 5 6 2 】

実施例 38 - 1

1 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 5 6 3 】

【化 3 4 7】



参考例 12 で得られた化合物 ( 50 mg ) のジメチルスルホキシド ( 0.5 ml ) - テトラヒドロフラン ( 0.5 ml ) 混合溶液へ、ピバルアルデヒド ( 15 mg )、酢酸 ( 20  $\mu$ l )、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 74 mg ) を加え、室温にて一晩、50 にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 0 ~ 9 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 40 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.93 (s, 9 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 2.18 (s, 2 H) 2.44 - 2.61 (m, 4 H) 3.02 - 3.08 (m, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 4.60 - 4.78 (m, 1 H) 7.73 (m, J=1.1 Hz, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H).

10

20

30

40

50

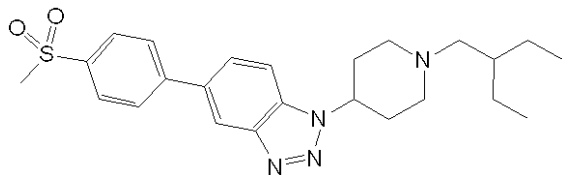
MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 38 - 2

1 - [ 1 - ( 2 - エチルブチル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 5 6 4 】

【 化 3 4 8 】



10

参考例 12 で得られた化合物 ( 50 mg ) と 1 - プロモ - 2 - エチルブタン ( 33 mg ) を用いて、実施例 16 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 51 mg ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.85 - 0.94 (m, 6 H) 1.28 - 1.53 (m, 5 H) 2.10 - 2.30 (m, 6 H) 2.42 - 2.60 (m, 2 H) 3.04 - 3.16 (m, 5 H) 4.67 - 4.81 (m, 1 H) 7.72 - 7.74 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 475[M+Cl]<sup>-</sup>.

20

【 0 5 6 5 】

以下の実施例 38 - 3 ~ 38 - 5 も参考例 12 で得られた化合物と対応するハロゲン化アルキルを用いて実施例 16 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 25 - 1 に示す。

【 0 5 6 6 】

【 表 25 - 1 】

実施例	構造	
38-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 - 1.40 (m, 2 H) 1.66 - 1.88 (m, 3 H) 2.10 - 2.34 (m, 6 H) 2.41 - 2.61 (m, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 5 H) 3.33 - 3.49 (m, 2 H) 3.95 - 4.08 (m, 2 H) 4.67 - 4.82 (m, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.26 - 8.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 455[M+H] <sup>+</sup> .
38-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.31 (t, J=7.8 Hz, 3 H) 2.13 - 2.27 (m, 2 H) 2.41 - 2.54 (m, 2 H) 2.55 - 2.74 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.92 (s, 2 H) 4.75 - 4.92 (m, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.26 - 8.30 (m, 1 H) 8.62 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H] <sup>+</sup> .
38-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 - 1.01 (m, 6 H) 1.30 - 1.57 (m, 4 H) 2.17 (d, J=11.8 Hz, 2 H) 2.30 (t, J=6.8 Hz, 1 H) 2.43 (dd, J=11.8, 3.6 Hz, 2 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 2.98 (d, J=11.5 Hz, 2 H) 3.12 (s, 3 H) 4.64 - 4.78 (m, 1 H) 7.71 - 7.74 (m, 2 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H).

30

40

【 0 5 6 7 】

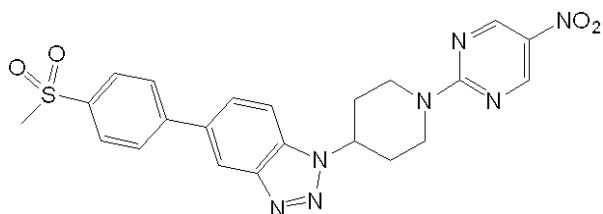
実施例 39 - 1

N, N - ジメチル - 2 - ( 4 - { 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル } ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - アミン

( 1 ) 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - [ 1 - ( 5 - ニトロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ベンゾトリアゾール

【 0 5 6 8 】

## 【化349】



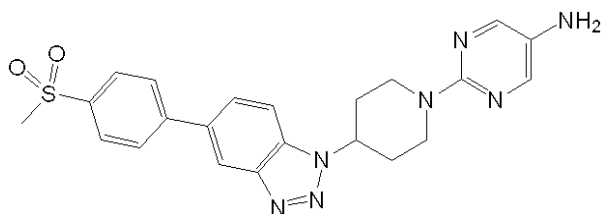
参考例12で得られた化合物(200mg)と2-クロロ-5-ニトロピリミジン(134mg)を用いて実施例36-1(3)と同様の反応及び精製を行い、表題化合物(39mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.33 - 2.59 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.43 - 3.59 (m, 2 H) 5.00 - 5.20 (m, 3 H) 7.65 - 7.80 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 9.13 (s, 2 H).

(2) 2-(4-{5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ベンゾトリアゾル-1-イル}ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-アミン

## 【0569】

## 【化350】



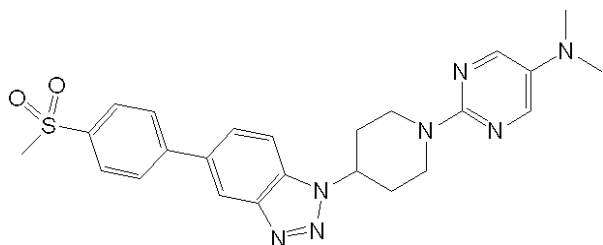
参考例39-1(1)で得られた化合物(39mg)、鉄(23mg)の飽和塩化アンモニウム水溶液(1.0ml)-エタノール(1.0ml)混合溶液を50℃で3日間攪拌した。反応液をセライト(登録商標)濾過し、濾液を濃縮して表題化合物を含む粗生成物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.17 - 2.59 (m, 4 H) 3.04 - 3.24 (m, 5 H) 4.80 - 4.92 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 8.01 - 8.09 (m, 4 H) 8.28 - 8.30 (m, 1 H).

(3) N,N-ジメチル-2-(4-{5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ベンゾトリアゾル-1-イル}ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-アミン

## 【0570】

## 【化351】



参考例39-1(2)で得られた粗生成物、ホルムアルデヒド(72mg)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(69mg)、酢酸(20μl)のクロロホルム(2.0ml)溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:0~19:1)、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:0~97:3)、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:ヘキサン=0:10~10:0)で精製し、表題化合物(11mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.38 - 2.56 (m, 2 H)

10

20

30

40

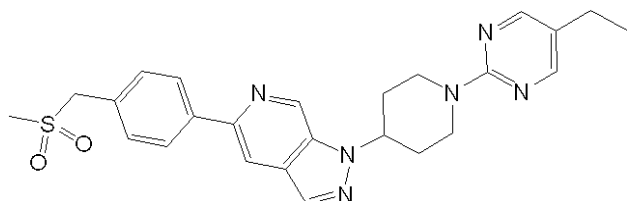
50

2.87 (s, 6 H) 3.09 - 3.23 (m, 5 H) 4.83 - 4.93 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 1 H) 7.70 - 7.73 (m, 2 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 8.03 - 8.07 (m, 2 H) 8.09 (s, 2 H) 8.28 - 8.31 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 40 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - { 4 - [ ( メチルスルホニル ) メチル ] フェニル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
【 0 5 7 1 】  
【 化 3 5 2 】



10

参考例 16 で得られた化合物 ( 100 mg )、参考例 E - 7 で得られた化合物 ( 93 . 6 mg )、テトラキス ( トリフェニスホスフィン ) パラジウム ( 15 mg )、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 2 ml ) のエタノール ( 2 ml ) 懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置 ( Biotage 社製 Initiator Sixty<sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 160 にて 30 分間攪拌した。冷却後反応液をセライト ( 登録商標 ) る過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 ~ 0 : 10 ) にて精製後、ヘキサン / 2 - プロパノールから再結晶し、表題化合物 ( 103 mg ) を無色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.19 - 1.26 ( m, 3 H) 2.12 - 2.24 ( m, 2 H) 2.25 - 2.43 ( m, 2 H) 2.45 - 2.56 ( m, 2 H) 2.79 ( s, 3 H) 3.11 - 3.26 ( m, 2 H) 4.32 ( s, 2 H) 4.80 - 5.04 ( m, 3 H) 7.50 - 7.57 ( m, 2 H) 8.03 - 8.11 ( m, 4 H) 8.22 ( s, 2 H) 9.09 - 9.13 ( m, 1 H).

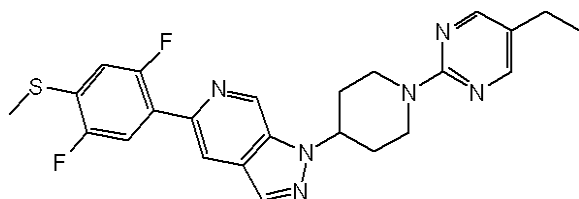
MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H]<sup>+</sup>, 499[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 475[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 40 - 2

5 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
( 1 ) 5 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( メチルスルファニル ) フェニル ] - 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
【 0 5 7 2 】  
【 化 3 5 3 】

30



40

参考例 16 で得られた化合物 ( 155 mg ) と参考例 E - 11 で得られた化合物 ( 138 mg ) を用いて、実施例 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 54 mg ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 1.22 ( t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.15 - 2.21 ( m, 2 H) 2.29 - 2.38 ( m, 2 H) 2.47 - 2.53 ( m, 5 H) 3.13 - 3.22 ( m, 2 H) 4.81 - 4.89 ( m, 1 H) 4.94 - 5.00 ( m, 2 H) 7.03 ( dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1 H) 7.84 ( dd, J=10.7, 6.6

50

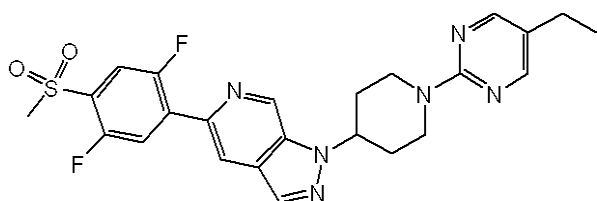
Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.09 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H]<sup>+</sup>.

(2) 5 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - [ 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 5 7 3 】

【 化 3 5 4 】



10

実施例 40 - 2 (1) で得られた化合物 (54 mg) のアセトン (3 ml) 溶液へ、オキソン (登録商標) (221 mg) の水 (1 ml) 懸濁液を加え室温で 6 時間半攪拌した。反応液へ水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 ~ 1 : 4) にて精製後、ヘキサンで粉末化し、表題化合物 (32 mg) を無色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.16 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.15 - 3.21 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.84 - 4.91 (m, 1 H) 4.95 - 5.01 (m, 2 H) 7.79 (dd, J=10.1, 5.6 Hz, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 40 - 3

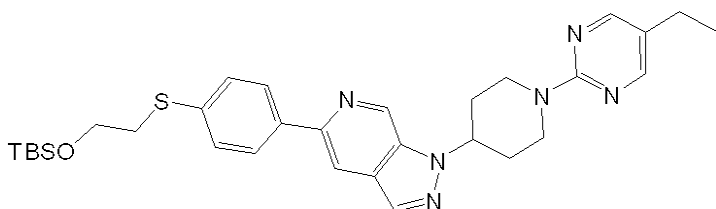
2 - [ ( 4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } フェニル)スルホニル]エタノール

(1) 5 - { 4 - [ ( 2 - { [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)スルファニル]フェニル } - 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

30

【 0 5 7 4 】

【 化 3 5 5 】



40

参考例 16 で得られた化合物 (150 mg) と参考例 E - 12 で得られた化合物 (199 mg) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (199 mg) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.06 (s, 6 H) 0.87 - 0.91 (m, 9 H) 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.12 - 2.24 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 2.50 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 3.06 - 3.26 (m, 4 H) 3.83 (s, 2 H) 4.78 - 4.90 (m, 1 H) 4.91 - 5.02 (m, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.91 - 7.97 (m, 2 H) 7.98 - 8.00 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.07 - 9.10 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 575[M+H]<sup>+</sup>, 597[M+Na]<sup>+</sup>.

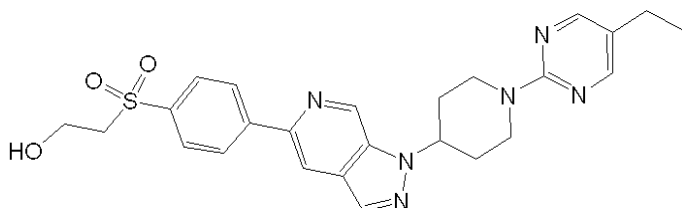
(2) 2 - [ ( 4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 -

50

イル] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } フェニル ) スルホニル ] エタノール

【 0 5 7 5 】

【 化 3 5 6 】



10

実施例 40 - 3 ( 1 ) で得られた化合物 ( 192 mg ) を用いて、実施例 40 - 2 ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 42 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 2.82 (s, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 4.00 - 4.09 (m, 2 H) 4.81 - 5.05 (m, 3 H) 7.99 - 8.07 (m, 2 H) 8.13 (s, 2 H) 8.21 - 8.30 (m, 4 H) 9.14 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H]<sup>+</sup>, 515[M+Na]<sup>+</sup>.

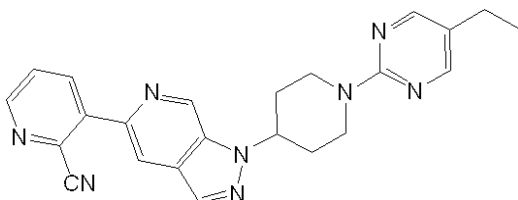
実施例 40 - 4

3 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ピリジン - 2 - カルボニトリル

20

【 0 5 7 6 】

【 化 3 5 7 】



参考例 16 で得られた化合物 ( 150 mg ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 ml ) 溶液に、参考例 E - 13 で得られた化合物 ( 136 mg )、テトラキス ( トリフェニスホスフィン ) パラジウム ( 23 mg )、フッ化セシウム ( 118 mg )、ヨウ化銅 ( 7.4 mg ) を加え、80 にて 4.5 時間、110 にて 1 時間、120 にて 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 1 : 1 ~ 1 : 9 ~ クロロホルム : メタノール = 9 : 1 ) にて精製後、得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 3 ~ 1 : 9 ) にて精製した。得られた残渣をジエチルエーテルにて粉末化し、表題化合物 ( 92 mg ) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.8$  Hz, 3 H) 2.18 - 2.24 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.50 (q,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 4.86 - 4.93 (m, 1 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 7.61 - 7.64 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.21 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.25 - 8.28 (m, 1 H) 8.71 - 8.76 (m, 1 H) 9.19 (s, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H]<sup>+</sup>, 433[M+Na]<sup>+</sup>.

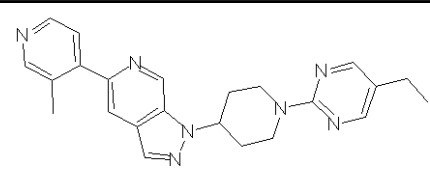
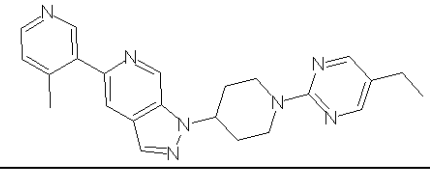
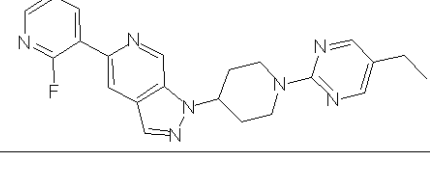
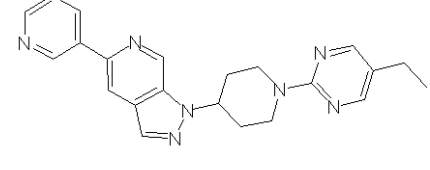
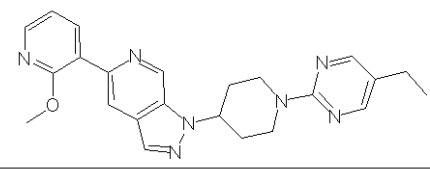
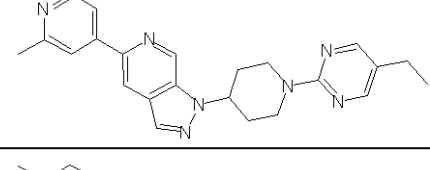
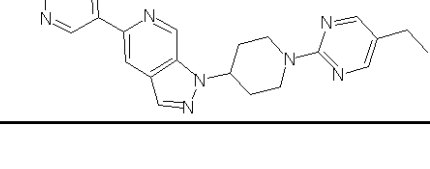
【 0 5 7 7 】

以下の実施例 40 - 5 ~ 40 - 19 も参考例 16 で得られた化合物と対応するボロン酸あるいはボロン酸エステルを用いて実施例 40 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 26 - 1 ~ 26 - 2 に示す。

【 0 5 7 8 】



【表 26 - 1】

実施例	構造	
40-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.11 - 2.39 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 4.99 (d, J=13.5 Hz, 3 H) 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.48 - 8.58 (m, 2 H) 9.12 - 9.16 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] <sup>+</sup> .
40-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.12 - 2.45 (m, 7 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 4.80 - 5.05 (m, 3 H) 7.23 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] <sup>+</sup> .
40-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.12 - 2.24 (m, 2 H) 2.27 - 2.43 (m, 2 H) 2.45 - 2.59 (m, 2 H) 3.08 - 3.26 (m, 2 H) 4.79 - 5.03 (m, 3 H) 7.35 (ddd, J=7.5, 4.8, 2.0 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 - 8.30 (m, 4 H) 8.59 (ddd, J=9.9, 7.7, 2.0 Hz, 1 H) 9.13 (t, J=1.0 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H] <sup>+</sup> .
40-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 4.80 - 5.03 (m, 3 H) 7.41 (dd, J=8.0, 4.9 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.34 (dt, J=8.0, 2.1 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 386[M+H] <sup>+</sup> , 408[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 384[M-H] <sup>-</sup> .
40-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.10 - 2.43 (m, 4 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 4.76 - 5.03 (m, 3 H) 7.05 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.19 - 8.23 (m, 3 H) 8.28 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.08 - 9.12 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] <sup>+</sup> .
40-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.12 - 2.43 (m, 4 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 3.10 - 3.27 (m, 2 H) 4.80 - 5.04 (m, 3 H) 7.66 - 7.75 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 8.60 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] <sup>+</sup> .
40-11		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.12 - 2.42 (m, 4 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 3.08 - 3.26 (m, 2 H) 4.78 - 5.02 (m, 3 H) 7.20 - 7.31 (m, 1 H) 8.02 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 3 H) 9.03 - 9.14 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 5 7 9 】

【表 26 - 2】

実施例	構造	
40-12		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.13 - 2.44 (m, 4 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 4.80 - 5.03 (m, 4 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.10 - 9.13 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 414[M+H] <sup>+</sup> .
40-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.19 - 2.22 (m, 2 H) 2.28 - 2.40 (m, 5 H) 2.46 - 2.56 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 3.11 - 3.25 (m, 1 H) 4.79 - 5.04 (m, 1 H) 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.38 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 414[M+H] <sup>+</sup> .
40-14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 2.26 - 2.42 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.7 Hz, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.77 - 5.03 (m, 3 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.32 - 8.36 (m, 1 H) 8.36 - 8.40 (m, 1 H) 8.60 - 8.64 (m, 1 H) 9.05 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] <sup>+</sup> .
40-15		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 4.78 - 5.03 (m, 3 H) 6.71 - 6.78 (m, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.72 - 8.77 (m, 1 H) 9.06 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] <sup>+</sup> .
40-16		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15 - 1.27 (m, 3 H) 2.11 - 2.42 (m, 4 H) 2.50 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.11 - 3.23 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.75 - 5.03 (m, 3 H) 6.70 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=9.5, 2.6 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.18 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.00 (d, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] <sup>+</sup> .
40-17		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.8 Hz, 3 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.36 (qd, J=12.2, 3.8 Hz, 2 H) 2.45 - 2.62 (m, 5 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 4.81 - 5.06 (m, 3 H) 6.87 (dd, J=8.5, 3.2 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=8.2 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 418[M+H] <sup>+</sup> .
40-18		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.14 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 - 2.44 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 4.79 - 5.06 (m, 3 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.65 - 7.80 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.08 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 434[M+H] <sup>+</sup> .
40-19		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.13 - 2.43 (m, 4 H) 2.44 - 2.56 (m, 5 H) 3.09 - 3.25 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 4.79 - 5.04 (m, 3 H) 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.07 - 9.13 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

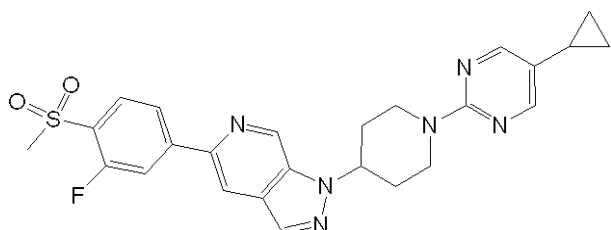
【0580】

実施例 41 - 1

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【0581】

## 【化358】



参考例 23 - A で得られた化合物 ( 100 mg ) と 3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニルボロン酸 ( 81.9 mg ) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 95.6 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.57 - 0.66 (m, 2 H) 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.81 - 4.92 (m, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 7.95 - 8.08 (m, 3 H) 8.12 - 8.14 (m, 2 H) 8.17 (s, 2 H) 9.11 - 9.14 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0582】

以下の実施例 41 - 2 ~ 41 - 13 も参考例 23 - A で得られた化合物と参考例 E - 13 ~ E - 15 で得られた化合物、2 - クロロ - 4 - フルオロ - ピリジン - 3 - ボロン酸もしくは対応するボロン酸あるいはボロン酸エステルを用いて実施例 40 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 27 - 1 ~ 27 - 3 に示す。

## 【0583】

## 【表 27 - 1】

実施例	構造	
41-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.55 - 0.65 (m, 2 H) 0.88 - 0.99 (m, 2 H) 1.67 - 1.81 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.27 - 2.43 (m, 2 H) 3.07 - 3.25 (m, 5 H) 4.77 - 5.04 (m, 3 H) 7.73 - 7.90 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.15 - 8.18 (m, 2 H) 8.23 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.39 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> .
41-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.56 - 0.68 (m, 2 H) 0.88 - 0.98 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.27 - 2.45 (m, 2 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.82 - 5.04 (m, 3 H) 8.13 - 8.25 (m, 5 H) 8.61 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H) 9.12 - 9.18 (m, 1 H) 9.36 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 476[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 510[M+Cl] <sup>-</sup> .
41-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.13 - 2.20 (m, 2 H) 2.26 - 2.36 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 3.12 - 3.21 (m, 2 H) 4.79 - 4.87 (m, 1 H) 4.91 - 4.98 (m, 2 H) 7.78 - 7.82 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.18 (s, 2 H) 9.02 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] <sup>+</sup> , 454[M+Na] <sup>+</sup> .

## 【0584】

10

20

30

40

【表 27 - 2】

実施例	構造	
41-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 2.15 - 2.22 (m, 2 H) 2.28 - 2.38 (m, 2 H) 3.12 - 3.21 (m, 2 H) 4.17 (s, 3 H) 4.82 - 4.89 (m, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 2 H) 6.53 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.86 - 7.89 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] <sup>+</sup> , 423[M+Na] <sup>+</sup> .
41-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.57 - 0.68 (m, 2 H) 0.86 - 0.98 (m, 2 H) 1.67 - 1.81 (m, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 2.27 - 2.43 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.09 - 3.25 (m, 2 H) 4.78 - 5.04 (m, 3 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.06 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] <sup>+</sup> .
41-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.56 - 0.67 (m, 2 H) 0.88 - 0.99 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.28 - 2.43 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 4.81 - 5.04 (m, 3 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.67 - 7.79 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.55 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H) 9.12 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] <sup>+</sup> .
41-8		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.60 - 0.65 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 4.83 - 4.91 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 7.36 - 7.40 (m, 1 H) 8.00 - 8.05 (m, 1 H) 8.07 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.43 - 8.46 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] <sup>+</sup> , 454[M+Na] <sup>+</sup> .
41-9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.60 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 3.13 - 3.21 (m, 2 H) 4.85 - 4.92 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 8.17 (s, 3 H) 8.21 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.26 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1 H) 8.73 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H] <sup>+</sup> .
41-10		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.60 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 4.85 - 4.92 (m, 1 H) 4.94 - 5.00 (m, 2 H) 6.92 - 7.13 (m, 1 H) 7.52 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 8.79 (dd, J=4.5, 1.7 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 448[M+H] <sup>+</sup> , 470[M+Na] <sup>+</sup> .
41-11		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 2.59 (d, J=0.8 Hz, 3 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 4.85 - 4.92 (m, 1 H) 4.94 - 5.00 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 8.41 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] <sup>+</sup> .

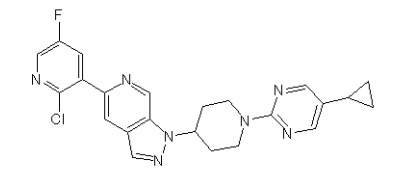
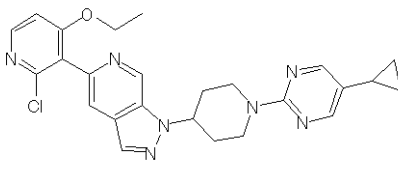
10

20

30

【 0 5 8 5 】

【表 27 - 3】

実施例	構造	
41-12		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.60 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.72 - 1.77 (m, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 4.84 - 4.91 (m, 1 H) 4.94 - 5.00 (m, 2 H) 7.84 (dd, J=8.3, 2.9 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.15 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.30 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 450[M+H] <sup>+</sup> .
41-13		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.48 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.13 - 2.21 (m, 2 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 3.13 - 3.21 (m, 2 H) 4.17 - 4.24 (m, 2 H) 4.81 - 4.89 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.76 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 476[M+H] <sup>+</sup> .

10

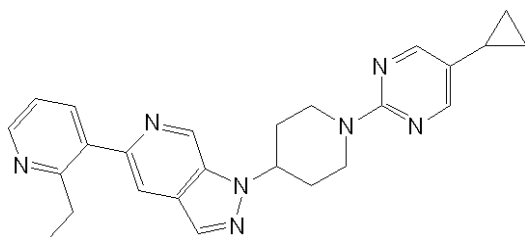
【0586】

実施例 41 - 14

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 2 - エチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【0587】

【化359】



20

実施例 41 - 8 で得られた化合物 ( 50 mg ) のテトラヒドロフラン ( 1.16 ml ) 溶液へ、0 にてトリス ( 2 , 4 - ペンタンジオナト ) 鉄 ( 2.04 mg ) 、 N - メチルピロリドン ( 0.166 ml ) 、 0.90 M エチルマグネシウムプロミド・テトラヒドロフラン溶液 ( 0.154 ml ) を加え、同温にて 10 分 攪拌した。反応液に水を加え、テトラヒドロフランを減圧留去し、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液にて再結晶し、表題化合物 ( 20 mg ) を無色粉末として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.65 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.23 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 2.90 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 4.84 - 4.92 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.59 - 8.63 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).

40

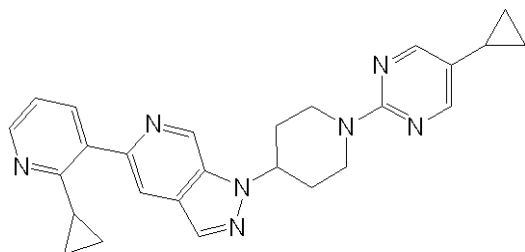
MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H]<sup>+</sup>, 448[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 41 - 15

5 - ( 2 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル ) - 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【0588】

## 【化360】



実施例 41-8 で得られた化合物 (70 mg) と 0.7 M シクロプロピル・マグネシウムプロミド・テトラヒドロフラン溶液 (0.278 ml) を用いて、実施例 41-14 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (41 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.65 (m, 2 H) 0.86 - 0.96 (m, 4 H) 1.17 - 1.22 (m, 2 H) 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 3 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 4.84 - 4.92 (m, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 2 H) 7.12 - 7.16 (m, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 7.84 - 7.87 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.47 - 8.51 (m, 1 H) 9.14 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 438[M+H]<sup>+</sup>.

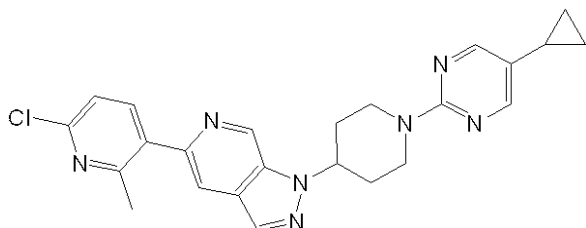
実施例 41-16

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 6 - エチル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

( 1 ) 5 - ( 6 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

## 【0589】

## 【化361】



参考例 23 - A で得られた化合物 (100 mg)、6 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - ボロン酸 (51.5 mg)、テトラキス (トリフェニスホスフィン) パラジウム (14.4 mg)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.250 ml) のエタノール (2.5 ml) 懸濁液を、アルゴン雰囲気下、15 時間加熱還流した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (76 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.56 - 0.69 (m, 2 H) 0.83 - 1.00 (m, 2 H) 1.65 - 1.83 (m, 1 H) 2.10 - 2.51 (m, 4 H) 2.60 (s, 3 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 4.76 - 5.07 (m, 3 H) 7.21 - 7.33 (m, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H]<sup>+</sup>, 468[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H]<sup>-</sup>.

( 2 ) 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - ( 6 - エチル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

## 【0590】

10

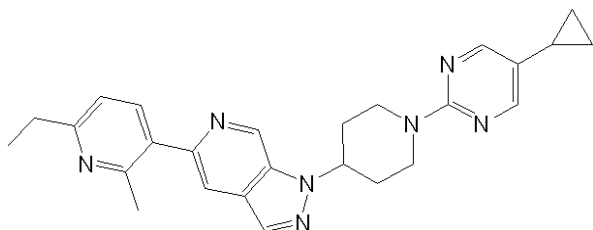
20

30

40

50

## 【化 3 6 2】



実施例 4 1 - 1 6 ( 1 ) で得られた化合物 ( 7 6 m g ) を用いて、実施例 4 1 - 1 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.65 (m, 2 H) 0.89 - 0.96 (m, 2 H) 1.34 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.70 - 1.79 (m, 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.29 - 2.41 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.86 (q,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 3.13 - 3.23 (m, 2 H) 4.82 - 4.91 (m, 1 H) 4.93 - 5.01 (m, 2 H) 7.11 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.11 (s, 1 H).

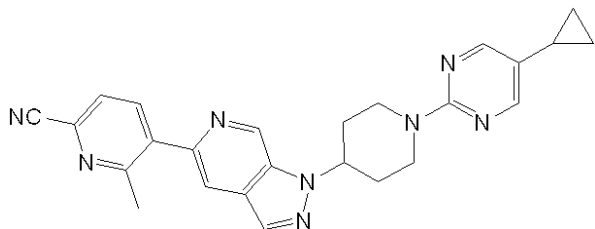
MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 - 1 7

5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリル

【 0 5 9 1 】

【 化 3 6 3 】



実施例 4 1 - 1 6 ( 1 ) で得られた化合物 ( 5 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 1 2 m l ) 溶液へ、テトラキス ( トリフェニスホスフィン ) パラジウム ( 1 3 . 0 m g ) 、シアン化亜鉛 ( 1 5 . 8 m g ) を加え、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r S i x t y <sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 1 0 0 にて 3 0 分間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 2 : 3 ) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液にて再結晶し、表題化合物 ( 1 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.65 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 2.30 - 2.40 (m, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 4.85 - 4.93 (m, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 2 H) 7.65 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 7.75 - 7.78 (m, 1 H) 7.89 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 9.14 (s, 1 H).

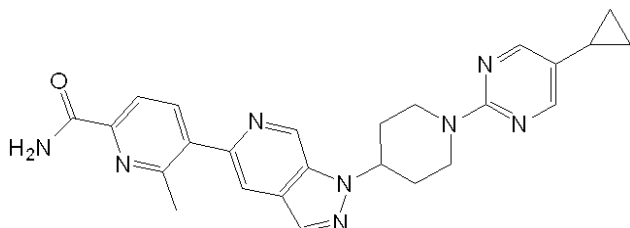
MS ESI/APCI Dual posi: 437[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 - 1 8

5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 9 2 】

## 【化 3 6 4】



実施例 4 1 - 1 7 で得られた化合物 ( 4 0 m g ) のジメチルスルホキシド ( 0 . 9 1 6 m l ) 溶液へ、3 0 % 過酸化水素水 ( 1 8 . 3 μ l )、炭酸カリウム ( 2 5 . 3 m g ) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 0 : 1 ) にて精製後、ヘキサン - クロロホルム混合溶液にて再結晶し、表題化合物 ( 3 4 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.65 ( m, 2 H) 0.91 - 0.96 ( m, 2 H) 1.72 - 1.78 ( m, 1 H) 2.17 - 2.24 ( m, 2 H) 2.31 - 2.40 ( m, 2 H) 2.65 ( s, 3 H) 3.15 - 3.24 ( m, 2 H) 4.85 - 4.93 ( m, 1 H) 4.94 - 5.01 ( m, 2 H) 5.52 - 5.61 ( m, 1 H) 7.76 ( s, 1 H) 7.91 ( d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.95 - 8.03 ( m, 1 H) 8.11 ( s, 1 H) 8.14 ( d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.17 ( s, 2 H) 9.14 ( s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 455[M+H]<sup>+</sup>.

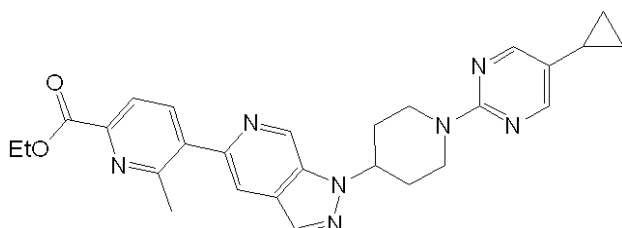
## 実施例 4 1 - 1 9

( 5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メタノール

( 1 ) エチル 5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 6 - メチルピリジン - 2 - カルボキシラート

## 【 0 5 9 3 】

## 【化 3 6 5】



実施例 4 1 - 1 7 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) のエタノール ( 2 . 2 9 m l ) 溶液へ、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 ( 2 . 2 9 m l ) を加え、8 0 にて 1 5 時間攪拌した。反応液へ飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 0 : 1 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 0 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.64 ( m, 2 H) 0.90 - 0.96 ( m, 2 H) 1.46 ( t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.72 - 1.78 ( m, 1 H) 2.17 - 2.23 ( m, 2 H) 2.31 - 2.39 ( m, 2 H) 2.72 ( s, 3 H) 3.15 - 3.22 ( m, 2 H) 4.51 ( q, J=7.2 Hz, 2 H) 4.85 - 4.92 ( m, 1 H) 4.94 - 5.01 ( m, 2 H) 7.76 ( s, 1 H) 7.90 ( d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.06 ( d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.10 ( s, 1 H) 8.17 ( s, 2 H) 9.14 ( s, 1 H).

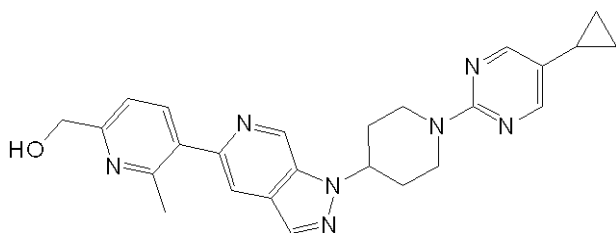
MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) ( 5 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メタノール



【 0 5 9 4 】

【 化 3 6 6 】



実施例 4 1 - 1 9 ( 1 ) で得られた化合物 ( 1 0 3 m g ) のテトラヒドロフラン ( 2 . 1 3 m l ) 溶液へ、0 にて 1 . 0 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム・トルエン溶液 ( 0 . 6 3 3 m l ) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 酢酸エチル ) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液にて再結晶し、表題化合物 ( 7 5 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.65 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 3.91 - 4.02 (m, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 4.84 - 4.91 (m, 1 H) 4.94 - 5.00 (m, 2 H) 7.17 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H]<sup>+</sup>, 464[M+Na]<sup>+</sup>.

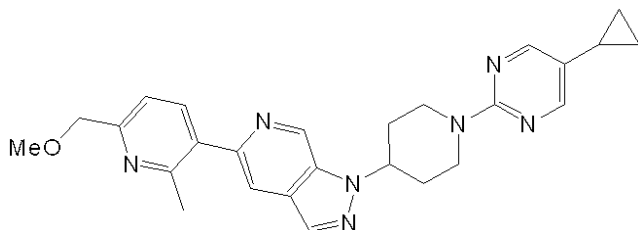
MS ESI/APCI Dual nega: 440[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 4 1 - 2 0

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 6 - ( メトキシメチル ) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 5 9 5 】

【 化 3 6 7 】



実施例 4 1 - 1 9 で得られた化合物 ( 5 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 1 3 m l ) 溶液へ、0 にて水素化ナトリウム ( 6 0 % オイル懸濁、5 . 4 4 m g ) を加え、1 0 分攪拌した。ヨードメタン ( 1 9 . 3 m g ) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液にて再結晶し、表題化合物 ( 3 7 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.65 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 3.14 - 3.22 (m, 2 H) 3.51 (s, 3 H) 4.63 (s, 2 H) 4.84 - 4.91 (m, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 2 H) 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H).

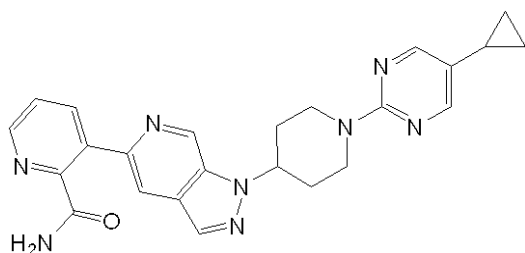
MS ESI/APCI Dual posi: 456[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 - 2 1

3 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 5 9 6 】

【 化 3 6 8 】



実施例 4 1 - 9 で得られた化合物 ( 5 1 m g ) を用いて、実施例 4 1 - 1 8 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.65 (m, 2 H) 0.89 - 0.96 (m, 2 H) 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 2.14 - 2.21 (m, 2 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 5.38 - 5.51 (m, 1 H) 7.49 - 7.59 (m, 2 H) 7.78 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.60 - 8.63 (m, 1 H) 9.06 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H]<sup>+</sup>, 463[M+Na]<sup>+</sup>.

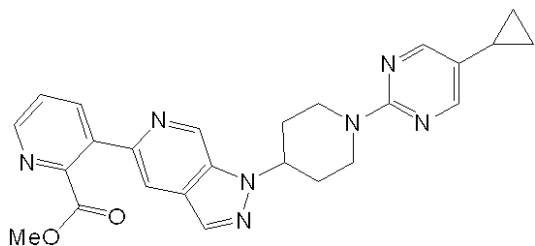
実施例 4 1 - 2 2

( 3 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ピリジン - 2 - イル ) メタノール

( 1 ) メチル 3 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ピリジン - 2 - カルボキシレート

【 0 5 9 7 】

【 化 3 6 9 】



実施例 4 1 - 9 で得られた化合物 ( 1 4 0 m g ) のメタノール ( 2 m l ) 溶液へ、4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサソラン溶液 ( 2 m l ) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 9 5 : 5 ~ 9 0 : 1 0 ) にて精製後、ヘキサン - ジエチルエーテル混合溶液にて粉末化し、表題化合物 ( 1 3 1 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.15 - 2.21 (m, 2 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 4.93 - 4.99 (m, 2 H) 7.51 (dd,  $J=7.8, 4.8$  Hz, 1 H) 7.86 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 8.02 (dd,  $J=7.8, 1.7$  Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.69 (dd,  $J=4.8, 1.7$  Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 456[M+H]<sup>+</sup>.

( 2 ) ( 3 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ピリジン - 2 - イル ) メタノール

【 0 5 9 8 】

10

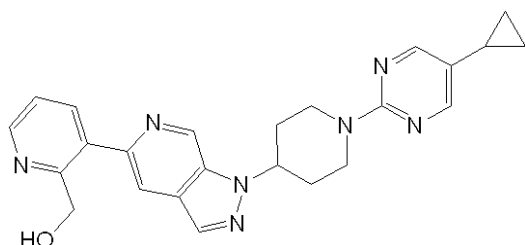
20

30

40

50

## 【化 3 7 0】



実施例 4 1 - 2 2 ( 1 ) で得られた化合物 ( 5 0 m g ) のメタノール ( 2 m l ) - テトラヒドロフラン ( 1 m l ) 混合溶液へ、水素化ホウ素ナトリウム ( 1 2 m g ) を加え、室温で 3 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム ( 3 6 m g ) を追加し、5 0 で 4 時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 9 ) にて精製後、ジエチルエーテル - ヘキサン混合溶液で粉末化し、表題化合物 ( 1 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H) 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 3.13 - 3.21 (m, 2 H) 4.75 - 4.80 (m, 2 H) 4.84 - 4.92 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 5.33 - 5.38 (m, 1 H) 7.36 (dd,  $J=7.4, 4.8$  Hz, 1 H) 7.82 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.86 - 7.89 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 8.64 (dd,  $J=4.8, 1.4$  Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H).

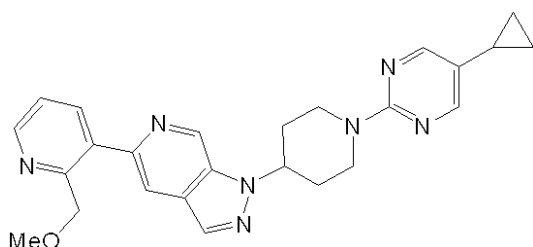
MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 4 1 - 2 3

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

## 【 0 5 9 9 】

## 【化 3 7 1】



実施例 4 1 - 2 2 で得られた化合物 ( 7 m g ) を用いて、実施例 4 1 - 2 0 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.64 (m, 2 H) 0.91 - 0.95 (m, 2 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 2.18 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 3.15 - 3.21 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 4.65 (s, 2 H) 4.84 - 4.91 (m, 1 H) 4.94 - 5.00 (m, 2 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 7.90 - 7.93 (m, 1 H) 7.94 - 7.95 (m, 1 H) 8.10 - 8.12 (m, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.67 - 8.70 (m, 1 H) 9.11 - 9.13 (m, 1 H).

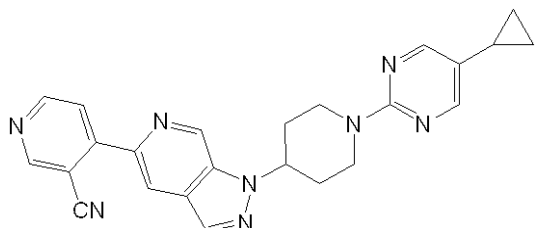
MS ESI/APCI Dual posi: 442[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 4 1 - 2 4

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } ピリジン - 3 - カルボニトリル

## 【 0 6 0 0 】

## 【化 3 7 2】



参考例 23 - A で得られた化合物 (70 mg) と参考例 E - 16 で得られた化合物 (60.5 mg) を用いて、実施例 40 - 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (20 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.65 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 4.85 - 4.94 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 2 H) 7.90 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.85 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H).

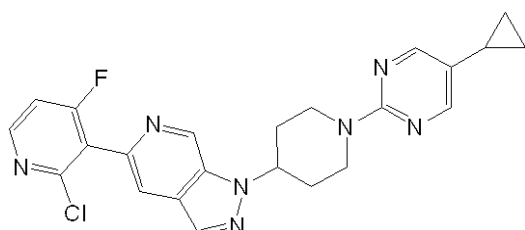
MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 41 - 25

5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - [1 - (5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0601】

【化 3 7 3】



参考例 23 - A で得られた化合物 (50 mg) と 2 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸 (35 mg) を用いて、実施例 40 - 4 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (22 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 2 H) 2.29 - 2.38 (m, 2 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 4.83 - 4.90 (m, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 2 H) 7.22 (d,  $J=10.5$  Hz, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 2 H) 8.17 (s, 2 H) 9.09 (d,  $J=10.5$  Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H).

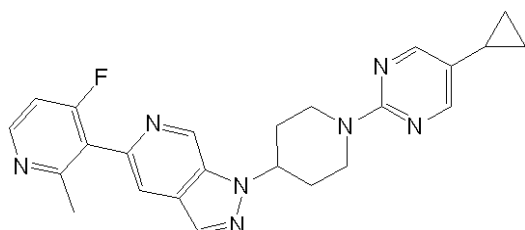
MS ESI/APCI Dual posi: 450[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 41 - 26

1 - [1 - (5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - (4 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0602】

【化 3 7 4】



実施例 41 - 25 で得られた化合物 (20 mg) と 3 M メチルマグネシウムブロミド・ジエチルエーテル溶液 (18  $\mu\text{l}$ ) を用いて、実施例 41 - 14 と同様の操作にて反応

10

20

30

40

50

及び精製を行い、表題化合物 ( 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H)  
1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.15 - 2.21 (m, 2 H) 2.28 - 2.38 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.1  
4 - 3.21 (m, 2 H) 4.83 - 4.90 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 6.98 - 7.03 (m, 1 H)  
8.06 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 9.10 - 9.16 (m, 2 H).

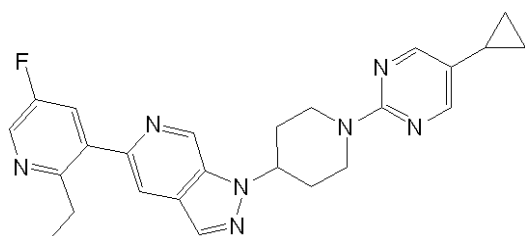
MS ESI posi: 430[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 1 - 2 7

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 -  
( 2 - エチル - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリ  
ジン

【 0 6 0 3 】

【 化 3 7 5 】



実施例 4 1 - 1 2 で得られた化合物 ( 7 0 m g ) と 3 M エチルマグネシウムプロミ  
ド・ジエチルエーテル溶液 ( 4 2 μ l ) を用いて、実施例 4 1 - 1 4 と同様の操作にて反  
応及び精製を行い、表題化合物 ( 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.60 - 0.64 (m, 2 H) 0.90 - 0.95 (m, 2 H)  
1.21 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.72 - 1.78 (m, 1 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m  
, 2 H) 2.88 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 4.85 - 4.91 (m, 1 H) 4.94 -  
5.00 (m, 2 H) 7.46 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H  
) 8.17 (s, 2 H) 8.46 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H).

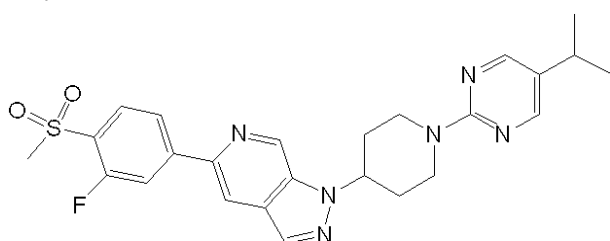
MS ESI posi: 444[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 2 - 1

5 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - { 1 - [ 5 - ( プロパ  
ン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
4 - c ] ピリジン

【 0 6 0 4 】

【 化 3 7 6 】



参考例 2 3 - B で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と 3 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホ  
ニル ) フェニルボロン酸 ( 8 1 . 6 m g ) を用いて、実施例 4 0 - 1 と同様の操作にて反  
応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 6 . 9 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.26 (d, J=7.0 Hz, 6 H) 2.13 - 2.25 (m, 2  
H) 2.27 - 2.43 (m, 2 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H)  
4.81 - 4.94 (m, 1 H) 4.94 - 5.03 (m, 2 H) 7.95 - 8.08 (m, 3 H) 8.12 - 8.14 (m, 2  
H) 8.24 - 8.26 (m, 2 H) 9.12 - 9.14 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 495[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 6 0 5 】

以下の実施例 42-2 ~ 42-5 も、参考例 23-B または参考例 23-C で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて、実施例 40-1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 28-1 に示す。

【0606】

【表 28-1】

実施例	構造	
42-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.26 (d, J=7.0 Hz, 6 H) 2.11 - 2.25 (m, 2 H) 2.27 - 2.43 (m, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 4.77 - 5.05 (m, 3 H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 3 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.15 (d, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 495[M+H] <sup>+</sup> .
42-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.26 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 2.35 (qd, J=12.2, 4.0 Hz, 2 H) 2.81 (dt, J=13.9, 6.8 Hz, 1 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.81 - 5.08 (m, 3 H) 8.12 - 8.21 (m, 3 H) 8.25 (s, 2 H) 8.61 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 9.36 (d, J=2.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 512[M+Cl] <sup>-</sup> .
42-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.26 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.11 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 - 2.44 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 4.81 - 5.04 (m, 3 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.73 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.25 (s, 2 H) 9.09 - 9.16 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H] <sup>+</sup> .
42-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.13 - 2.45 (m, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.14 - 3.30 (m, 2 H) 4.80 - 5.02 (m, 3 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.75 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 420[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

【0607】

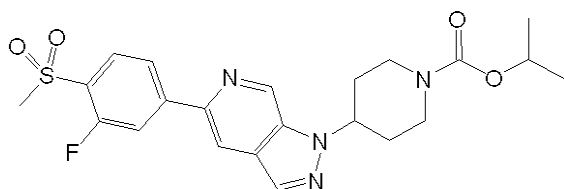
実施例 43-1

プロパン-2-イル 4- { 5 - [ 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

30

【0608】

【化 377】



参考例 23-D で得られた化合物 (100 mg) と 3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸 (89 mg) を用いて、実施例 40-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (92 mg) を無色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.99 - 3.15 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.30 - 4.49 (m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 4.98 (quin, J=6.3 Hz, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 3 H) 8.12 - 8.17 (m, 2 H) 9.10 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 461[M+H]<sup>+</sup>, 483[M+Na]<sup>+</sup>.

【0609】

以下の実施例 43-2 ~ 43-13 も、参考例 23-D ~ 23-G で得られた化合物と対応するボロン酸を用いて、実施例 40-1 に記載された方法に準拠して合成した。それ

50

らの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表29-1~29-2に示す。

【0610】

【表29-1】

実施例	構造	
43-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 2 H) 3.00 - 3.16 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.30 - 4.51 (m, 2 H) 4.76 (s, 1 H) 4.90 - 5.05 (m, 1 H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 461[M+H] <sup>+</sup> .
43-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 4.70 - 4.84 (m, 1 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 8.12 - 8.22 (m, 3 H) 8.57 - 8.65 (m, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 9.33 - 9.39 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H] <sup>+</sup> .
43-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.41 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.97 - 3.15 (m, 2 H) 4.30 - 4.53 (m, 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 4.92 - 5.05 (m, 1 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.59 - 7.73 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 9.03 - 9.14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 394[M+H] <sup>+</sup> .
43-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45 - 1.57 (m, 6 H) 2.03 - 2.39 (m, 4 H) 2.87 - 3.18 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.19 - 4.39 (m, 2 H) 4.40 - 4.62 (m, 2 H) 4.70 - 4.86 (m, 1 H) 7.93 - 8.09 (m, 3 H) 8.10 - 8.17 (m, 2 H) 9.05 - 9.14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 527[M+Cl] <sup>-</sup> .
43-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 - 1.56 (m, 6 H) 2.03 - 2.21 (m, 2 H) 2.23 - 2.40 (m, 2 H) 2.98 - 3.18 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.24 - 4.41 (m, 2 H) 4.43 - 4.63 (m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 8.12 - 8.24 (m, 3 H) 8.61 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 9.36 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 476[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 510[M+Cl] <sup>-</sup> .
43-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 - 1.58 (m, 6 H) 2.05 - 2.20 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 3.09 (br. s., 2 H) 3.27 (s, 3 H) 4.31 (br. s., 2 H) 4.65 - 4.86 (m, 1 H) 5.94 - 6.41 (m, 2 H) 7.94 - 8.08 (m, 3 H) 8.12 - 8.17 (m, 2 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 511[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 545[M+Cl] <sup>-</sup> .
43-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 - 1.58 (m, 6 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.41 (m, 2 H) 2.95 - 3.23 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 4.21 - 4.53 (m, 2 H) 4.71 - 4.88 (m, 1 H) 5.95 - 6.42 (m, 1 H) 8.05 - 8.22 (m, 3 H) 8.61 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 9.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 494[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 528[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

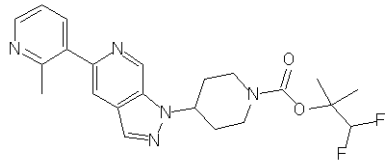
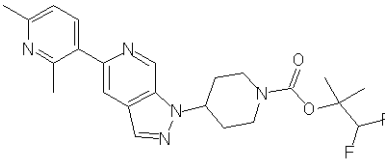
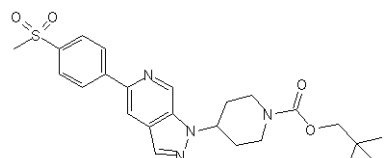
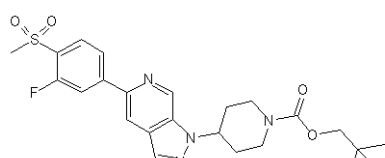
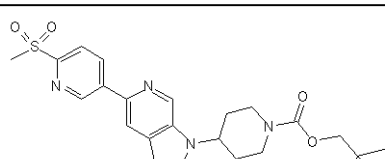
20

30

40

【0611】

【表 29 - 2】

実施例	構造	
43-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.55 - 1.59 (m, 6 H) 2.08 - 2.23 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.98 - 3.23 (m, 2 H) 4.18 - 4.50 (m, 2 H) 4.87 - 4.85 (m, 1 H) 5.94 - 6.41 (m, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 464[M+Cl] <sup>-</sup> .
43-10		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 (s, 6 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.96 - 3.19 (m, 2 H) 4.18 - 4.43 (m, 2 H) 4.69 - 4.80 (m, 1 H) 6.00 - 6.33 (m, 1 H) 7.09 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H] <sup>+</sup> .
43-11		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (s, 9 H) 2.03 - 2.11 (m, 2 H) 2.19 - 2.29 (m, 2 H) 2.93 - 3.13 (m, 5 H) 3.77 (s, 2 H) 4.24 - 4.42 (m, 2 H) 4.64 - 4.74 (m, 1 H) 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.05 - 8.08 (m, 2 H) 8.17 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 9.04 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] <sup>+</sup> , 493[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 505[M+Cl] <sup>-</sup> .
43-12		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 (s, 9 H) 2.08 - 2.17 (m, 2 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 3.03 - 3.20 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (s, 2 H) 4.30 - 4.50 (m, 2 H) 4.72 - 4.80 (m, 1 H) 7.94 - 8.06 (m, 3 H) 8.13 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> , 511[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 523[M+Cl] <sup>-</sup> .
43-13		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97 (s, 9 H) 2.09 - 2.16 (m, 2 H) 2.25 - 2.36 (m, 2 H) 3.01 - 3.21 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.83 (s, 2 H) 4.32 - 4.52 (m, 2 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 8.11 - 8.21 (m, 3 H) 8.60 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 9.35 (d, J=1.7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H] <sup>+</sup> , 494[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 506[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

【 0 6 1 2 】

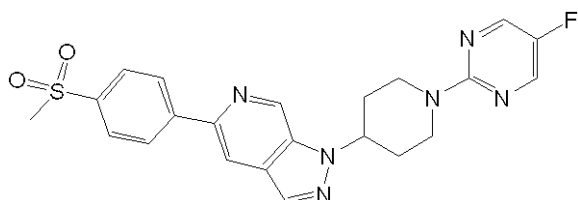
実施例 44 - 1

30

1 - [ 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 1 3 】

【 化 3 7 8 】



40

参考例 24 - A で得られた化合物 ( 100 mg ) のジメチルスルホキシド ( 1 ml ) 溶液へ、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン ( 74 mg )、炭酸セシウム ( 458 mg ) を加え、マイクロウェーブ反応装置 ( B i o t a g e 社製 I n i t i a t o r S i x t y <sup>TM</sup> ( 商品名 ) ) を用いて、マイクロウェーブ照射下 180 にて 20 分 攪拌 した。室温へ放冷後、水とクロロホルムを加えてセライト ( 登録商標 ) ろ過を行った。得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 9 : 1 ~ 5 : 5 ) にて精製した後、得られた固体をクロロホルム - ヘキサンより再結晶させ表題化合物 ( 65 mg ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 2.14 - 2.43 ( m, 4 H ) 3.10 ( s, 3 H ) 3.15 -

50



3.28 (m, 2 H) 4.81 - 5.00 (m, 3 H) 8.03 - 8.07 (m, 2 H) 8.12 - 8.14 (m, 2 H) 8.22 - 8.26 (m, 4 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 6 1 4 】

以下の実施例 44 - 2 ~ 44 - 7 も、参考例 24 - A で得られた化合物と参考例 G - 2 ~ G - 4 で得られた化合物または対応するハロゲン化物を用いて、実施例 44 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 30 - 1 に示す。

【 0 6 1 5 】

【 表 30 - 1 】

実施例	構造	
44-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.12 - 2.43 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 4.81 - 5.02 (m, 3 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.13 (d, J=1.2 Hz, 2 H) 8.22 - 8.27 (m, 2 H) 8.27 - 8.28 (m, 2 H) 9.13 (t, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 503[M+Cl] <sup>-</sup> .
44-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 2.14 - 2.47 (m, 6 H) 3.10 (s, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 4.80 - 5.04 (m, 3 H) 8.02 - 8.07 (m, 2 H) 8.11 - 8.13 (m, 2 H) 8.20 (s, 2 H) 8.22 - 8.27 (m, 2 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H] <sup>+</sup> .
44-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.58 - 0.66 (m, 2 H) 0.89 - 0.97 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 - 2.42 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 4.81 - 5.02 (m, 3 H) 8.01 - 8.07 (m, 2 H) 8.10 - 8.14 (m, 2 H) 8.16 (s, 2 H) 8.20 - 8.27 (m, 2 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> .
44-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.85 - 1.88 (m, 3 H) 1.90 - 1.94 (m, 3 H) 2.16 - 2.26 (m, 2 H) 2.29 - 2.44 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 4.82 - 5.07 (m, 3 H) 5.99 - 6.04 (m, 1 H) 8.01 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 - 8.14 (m, 2 H) 8.20 - 8.29 (m, 4 H) 9.14 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .
44-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.16 - 2.26 (m, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.17 - 3.29 (m, 2 H) 4.83 - 5.08 (m, 4 H) 5.29 (s, 1 H) 8.01 - 8.08 (m, 2 H) 8.13 (s, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 8.48 (s, 2 H) 9.14 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> .
44-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.14 - 2.26 (m, 5 H) 2.35 - 2.51 (m, 2 H) 3.05 - 3.19 (m, 5 H) 4.42 - 4.54 (m, 2 H) 4.77 - 4.90 (m, 1 H) 6.68 - 6.74 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 8.02 - 8.07 (m, 3 H) 8.11 - 8.14 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.11 - 9.14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 448[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 482[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

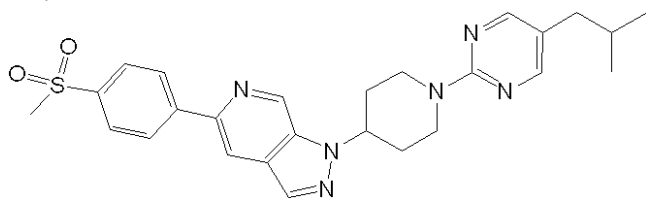
【 0 6 1 6 】

実施例 44 - 8

1 - { 1 - [ 5 - ( 2 - メチルプロピル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 1 7 】

## 【化 3 7 9】



実施例 4 4 - 5 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) を用いて、実施例 2 0 - 1 ( 3 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.93 (d,  $J=6.7$  Hz, 6 H) 1.70 - 1.88 (m, 1 H) 2.14 - 2.46 (m, 6 H) 3.10 (s, 3 H) 3.13 - 3.25 (m, 2 H) 4.82 - 4.94 (m, 1 H) 4.94 - 5.04 (m, 2 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 - 8.13 (m, 2 H) 8.17 (s, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.12 - 9.16 (m, 1 H).

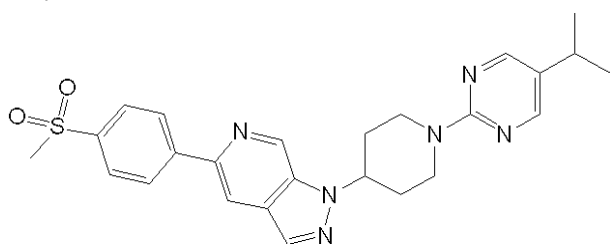
MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] $^+$ .

実施例 4 4 - 9

5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - { 1 - [ 5 - (プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

## 【 0 6 1 8 】

## 【化 3 8 0】



実施例 4 4 - 6 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) を用いて、実施例 2 0 - 1 ( 3 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 4 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.58 - 0.66 (m, 2 H) 0.89 - 0.97 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 - 2.42 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 4.81 - 4.92 (m, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 8.02 - 8.07 (m, 2 H) 8.11 - 8.14 (m, 2 H) 8.16 (s, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H).

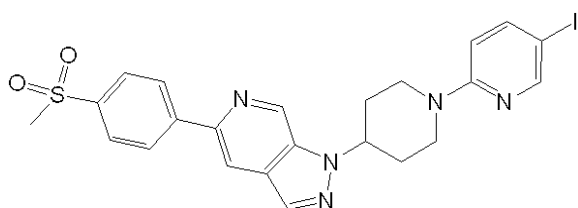
MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] $^+$ .

実施例 4 4 - 1 0

1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
( 1 ) 1 - [ 1 - ( 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

## 【 0 6 1 9 】

## 【化 3 8 1】



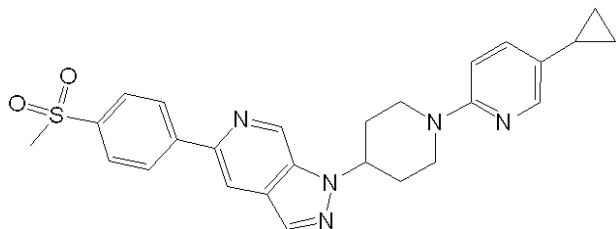
参考例 2 4 - A で得られた化合物 ( 1 4 0 m g ) と 2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン ( 1 4 1 m g ) を用いて、実施例 4 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 0 m g ) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.30 - 2.48 (m, 2 H)

3.07 - 3.24 (m, 5 H) 4.44 - 4.56 (m, 2 H) 4.79 - 4.92 (m, 1 H) 6.58 - 6.65 (m, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.13 (s, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 8.33 - 8.38 (m, 1 H) 9.10 - 9.15 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 560[M+H]<sup>+</sup>.

(2) 1 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
【 0 6 2 0 】  
【 化 3 8 2 】



10

実施例 4 4 - 1 0 ( 1 ) で得られた化合物 ( 8 4 m g ) とシクロプロピルボロン酸 ( 1 7 m g ) を用いて、参考例 G - 2 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 m g ) を無色粉末として得た。

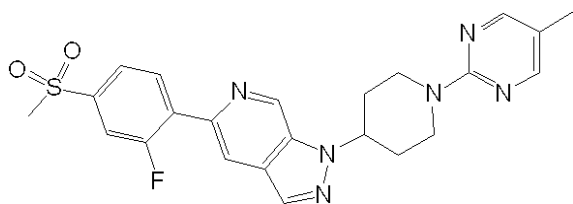
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.58 - 0.65 (m, 2 H) 0.86 - 0.97 (m, 2 H) 1.76 - 1.89 (m, 1 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.33 - 2.51 (m, 2 H) 3.05 - 3.19 (m, 5 H) 4.43 - 4.55 (m, 2 H) 4.76 - 4.89 (m, 1 H) 6.67 - 6.74 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 3 H) 8.11 - 8.14 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.11 - 9.15 (m, 1 H).

20

MS ESI/APCI Dual posi: 474[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 4 5 - 1

5 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
【 0 6 2 1 】  
【 化 3 8 3 】



30

参考例 2 4 - B で得られた化合物 ( 6 0 m g ) と 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン ( 4 1 . 1 m g ) を用いて、実施例 4 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 9 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.13 - 2.25 (m, 5 H) 2.27 - 2.43 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 4.82 - 5.02 (m, 3 H) 7.74 - 7.88 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.19 - 8.22 (m, 2 H) 8.23 - 8.25 (m, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.13 - 9.16 (m, 1 H).

40

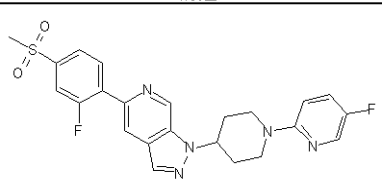
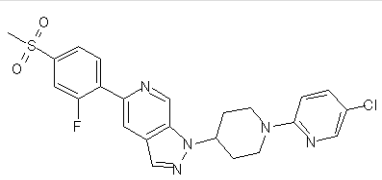
MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 6 2 2 】

以下の実施例 4 5 - 2 ~ 4 5 - 3 も参考例 2 4 - B で得られた化合物と対応するハロゲン化物を用いて実施例 4 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 1 - 1 に示す。

【 0 6 2 3 】

【表 3 1 - 1】

実施例	構造	
45-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.14 - 2.27 (m, 2 H) 2.34 - 2.53 (m, 2 H) 3.07 - 3.22 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.38 - 4.51 (m, 2 H) 4.76 - 4.91 (m, 1 H) 6.69 - 6.77 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.75 - 7.89 (m, 2 H) 8.07 - 8.11 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.22 - 8.27 (m, 1 H) 8.30 - 8.39 (m, 1 H) 9.11 - 9.17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H] <sup>+</sup> .
45-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.14 - 2.28 (m, 2 H) 2.31 - 2.50 (m, 2 H) 3.09 - 3.25 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.43 - 4.56 (m, 2 H) 4.78 - 4.93 (m, 1 H) 6.67 - 6.75 (m, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.75 - 7.89 (m, 2 H) 8.10 - 8.18 (m, 2 H) 8.23 - 8.26 (m, 1 H) 8.29 - 8.39 (m, 1 H) 9.12 - 9.17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> .

10

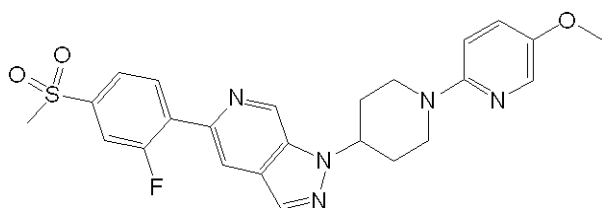
【 0 6 2 4 】

実施例 4 5 - 4

5 - [ 2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル ] - 1 - [ 1 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 2 5 】

【 化 3 8 4 】



20

参考例 2 4 - B で得られた化合物 ( 2 5 m g ) のジメトキシエタン ( 1 m l ) 溶液へ、2 - クロロ - 5 - メトキシピリジン ( 1 1 . 5 m g ) 、 トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 1 . 2 m g ) 、 2 , 2 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1 ' - ビナフチル ( 1 . 7 m g ) 、 ナトリウム t - ブトキシド ( 1 2 . 8 m g ) を加え、アルゴン雰囲気下 8 0 にて 2 0 時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層の溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 展開溶媒 クロロホルム : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 ) にて精製し、表題化合物 ( 7 m g ) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.37 - 2.55 (m, 2 H) 3.03 - 3.18 (m, 5 H) 3.82 (s, 3 H) 4.33 - 4.45 (m, 2 H) 4.75 - 4.88 (m, 1 H) 6.73 - 6.79 (m, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 2 H) 7.95 - 7.99 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.22 - 8.25 (m, 1 H) 8.34 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 9.15 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H]<sup>+</sup>.

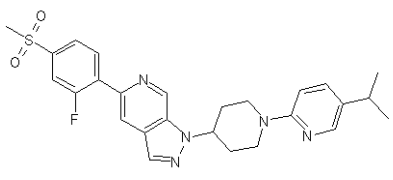
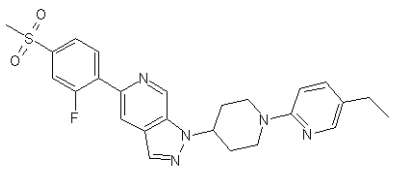
【 0 6 2 6 】

以下の実施例 4 5 - 5 ~ 4 5 - 6 も、参考例 2 4 - B で得られた化合物と参考例 G - 6 または G - 7 で得られた化合物を用いて実施例 4 5 - 4 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 1 - 2 に示す。

40

【 0 6 2 7 】

【表 3 1 - 2】

実施例	構造	
45-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.25 (d, J=8.8 Hz, 6 H) 2.15 - 2.28 (m, 2 H) 2.34 - 2.52 (m, 2 H) 2.77 - 2.94 (m, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.45 - 4.57 (m, 2 H) 4.76 - 4.91 (m, 1 H) 6.70 - 6.78 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.73 - 7.90 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.29 - 8.40 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 494[M+H] <sup>+</sup> .
45-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.14 - 2.28 (m, 2 H) 2.34 - 2.52 (m, 2 H) 2.56 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.44 - 4.56 (m, 2 H) 4.77 - 4.90 (m, 1 H) 6.70 - 6.77 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.74 - 7.88 (m, 2 H) 8.05 - 8.10 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H) 8.29 - 8.38 (m, 1 H) 9.15 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H] <sup>+</sup> .

10

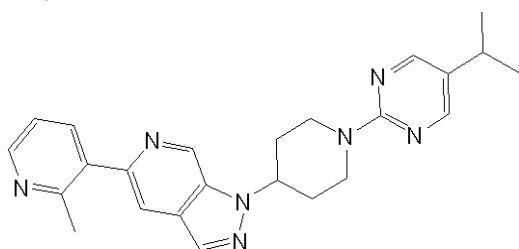
【 0 6 2 8 】

実施例 4 6 - 1

5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 1 - [ 5 - ( プロパン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 2 9 】

【 化 3 8 5 】



20

参考例 2 4 - C で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と参考例 G - 5 で得られた化合物 ( 1 0 7 m g ) を用いて、実施例 4 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 3 . 6 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.26 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.28 - 2.46 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 3.12 - 3.26 (m, 2 H) 4.82 - 4.94 (m, 1 H) 4.95 - 5.04 (m, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.71 - 7.72 (m, 1 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.25 (s, 2 H) 8.53 - 8.58 (m, 1 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H).

30

MS ESI/APCI Dual posi: 414[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 6 3 0 】

以下の実施例 4 6 - 2 ~ 4 6 - 6 も、参考例 2 4 - C で得られた化合物と参考例 G - 8 ~ G - 1 0 で得られた化合物または対応するハロゲン化物を用いて、実施例 4 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 2 - 1 に示す。

40

【 0 6 3 1 】

【表 3 2 - 1】

実施例	構造	
46-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 4.78 - 5.01 (m, 3 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.69 - 7.82 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.56 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+H] <sup>+</sup> .
46-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.12 - 2.45 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 4.82 - 5.02 (m, 3 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.87 - 7.80 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.56 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.08 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 406[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 440[M+Cl] <sup>-</sup> .
46-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.95 (t, J=18.2 Hz, 3 H) 2.21 - 2.27 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 4.88 - 4.95 (m, 1 H) 5.04 - 5.09 (m, 2 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.73 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H) 8.54 - 8.58 (m, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 436[M+H] <sup>+</sup> , 458[M+Na] <sup>+</sup> .
46-5		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.19 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.41 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.95 - 3.03 (m, 2 H) 3.18 - 3.25 (m, 2 H) 4.86 - 4.93 (m, 1 H) 5.01 (m, J=14.0 Hz, 2 H) 5.78 - 6.00 (m, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.72 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.25 (s, 2 H) 8.56 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 436[M+H] <sup>+</sup> .
46-6		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.18 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.41 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.81 - 2.90 (m, 2 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 4.51 - 4.64 (m, 2 H) 4.85 - 4.93 (m, 1 H) 4.96 - 5.05 (m, 2 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.72 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.74 - 7.78 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.26 (s, 2 H) 8.56 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 418[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

## 【 0 6 3 2 】

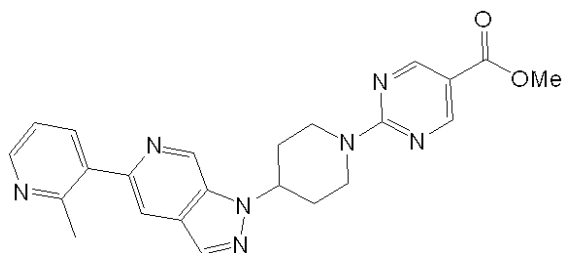
## 実施例 4 6 - 7

5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - [ 1 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
( 1 ) メチル 2 - { 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル } ピリミジン - 5 - カルボキシラート

30

## 【 0 6 3 3 】

## 【 化 3 8 6 】



40

参考例 2 4 - C で得られた化合物 ( 3 0 0 m g ) とメチル 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシラート ( 2 1 2 m g ) を用いて、実施例 4 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 3 7 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.17 - 2.51 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 3.22 - 3.40 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.82 - 5.03 (m, 1 H) 5.06 - 5.21 (m, 2 H) 7.19 - 7.29 (m, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.53 - 8.59 (m, 1 H) 8.88 (s, 2 H)

50

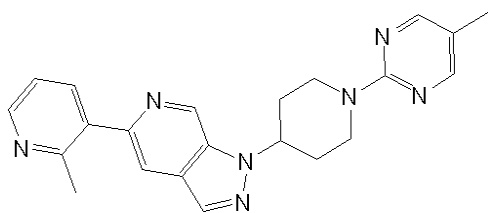
9.13 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H]<sup>+</sup>, 452[M+Na]<sup>+</sup>.

(2) 5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0634】

【化387】



10

実施例 46 - 7 (1) で得られた化合物 (437 mg) のテトラヒドロフラン (10.2 ml) 溶液へ、0 にて水素化リチウムアルミニウム (77.2 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。酢酸エチル、水、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1 ~ クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、表題化合物 (60 mg) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.16 (s, 3 H) 2.18 - 2.49 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 4.76 - 5.06 (m, 3 H) 7.19 - 7.30 (m, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H) 8.52 - 8.59 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 386[M+H]<sup>+</sup>, 408[M+Na]<sup>+</sup>.

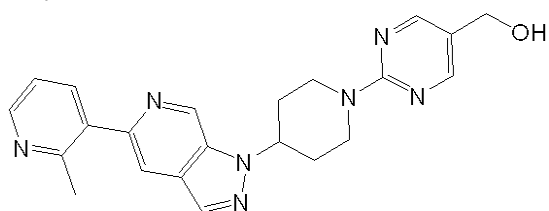
実施例 46 - 8

1 - {1 - [5 - (フルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

(1) (2 - {4 - [5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル} ピリミジン - 5 - イル) メタノール

【0635】

【化388】



30

実施例 46 - 7 (1) で得られた化合物 (437 mg) のテトラヒドロフラン (10.2 ml) 溶液へ、0 にて水素化リチウムアルミニウム (77.2 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。酢酸エチル、水、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1 ~ クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、表題化合物 (90 mg) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.11 - 2.53 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 3.13 - 3.34 (m, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 4.80 - 5.13 (m, 3 H) 7.18 - 7.29 (m, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.38 (s, 2 H) 8.52 - 8.58 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 402[M+H]<sup>+</sup>, 424[M+Na]<sup>+</sup>.

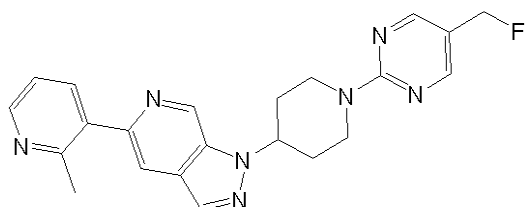
MS ESI/APCI Dual nega: 400[M-H]<sup>-</sup>.

(2) 1 - {1 - [5 - (フルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

50

【 0 6 3 6 】

【 化 3 8 9 】



実施例 46 - 8 (1) で得られた化合物 (40 mg) を用いて、参考例 E - 14 (1) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (17 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.20 - 2.27 (m, 2 H) 2.32 - 2.41 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 4.88 - 4.95 (m, 1 H) 5.02 - 5.10 (m, 2 H) 5.17 - 5.30 (m, 2 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.72 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.40 (d,  $J=2.1$  Hz, 2 H) 8.54 - 8.59 (m, 1 H) 9.13 (s, 1 H).

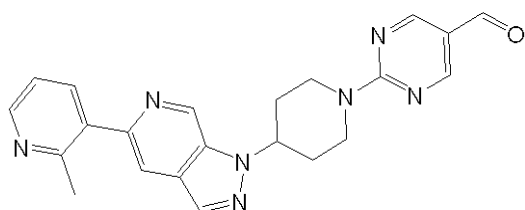
MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 46 - 9

1 - { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル }  
 - 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン  
 ( 1 ) 2 - { 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ]  
 ピリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - イル } ピリミジン - 5 - カルバルデヒド

【 0 6 3 7 】

【 化 3 9 0 】



実施例 46 - 8 (1) で得られた化合物 (50 mg) のクロロホルム (1.25 ml) 溶液へ、二酸化マンガン (54.1 mg) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応系をセライト (登録商標) を過ろした後、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (48 mg) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.18 - 2.55 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 3.28 - 3.47 (m, 2 H) 4.86 - 5.07 (m, 1 H) 5.11 - 5.25 (m, 2 H) 7.20 - 7.30 (m, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.52 - 8.60 (m, 1 H) 8.77 (s, 2 H) 9.13 (s, 1 H) 9.82 (s, 1 H).

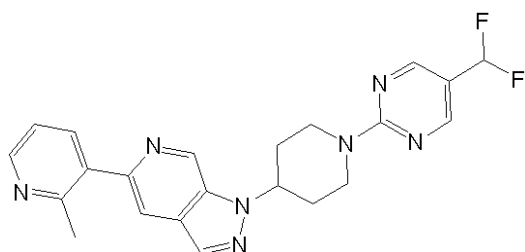
MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 434[M+Cl]<sup>-</sup>.

( 2 ) 1 - { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル }  
 - 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 3 8 】

【 化 3 9 1 】



10

20

30

40

50



実施例 46 - 9 (1) で得られた化合物 (48 mg) を用いて、参考例 E - 14 (1) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (8 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.21 - 2.27 (m, 2 H) 2.32 - 2.41 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.24 - 3.33 (m, 2 H) 4.88 - 4.96 (m, 1 H) 5.04 - 5.11 (m, 2 H) 6.49 - 6.71 (m, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.46 (s, 2 H) 8.54 - 8.59 (m, 1 H) 9.13 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 47 - 1

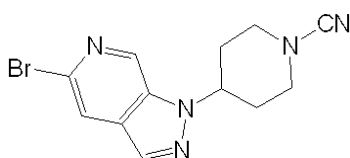
5 - [2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - {1 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

10

(1) 4 - (5 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニトリル

【0639】

【化392】



参考例 25 で得られた化合物 (500 mg) のクロロホルム (1.78 ml) 溶液へ、0 にて炭酸水素ナトリウム (299 mg) の水 (1.78 ml) 懸濁液を加え、同温にて5分攪拌した。同温にて臭化シアン (207 mg) のクロロホルム (1.78 ml) 溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2) にて精製し、表題化合物 (558 mg) を無色粉末として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.05 - 2.24 (m, 2 H) 2.33 - 2.58 (m, 2 H) 3.22 - 3.41 (m, 2 H) 3.62 - 3.78 (m, 2 H) 4.55 - 4.73 (m, 1 H) 7.81 - 7.87 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.72 - 8.78 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H]<sup>+</sup>, 328[M+Na]<sup>+</sup>.

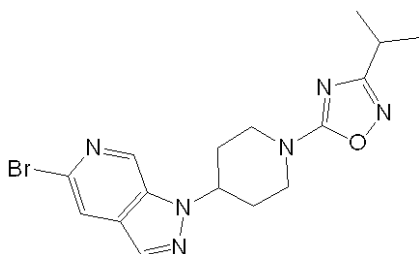
30

MS ESI/APCI Dual nega: 304[M-H]<sup>-</sup>.

(2) 5 - プロモ - 1 - {1 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0640】

【化393】



40

実施例 47 - 1 (1) で得られた化合物 (558 mg) のテトラヒドロフラン (9.11 ml) 溶液へ、N'-ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド (223 mg)、1 M 塩化亜鉛・ジエチルエーテル溶液 (2.19 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。反応系に生じた粉末をろ取した。得られた粉末にエタノール (9.11 ml)、濃塩酸 (4.56 ml) を加え、80 にて1時間攪拌した。反応系を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) に

50

て精製し、表題化合物 ( 467 mg ) を無色粉末として得た。

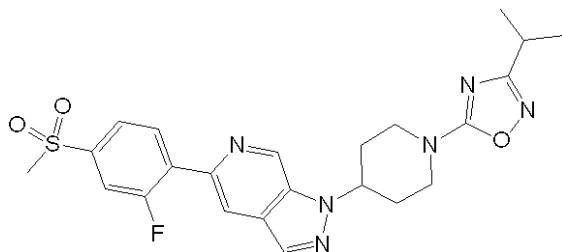
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.31 (d,  $J=7.0$  Hz, 6 H) 2.08 - 2.26 (m, 2 H) 2.28 - 2.54 (m, 2 H) 2.81 - 3.02 (m, 1 H) 3.29 - 3.47 (m, 2 H) 4.28 - 4.44 (m, 2 H) 4.65 - 4.84 (m, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.76 - 8.81 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 391[M+H]<sup>+</sup>, 413[M+Na]<sup>+</sup>.

( 3 ) 5 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 - { 1 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 4 1 】

【 化 3 9 4 】



実施例 47 - 1 ( 2 ) で得られた化合物 ( 70 mg ) と 2 - フルオロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニルボロン酸 ( 58.5 mg ) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.32 (d,  $J=7.0$  Hz, 6 H) 2.13 - 2.67 (m, 4 H) 2.81 - 3.05 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.31 - 3.52 (m, 2 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.74 - 4.96 (m, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 8.14 - 8.40 (m, 3 H) 9.13 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H]<sup>+</sup>, 507[M+Na]<sup>+</sup>.

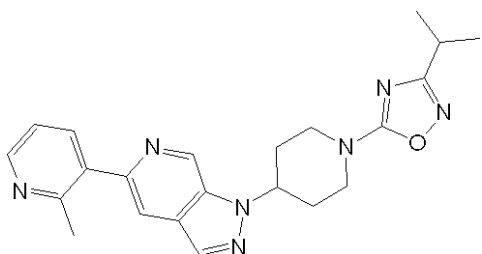
MS ESI/APCI Dual nega: 519[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 47 - 2

5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - { 1 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 4 2 】

【 化 3 9 5 】



実施例 47 - 1 ( 2 ) で得られた化合物 ( 70 mg ) と 2 - メチルピリジン - 3 - ボロン酸ピナコールエステル ( 58.7 mg ) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 10 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.32 (d,  $J=7.0$  Hz, 6 H) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 2.41 - 2.51 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.89 - 2.98 (m, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 4.35 - 4.44 (m, 2 H) 4.81 - 4.89 (m, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.54 - 8.58 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 438[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 48 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾ

10

20

30

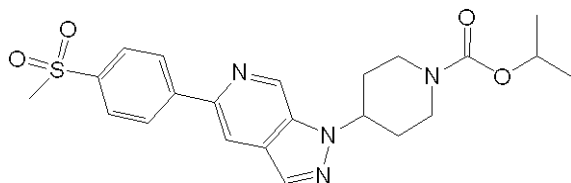
40

50

ロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 6 4 3 】

【 化 3 9 6 】



参考例 2 4 - A で得られた化合物 ( 5 0 m g ) を用いて、実施例 3 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 5 m g ) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.98 - 3.15 (m, 5 H) 4.31 - 4.48 (m, 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 4.90 - 5.04 (m, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.11 - 8.15 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.09 - 9.13 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]<sup>+</sup>, 465[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 6 4 4 】

以下の実施例 4 8 - 2 ~ 4 8 - 6 も、参考例 2 4 - A で得られた化合物と対応するカーバメート化試薬を用いて、実施例 3 2 - 1 または 3 2 - 5 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 3 - 1 に示す。

20

【 0 6 4 5 】

【 表 3 3 - 1 】

実施例	構造	
48-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.88 - 2.06 (m, 1 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.41 (m, 2 H) 2.99 - 3.21 (m, 5 H) 3.92 (d, $J=6.5$ Hz, 2 H) 4.26 - 4.52 (m, 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.12 - 8.15 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.11 (t, $J=1.0$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 491[M+Cl] <sup>-</sup> .
48-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 3.00 - 3.18 (m, 5 H) 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 8.01 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 - 8.16 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.09 - 9.13 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 463[M+Cl] <sup>-</sup> .
48-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.63 - 1.77 (m, 2 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 2 H) 3.00 - 3.18 (m, 5 H) 4.10 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 4.32 - 4.50 (m, 2 H) 4.67 - 4.84 (m, 1 H) 8.00 - 8.09 (m, 2 H) 8.10 - 8.16 (m, 2 H) 8.19 - 8.28 (m, 2 H) 9.07 - 9.14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 477[M+Cl] <sup>-</sup> .
48-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.51 - 1.60 (m, 6 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 2.98 - 3.20 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 4.17 - 4.46 (m, 2 H) 4.69 - 4.82 (m, 1 H) 5.98 - 6.39 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 2 H) 8.12 - 8.16 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> .
48-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.53 (d, $J=2.2$ Hz, 6 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.95 - 3.19 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 4.24 - 4.63 (m, 4 H) 4.69 - 4.82 (m, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.11 - 8.16 (m, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 2 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> .

30

40

【 0 6 4 6 】

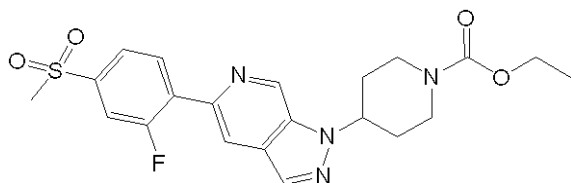
実施例 4 9 - 1

50

エチル 4 - { 5 - [ 2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 1 H - ピラ  
ゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 6 4 7 】

【 化 3 9 7 】



参考例 2 4 - B で得られた化合物 ( 6 0 m g ) とクロロギ酸エチル ( 2 2 . 9 μ l ) を  
用いて、実施例 3 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 2 . 9 m  
g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.06 - 2.19 (m, 2  
H) 2.22 - 2.40 (m, 2 H) 3.00 - 3.18 (m, 5 H) 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 4.29 - 4.51  
(m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 7.74 - 7.89 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 - 8.27 (m  
, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.13 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H]<sup>+</sup>, 469[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 481[M+Cl]<sup>-</sup>.

【 0 6 4 8 】

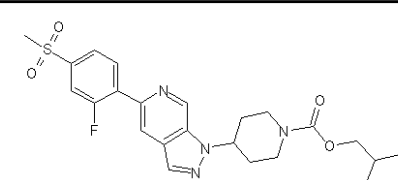
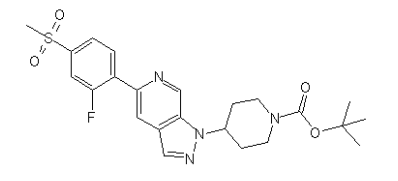
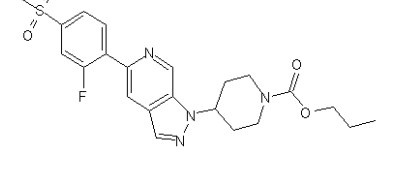
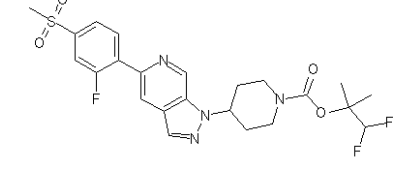
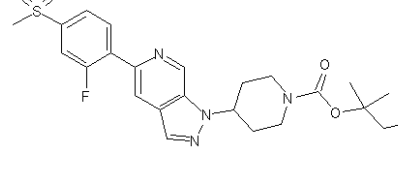
以下の実施例 4 9 - 2 ~ 4 9 - 1 8 も、参考例 2 4 - B で得られた化合物と対応するア  
ルコールまたはカーバメート化試薬を用いて、実施例 3 2 - 1 ~ 3 2 - 5 に記載された方  
法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 4 - 1  
~ 3 4 - 3 に示す。

【 0 6 4 9 】

10

20

【表 3 4 - 1】

実施例	構造	
49-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.97 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 1.98 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 1 H) 2.10 - 2.15 (m, 2 H) 2.23 - 2.42 (m, 2 H) 2.98 - 3.21 (m, 5 H) 3.93 (d, J=6.5 Hz, 2 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 7.64 - 7.91 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 8.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.51 (s, 9 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.91 - 3.17 (m, 7 H) 4.26 - 4.47 (m, 2 H) 4.66 - 4.83 (m, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.29 - 8.40 (m, 1 H) 9.12 (d, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.70 (q, J=6.8 Hz, 2 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 2 H) 3.00 - 3.18 (m, 5 H) 4.10 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.70 - 4.85 (m, 1 H) 4.77 (s, 1 H) 7.72 - 7.89 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.12 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 461[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 495[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.55 (s, 6 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.23 - 2.38 (m, 2 H) 2.96 - 3.25 (m, 5 H) 3.11 (s, 5 H) 4.21 - 4.43 (m, 2 H) 4.67 - 4.85 (m, 1 H) 5.94 - 6.41 (m, 1 H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.31 - 8.39 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 511[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 545[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.48 - 1.55 (m, 6 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 2 H) 2.95 - 3.09 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.25 - 4.41 (m, 2 H) 4.42 - 4.62 (m, 2 H) 4.69 - 4.82 (m, 1 H) 7.73 - 7.89 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 527[M+Cl] <sup>-</sup> .

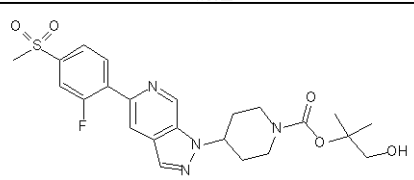
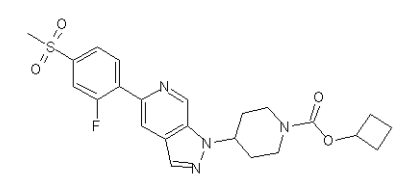
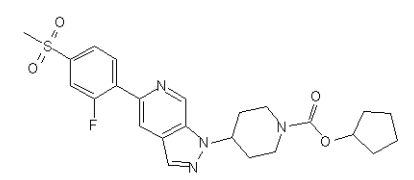
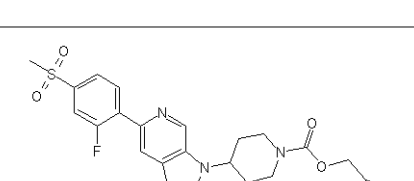
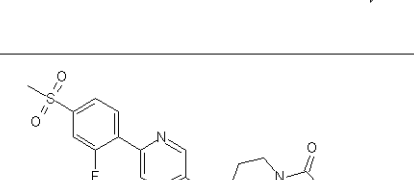
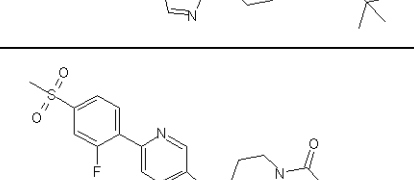
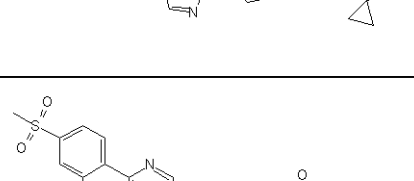
10

20

30

【 0 6 5 0 】

【表 3 4 - 2】

実施例	構造	
49-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 3.03 - 3.30 (m, 5 H) 4.07 (s, 2 H) 4.40 (br. s., 2 H) 4.72 - 4.87 (m, 1 H) 7.73 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 525[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.61 - 1.88 (m, 2 H) 2.00 - 2.19 (m, 4 H) 2.20 - 2.45 (m, 4 H) 2.99 - 3.19 (m, 5 H) 4.31 - 4.47 (m, 2 H) 4.66 - 4.84 (m, 1 H) 4.99 (dd, J=7.9, 7.0 Hz, 1 H) 7.74 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 507[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.58 - 1.82 (m, 6 H) 1.82 - 1.97 (m, 2 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.37 (m, 2 H) 2.97 - 3.17 (m, 5 H) 4.25 - 4.51 (m, 2 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 7.74 - 7.91 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.09 - 9.14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 521[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.27 - 0.37 (m, 2 H) 0.53 - 0.64 (m, 2 H) 1.09 - 1.21 (m, 1 H) 2.07 - 2.20 (m, 2 H) 2.23 - 2.43 (m, 2 H) 3.00 - 3.21 (m, 5 H) 3.97 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 4.35 - 4.50 (m, 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 7.74 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.39 (m, 1 H) 9.13 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 507[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-11		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 2.07 - 2.20 (m, 2 H) 2.23 - 2.42 (m, 2 H) 3.03 - 3.23 (m, 5 H) 3.84 (s, 2 H) 4.32 - 4.54 (m, 2 H) 4.69 - 4.87 (m, 1 H) 7.74 - 7.89 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 8.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 523[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-12		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.36 - 0.41 (m, 2 H) 0.48 - 0.55 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 2 H) 3.00 - 3.22 (m, 5 H) 3.94 (s, 2 H) 4.36 - 4.50 (m, 2 H) 4.70 - 4.84 (m, 1 H) 7.74 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 8.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 521[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.96 - 2.21 (m, 4 H) 2.23 - 2.43 (m, 2 H) 3.04 - 3.21 (m, 5 H) 4.29 (t, J=8.2 Hz, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 2 H) 4.50 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 4.66 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 4.77 (s, 1 H) 7.70 - 7.93 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.30 - 8.37 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 479[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 513[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

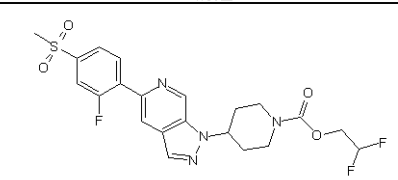
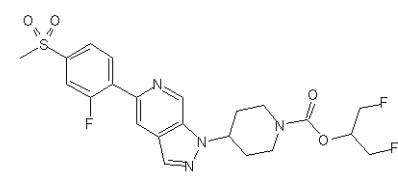
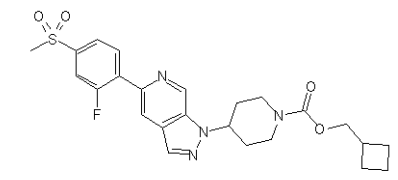
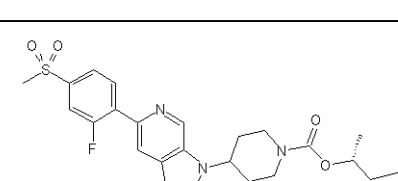
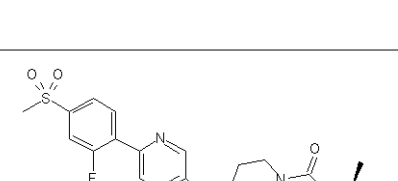
20

30

40

【 0 6 5 1 】

【表 3 4 - 3】

実施例	構造	
49-14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.33 (qd, J=12.0, 4.4 Hz, 2 H) 3.00 - 3.29 (m, 5 H) 4.23 - 4.52 (m, 4 H) 4.69 - 4.87 (m, 1 H) 5.72 - 6.24 (m, 1 H) 7.71 - 7.94 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.34 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 483[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 517[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-15		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.07 - 2.22 (m, 2 H) 2.24 - 2.46 (m, 2 H) 3.04 - 3.29 (m, 5 H) 4.29 - 4.47 (m, 2 H) 4.50 - 4.93 (m, 5 H) 5.06 - 5.30 (m, 1 H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 - 8.26 (m, 1 H) 8.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 497[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 531[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-16		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.67 - 1.76 (m, 2 H) 1.77 - 1.90 (m, 2 H) 1.95 - 2.08 (m, 4 H) 2.16 - 2.28 (m, 2 H) 2.50 - 2.61 (m, 1 H) 2.90 - 3.09 (m, 5 H) 4.01 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 4.17 - 4.43 (m, 2 H) 4.61 - 4.73 (m, 1 H) 7.65 - 7.78 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.24 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> , 509[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 521[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-17		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 2.07 - 2.15 (m, 2 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 5 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 2 H) 7.74 - 7.87 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.33 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> , 497[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl] <sup>-</sup> .
49-18		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.55 - 1.68 (m, 2 H) 2.08 - 2.15 (m, 2 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 5 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.70 - 4.84 (m, 2 H) 7.74 - 7.87 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.33 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] <sup>+</sup> , 497[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 509[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

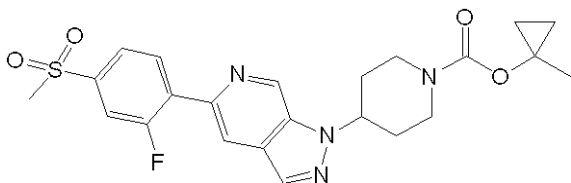
## 【 0 6 5 2】

## 実施例 4 9 - 1 9

1 - メチルシクロプロピル 4 - { 5 - [ 2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 6 5 3】

## 【 化 3 9 8】



40

参考例 2 4 - B で得られた化合物 ( 6 0 m g ) のクロロホルム ( 6 0 0 μ l ) 溶液へ、トリエチルアミン ( 1 5 0 μ l )、1 - メチルシクロプロピル 4 - ニトロフェニルカーボネート ( 4 2 m g ; Tetrahedron Letters, 2 0 1 1, 5 2, 3 1 7 1 に記載) を加え室温にて二日間攪拌した。反応液へクロロホルムを加え、1 M 水酸化ナトリウム水溶液にて 2 回、1 M 塩酸にて 1 回洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 ) にて精製後、ヘキサン - クロロホルム混合液で再結晶し、表題化合物 ( 5 9 m g ) を無色

50

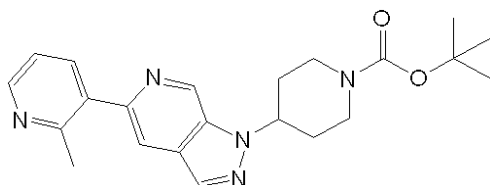
粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.64 - 0.71 (m, 2 H) 0.88 - 0.96 (m, 2 H) 1.55 (s, 3 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.38 (m, 2 H) 3.11 (s, 5 H) 4.10 - 4.56 (m, 2 H) 4.65 - 4.82 (m, 1 H) 7.76 - 7.88 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.23 - 8.25 (m, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H) 9.09 - 9.14 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H]<sup>+</sup>, 495[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 50 - 1

tert - ブチル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート  
【 0 6 5 4 】  
【 化 3 9 9 】



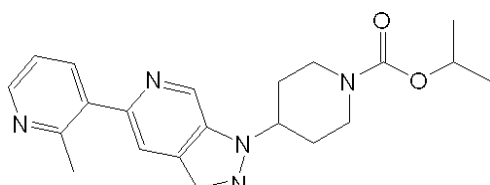
参考例 15 で得られた化合物 ( 100 mg ) と 2 - メチルピリジン - 3 - ボロン酸 ピナコールエステル ( 86.2 mg ) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 68 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.51 (s, 9 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.95 - 3.13 (m, 2 H) 4.24 - 4.48 (m, 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.53 - 8.58 (m, 1 H) 9.10 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 394[M+H]<sup>+</sup>, 416[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 50 - 2

プロパン - 2 - イル 4 - [ 5 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート  
【 0 6 5 5 】  
【 化 4 0 0 】



参考例 24 - C で得られた化合物 ( 100 mg ) を用いて、実施例 32 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 78.5 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d, J=6.3 Hz, 6 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.98 - 3.17 (m, 2 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 4.98 (quin, J=6.3 Hz, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.53 - 8.59 (m, 1 H) 9.10 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 380[M+H]<sup>+</sup>, 402[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 6 5 6 】

以下の実施例 50 - 3 ~ 50 - 8 も、参考例 24 - C で得られた化合物と対応するアルコールまたはカーバメート化試薬を用いて、実施例 32 - 1 ~ 32 - 5 または 49 - 19 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 35 - 1 に示す。

【 0 6 5 7 】

10

20

30

40



【表 3 5 - 1】

実施例	構造	
50-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.53 (d, J=2.0 Hz, 6 H) 2.05 - 2.18 (m, 3 H) 2.31 (qd, J=12.2, 4.4 Hz, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 3.07 (br. s., 2 H) 4.34 (br. s., 2 H) 4.41 - 4.65 (m, 2 H) 4.70 - 4.84 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.69 - 7.78 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 446[M+C1] <sup>-</sup> .
50-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.26 - 0.38 (m, 2 H) 0.51 - 0.64 (m, 2 H) 1.07 - 1.25 (m, 1 H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.97 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 4.70 - 4.86 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 392[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 426[M+C1] <sup>-</sup> .
50-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.24 - 2.43 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.02 - 3.24 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.32 - 4.52 (m, 2 H) 4.71 - 4.86 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 408[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 442[M+C1] <sup>-</sup> .
50-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.34 - 0.41 (m, 2 H) 0.47 - 0.56 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.24 - 2.44 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.94 (s, 2 H) 4.36 - 4.49 (m, 2 H) 4.71 - 4.86 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 406[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 440[M+C1] <sup>-</sup> .
50-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.61 - 0.72 (m, 2 H) 0.86 - 0.98 (m, 2 H) 1.57 - 1.61 (m, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.96 - 3.14 (m, 2 H) 4.17 - 4.54 (m, 2 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 392[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 426[M+C1] <sup>-</sup> .
50-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.99 - 2.20 (m, 4 H) 2.22 - 2.42 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 3.11 (br. s., 2 H) 4.29 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.50 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 4.66 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 4.71 - 4.85 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.67 - 7.84 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.56 (dd, J=5.0, 1.9 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 398[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 432[M+C1] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 6 5 8 】

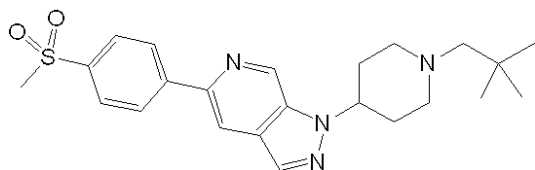
実施例 5 1 - 1

1 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

40

【 0 6 5 9 】

【 化 4 0 1 】



参考例 2 4 - A で得られた化合物 ( 5 0 m g ) を用いて、実施例 3 8 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 9 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.91 (s, 9 H) 1.94 - 2.06 (m, 2 H) 2.17 (s

50

, 2 H) 2.35 - 2.60 (m, 4 H) 2.96 - 3.06 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 4.47 - 4.63 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.10 - 8.15 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.09 - 9.18 (m, 1 H).

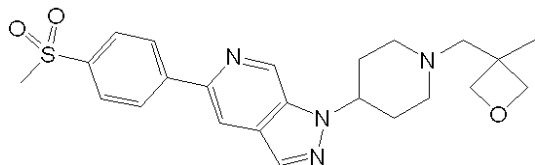
MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 1 - 2

1 - { 1 - [ ( 3 - メチルオキセタン - 3 - イル ) メチル ] ピペリジン - 4 - イル } - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 6 0 】

【 化 4 0 2 】



10

参考例 2 4 - A で得られた化合物 ( 5 0 m g ) と 3 - メチル - 3 - オキセタンメタノール ( 4 2 m g ) を用いて、実施例 3 8 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 4 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.45 (s, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 2 H) 2.31 - 2.51 (m, 4 H) 2.69 (s, 2 H) 2.83 - 2.92 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 4.35 - 4.40 (m, 2 H) 4.51 - 4.66 (m, 3 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 - 8.15 (m, 2 H) 8.20 - 8.26 (m, 2 H) 9.11 - 9.15 (m, 1 H).

20

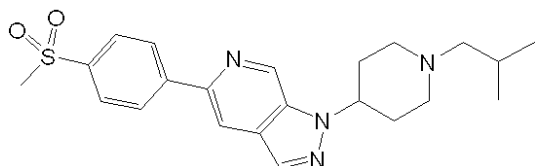
MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 5 1 - 3

1 - [ 1 - ( 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 6 6 1 】

【 化 4 0 3 】



30

参考例 2 4 - A で得られた化合物 ( 5 0 m g ) と 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン ( 3 9 m g ) を用いて、実施例 1 6 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 3 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.94 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.74 - 1.90 (m, 1 H) 2.03 - 2.26 (m, 6 H) 2.34 - 2.52 (m, 2 H) 3.02 - 3.15 (m, 5 H) 4.49 - 4.65 (m, 1 H) 8.02 - 8.07 (m, 2 H) 8.11 - 8.15 (m, 2 H) 8.21 - 8.28 (m, 2 H) 9.12 - 9.15 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 6 6 2 】

以下の実施例 5 1 - 4 ~ 5 1 - 8 も、参考例 2 4 - A で得られた化合物と対応するハロゲン化アルキルを用いて実施例 1 6 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 6 - 1 に示す。

【 0 6 6 3 】

【表 3 6 - 1】

実施例	構造	
51-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (d, J=8.5 Hz, 6 H) 1.38 - 1.50 (m, 2 H) 1.58 - 1.71 (m, 1 H) 2.04 - 2.31 (m, 4 H) 2.34 - 2.54 (m, 4 H) 3.05 - 3.26 (m, 5 H) 4.52 - 4.67 (m, 1 H) 8.00 - 8.08 (m, 2 H) 8.12 (s, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 2 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] <sup>+</sup> .
51-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.86 - 0.98 (m, 6 H) 1.06 - 1.23 (m, 1 H) 1.56 (s, 2 H) 2.00 - 2.31 (m, 6 H) 2.32 - 2.52 (m, 2 H) 2.99 - 3.17 (m, 5 H) 4.49 - 4.68 (m, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.10 - 8.14 (m, 2 H) 8.21 - 8.27 (m, 2 H) 9.14 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] <sup>+</sup> .
51-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.80 - 0.97 (m, 6 H) 1.24 - 1.51 (m, 5 H) 1.99 - 2.29 (m, 6 H) 2.31 - 2.51 (m, 2 H) 2.98 - 3.17 (m, 5 H) 4.49 - 4.64 (m, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 8.09 - 8.13 (m, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 2 H) 9.10 - 9.14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H] <sup>+</sup> .
51-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.14 - 1.36 (m, 3 H) 1.46 - 1.68 (m, 4 H) 1.70 - 1.91 (m, 2 H) 2.00 - 2.27 (m, 4 H) 2.29 - 2.52 (m, 4 H) 3.07 - 3.21 (m, 5 H) 4.48 - 4.67 (m, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 8.12 (s, 2 H) 8.21 - 8.28 (m, 2 H) 9.10 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+H] <sup>+</sup> .
51-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.82 - 0.99 (m, 2 H) 1.15 - 1.36 (m, 3 H) 1.46 - 1.55 (m, 1 H) 1.64 - 1.89 (m, 5 H) 2.00 - 2.27 (m, 6 H) 2.35 - 2.52 (m, 2 H) 3.01 - 3.14 (m, 5 H) 4.49 - 4.66 (m, 1 H) 8.00 - 8.08 (m, 2 H) 8.12 (s, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 2 H) 9.13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

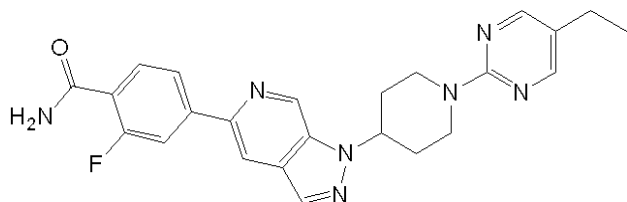
【 0 6 6 4 】

実施例 5 2 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - 30  
 ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 2 - フルオロベンズアミド

【 0 6 6 5 】

【 化 4 0 4 】



参考例 2 6 - A で得られた化合物 ( 8 2 . 0 m g ) と 2 8 % アンモニア水 ( 1 7 m g ) 40  
 を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 5 . 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 2.51 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.13 - 3.26 (m, 2 H) 4.81 - 5.04 (m, 3 H) 5.74 - 5.85 (m, 1 H) 6.67 - 6.83 (m, 1 H) 7.89 - 7.97 (m, 2 H) 8.12 (s, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 3 H) 9.11 - 9.14 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H]<sup>+</sup>.MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H]<sup>-</sup>.

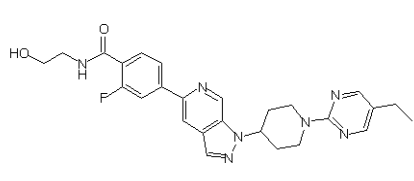
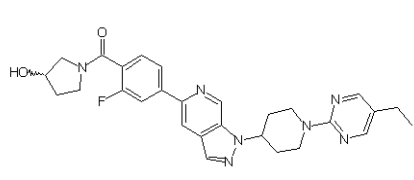
【 0 6 6 6 】

以下の実施例 5 2 - 2 ~ 5 2 - 3 も参考例 2 6 - A で得られた化合物と対応するアミン 50

を用いて実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 37 - 1 に示す。

【 0 6 6 7 】

【 表 3 7 - 1 】

実施例	構造	
52-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.12 - 2.42 (m, 4 H) 2.44 - 2.53 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 3.68 - 3.72 (m, 2 H) 3.86 - 3.91 (m, 2 H) 4.79 - 5.04 (m, 3 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 1 H) 8.09 - 8.11 (m, 2 H) 8.15 - 8.27 (m, 3 H) 9.11 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 490[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 488[M-H] <sup>-</sup> .
52-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.27 (m, 3 H) 1.74 - 1.88 (m, 1 H) 1.95 - 2.21 (m, 4 H) 2.27 - 2.41 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.32 - 3.88 (m, 4 H) 4.43 - 4.68 (m, 1 H) 4.80 - 5.03 (m, 3 H) 7.44 - 7.61 (m, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 8.04 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 516[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 514[M-H] <sup>-</sup> .

10

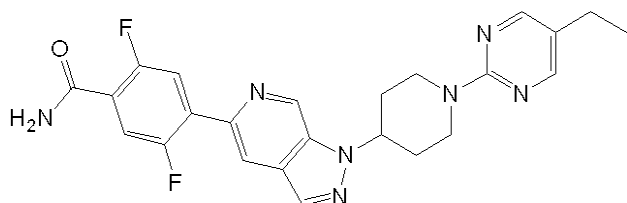
【 0 6 6 8 】

実施例 5 3 - 1

4 - { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - 20  
ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロベンズアミド

【 0 6 6 9 】

【 化 4 0 5 】



参考例 26 - B で得られた化合物 ( 7 5 . 0 m g ) と 2 8 % アンモニア水 ( 1 6 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 3 . 2 m g ) を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 3.11 - 3.25 (m, 2 H) 4.80 - 5.03 (m, 3 H) 5.85 (br. s., 1 H) 6.70 - 6.82 (m, 1 H) 7.90 - 8.07 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.29 - 8.31 (m, 1 H) 9.11 - 9.14 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H]<sup>+</sup>.

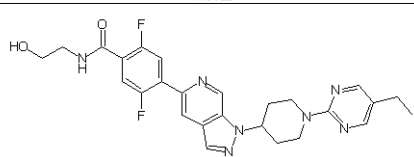
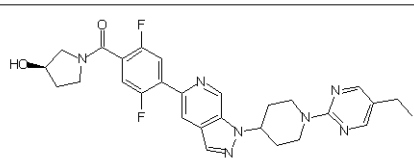
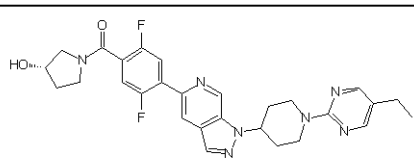
【 0 6 7 0 】

以下の実施例 5 3 - 2 ~ 5 3 - 4 も参考例 26 - B で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 38 - 1 に示す。

40

【 0 6 7 1 】

【表 3 8 - 1】

実施例	構造	
53-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.12 - 2.44 (m, 4 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 3.64 - 3.74 (m, 2 H) 3.84 - 3.92 (m, 2 H) 4.78 - 5.03 (m, 3 H) 7.21 - 7.30 (m, 1 H) 7.88 - 8.08 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+H] <sup>+</sup> .
53-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.53 - 1.83 (m, 1 H) 1.92 - 2.24 (m, 4 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 3.29 - 3.90 (m, 4 H) 4.44 - 4.67 (m, 1 H) 4.79 - 5.05 (m, 3 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.16 - 8.26 (m, 3 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 534[M+H] <sup>+</sup> .
53-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.53 - 1.83 (m, 1 H) 1.92 - 2.24 (m, 4 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 3.29 - 3.90 (m, 4 H) 4.44 - 4.67 (m, 1 H) 4.79 - 5.05 (m, 3 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.16 - 8.26 (m, 3 H) 9.12 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 534[M+H] <sup>+</sup> .

10

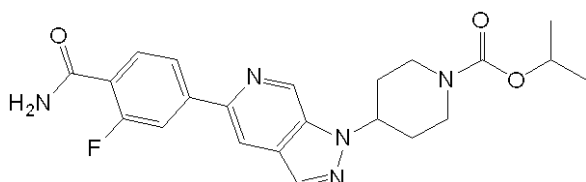
【 0 6 7 2 】

実施例 5 4 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - [ 5 - ( 4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル ) - 1 H -  
ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 6 7 3 】

【 化 4 0 6 】



参考例 2 6 - C で得られた化合物 ( 7 0 . 0 m g ) と 2 8 % アンモニア水 ( 1 6 . 8 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 4 . 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.99 - 3.15 (m, 2 H) 4.29 - 4.49 (m, 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 4.91 - 5.05 (m, 1 H) 5.82 (br. s., 1 H) 6.70 - 6.83 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.09 - 8.15 (m, 2 H) 8.19 - 8.28 (m, 1 H) 9.07 - 9.11 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H]<sup>+</sup>, 448[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 6 7 4 】

以下の実施例 5 4 - 2 ~ 5 4 - 7 も参考例 2 6 - C で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 3 9 - 1 に示す。

【 0 6 7 5 】

20

30

40

【表 39 - 1】

実施例	構造	
54-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.37 (m, 2 H) 2.97 - 3.16 (m, 5 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.68 - 4.81 (m, 1 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 6.71 - 6.90 (m, 1 H) 7.87 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.06 - 8.16 (m, 2 H) 8.18 - 8.27 (m, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 474[M+Cl] <sup>-</sup> .
54-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.40 (m, 2 H) 2.57 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 2.99 - 3.16 (m, 2 H) 3.70 (q, J=4.9 Hz, 2 H) 3.87 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.66 - 4.84 (m, 1 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 2 H) 8.08 - 8.13 (m, 2 H) 8.21 (t, J=8.1 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 504[M+Cl] <sup>-</sup> .
54-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.52 - 1.61 (m, 2 H) 1.96 - 2.04 (m, 2 H) 2.17 (qd, J=12.2, 4.5 Hz, 2 H) 2.95 (br. s., 2 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 4.86 (dt, J=12.4, 6.2 Hz, 1 H) 6.65 - 6.75 (m, 1 H) 7.73 - 7.81 (m, 2 H) 7.96 - 8.01 (m, 2 H) 8.09 (t, J=8.3 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+H] <sup>+</sup> , 490[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 466[M-H] <sup>-</sup> , 502[M+Cl] <sup>-</sup> .
54-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.28 (d, J=6.8 Hz, 12 H) 2.05 - 2.13 (m, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 4.28 - 4.49 (m, 3 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 1 H) 6.56 - 6.65 (m, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 8.05 - 8.13 (m, 2 H) 8.19 (t, J=8.3 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+H] <sup>+</sup> , 490[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 466[M-H] <sup>-</sup> .
54-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.64 - 1.78 (m, 1 H) 1.93 - 2.38 (m, 6 H) 2.98 - 3.15 (m, 2 H) 3.28 - 3.90 (m, 4 H) 4.31 - 4.67 (m, 3 H) 4.68 - 4.85 (m, 1 H) 4.92 - 5.04 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 496[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 530[M+Cl] <sup>-</sup> .
54-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.74 - 1.88 (m, 1 H) 1.92 - 2.39 (m, 6 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.29 - 3.92 (m, 4 H) 4.29 - 4.64 (m, 3 H) 4.74 (s, 1 H) 4.91 - 5.05 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 1 H) 7.77 - 7.89 (m, 2 H) 8.05 (d, J=0.6 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 496[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 530[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

## 【 0 6 7 6 】

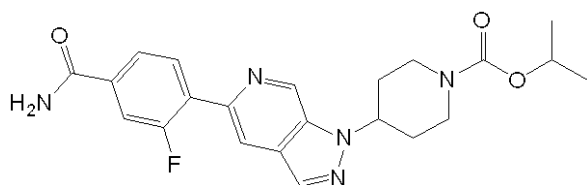
実施例 55 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - [ 5 - ( 4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェニル ) - 1 H -  
ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

40

## 【 0 6 7 7 】

【 化 4 0 7 】



参考例 26 - D で得られた化合物 ( 80 . 0 m g ) と 28 % アンモニア水 ( 19 . 2 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 46 .

50

5 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H) 2.07 - 2.16 (m, 2 H) 2.24 - 2.36 (m, 2 H) 3.00 - 3.14 (m, 2 H) 4.28 - 4.50 (m, 2 H) 4.70 - 4.79 (m, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 5.47 - 5.77 (m, 1 H) 5.97 - 6.23 (m, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.16 - 8.20 (m, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H).

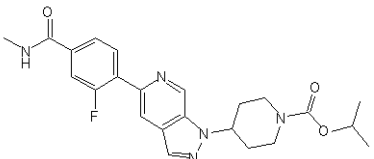
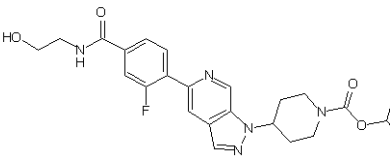
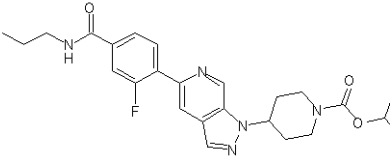
MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H]<sup>+</sup>, 448[M+Na]<sup>+</sup>.

【0678】

以下の実施例 55-2 ~ 55-6 も参考例 26-D で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5-1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 40-1 ~ 40-2 に示す。

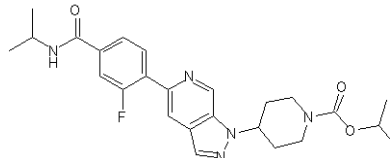
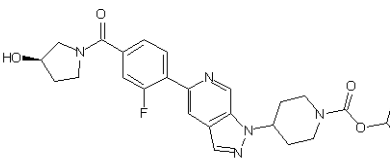
【0679】

【表 40-1】

実施例	構造	
55-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H) 2.09 - 2.11 (m, 2 H) 2.28 (qd, $J=12.2, 4.5$ Hz, 2 H) 2.95 - 3.12 (m, 5 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.66 - 4.78 (m, 1 H) 4.96 (dt, $J=12.4, 6.2$ Hz, 1 H) 6.16 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 2 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+H] <sup>+</sup> , 462[M+Na] <sup>+</sup> .
55-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H) 2.06 - 2.15 (m, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.66 (q, $J=5.4$ Hz, 2 H) 3.86 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.68 - 4.78 (m, 1 H) 4.96 (dt, $J=12.7, 6.2$ Hz, 1 H) 6.66 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H] <sup>+</sup> , 492[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 468[M-H] <sup>-</sup> .
55-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H) 1.62 - 1.71 (m, 2 H) 2.06 - 2.14 (m, 1 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.42 - 3.48 (m, 2 H) 4.29 - 4.47 (m, 2 H) 4.69 - 4.77 (m, 1 H) 4.96 (quin, $J=6.2$ Hz, 1 H) 6.14 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 8.09 - 8.15 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+H] <sup>+</sup> , 490[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 465[M-H] <sup>-</sup> .

【0680】

【表 40-2】

実施例	構造	
55-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 12 H) 2.06 - 2.14 (m, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 4.22 - 4.50 (m, 3 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 4.91 - 5.01 (m, 1 H) 5.92 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+H] <sup>+</sup> , 490[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 466[M-H] <sup>-</sup> .
55-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H) 1.65 - 1.81 (m, 1 H) 1.94 - 2.19 (m, 4 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.43 - 3.90 (m, 4 H) 4.28 - 4.45 (m, 2 H) 4.46 - 4.66 (m, 1 H) 4.70 - 4.80 (m, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 2 H) 8.04 - 8.20 (m, 3 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 496[M+H] <sup>+</sup> , 518[M+Na] <sup>+</sup> .

【0681】

実施例 56-1

プロパン-2-イル 4-[5-(4-カルバモイル-2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0682】

10

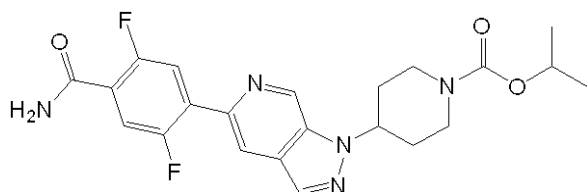
20

30

40

50

## 【化 4 0 8】



参考例 26 - E で得られた化合物 (60.0 mg) と 28% アンモニア水 (13.8 mg) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (45.6 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (d,  $J=6.1$  Hz, 6 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.23 - 2.36 (m, 2 H) 2.98 - 3.15 (m, 2 H) 4.27 - 4.53 (m, 2 H) 4.70 - 4.81 (m, 1 H) 4.93 - 5.03 (m, 1 H) 5.83 (br. s, 1 H) 6.71 - 6.82 (m, 1 H) 7.91 - 8.07 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H]<sup>+</sup>, 466[M+Na]<sup>+</sup>.

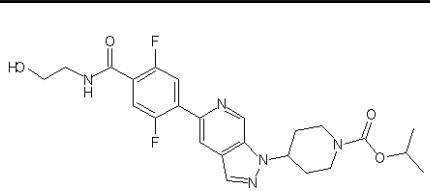
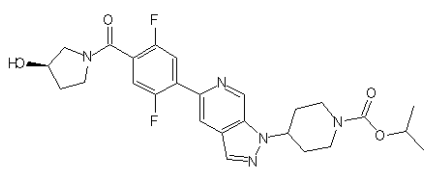
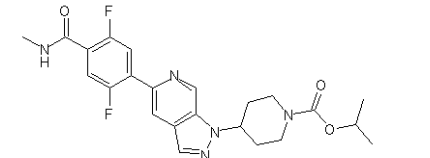
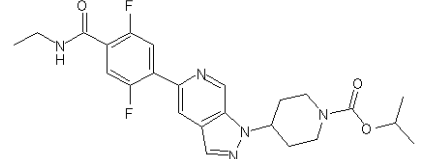
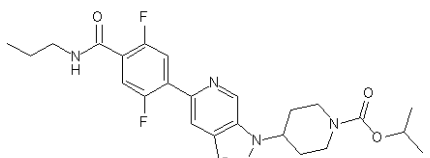
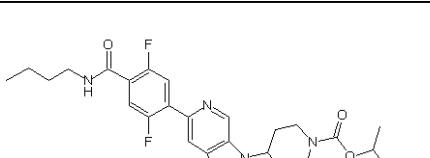
## 【0683】

以下の実施例 56 - 2 ~ 56 - 23 も参考例 26 - E で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 41 - 1 ~ 41 - 4 に示す。

## 【0684】



【表 4 1 - 1】

実施例	構造	
56-2		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.26 - 1.30 (m, 6 H) 2.11 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.39 (t, J=5.2 Hz, 1 H) 3.06 (br. s., 2 H) 3.69 (q, J=5.1 Hz, 2 H) 3.85 - 3.90 (m, 2 H) 4.30 - 4.48 (m, 2 H) 4.70 - 4.79 (m, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 1 H) 7.93 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=13.0, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 488[M+H] <sup>+</sup> , 510[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 522[M+Cl] <sup>-</sup> .
56-3		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6 H) 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 1.96 - 2.21 (m, 4 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.32 - 3.91 (m, 4 H) 4.29 - 4.46 (m, 2 H) 4.48 - 4.65 (m, 1 H) 4.69 - 4.80 (m, 1 H) 4.92 - 5.02 (m, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 1 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> , 536[M+Na] <sup>+</sup> .
56-4		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.28 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.92 - 3.15 (m, 5 H) 4.27 - 4.54 (m, 2 H) 4.68 - 4.80 (m, 1 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 6.78 - 6.93 (m, 1 H) 7.96 (ddd, J=18.9, 12.4, 6.1 Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 458[M+H] <sup>+</sup> , 480[M+Na] <sup>+</sup> .
56-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 - 1.30 (m, 9 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.22 - 2.33 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 4.29 - 4.48 (m, 2 H) 4.70 - 4.79 (m, 1 H) 4.96 (dt, J=12.4, 6.2 Hz, 1 H) 6.75 - 6.85 (m, 1 H) 7.89 - 8.02 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H] <sup>+</sup> , 494[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 470[M-H] <sup>-</sup> .
56-6		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.01 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6 H) 1.81 - 1.73 (m, 2 H) 2.06 - 2.16 (m, 2 H) 2.22 - 2.34 (m, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 4.31 - 4.48 (m, 2 H) 4.69 - 4.79 (m, 1 H) 4.93 - 5.01 (m, 1 H) 6.78 - 6.92 (m, 1 H) 7.89 - 8.02 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> , 508[M+Na] <sup>+</sup> .
56-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.92 - 1.03 (m, 3 H) 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.37 - 1.50 (m, 2 H) 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 2 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.46 - 3.57 (m, 2 H) 4.30 - 4.49 (m, 2 H) 4.65 - 4.81 (m, 1 H) 4.91 - 5.05 (m, 1 H) 6.73 - 6.95 (m, 2 H) 7.87 - 8.06 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 6 8 5 】

【表 4 1 - 2】

実施例	構造	
56-8		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.28 (d, J=6.3, 12 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.99 - 3.12 (m, 2 H) 4.26 - 4.48 (m, 3 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 4.93 - 5.01 (m, 1 H) 6.58 - 6.69 (m, 1 H) 7.87 - 8.01 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> , 508[M+Na] <sup>+</sup> .
56-9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.00 (s, 9 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.06 - 2.16 (m, 2 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.98 - 3.13 (m, 2 H) 3.28 - 3.34 (m, 2 H) 4.27 - 4.47 (m, 2 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 4.91 - 5.00 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 7.89 - 8.04 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> , 536[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 512[M-H] <sup>-</sup> .
56-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.27 - 0.36 (m, 2 H) 0.54 - 0.64 (m, 2 H) 1.03 - 1.19 (m, 1 H) 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.37 (m, 2 H) 2.97 - 3.15 (m, 1 H) 3.37 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 4.31 - 4.51 (m, 1 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 4.98 (dt, J=12.5, 6.2 Hz, 1 H) 6.87 - 7.03 (m, 1 H) 7.97 (ddd, J=17.1, 12.4, 6.2 Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+Cl] <sup>-</sup> .
56-11		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.63 - 0.67 (m, 2 H) 0.86 - 0.92 (m, 2 H) 1.27 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.14 (m, 2 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 2.93 - 2.99 (m, 1 H) 3.05 (br. s., 2 H) 4.30 - 4.48 (m, 2 H) 4.67 - 4.78 (m, 1 H) 4.91 - 5.00 (m, 1 H) 6.89 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 7.88 - 8.00 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> , 506[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 482[M-H] <sup>-</sup> .
56-12		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.27 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.48 (s, 9 H) 2.06 - 2.14 (m, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 3.00 - 3.11 (m, 2 H) 4.29 - 4.49 (m, 2 H) 4.69 - 4.78 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 1 H) 6.62 - 6.71 (m, 1 H) 7.88 (dd, J=11.8, 6.4 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=12.8, 6.2 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> , 522[M+Na] <sup>+</sup> .
56-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.04 - 2.17 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.99 - 3.14 (m, 5 H) 3.15 (s, 3 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 4.75 (s, 1 H) 4.90 - 5.06 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.89 (dd, J=9.9, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 506[M+Cl] <sup>-</sup> .
56-14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.17 - 2.46 (m, 4 H) 2.98 - 3.18 (m, 2 H) 4.13 - 4.29 (m, 4 H) 4.30 - 4.49 (m, 2 H) 4.66 - 4.85 (m, 1 H) 4.90 - 5.03 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=10.6, 5.2 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=10.7, 6.2 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 518[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【 0 6 8 6 】

【表 4 1 - 3】

実施例	構造	
56-15		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 - 1.33 (m, 9 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.71 - 2.87 (m, 1 H) 2.99 - 3.14 (m, 2 H) 3.67 - 3.86 (m, 2 H) 4.20 - 4.49 (m, 4 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=10.7, 5.3 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=10.6, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.23 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+C1] <sup>-</sup> .
56-16		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.87 - 2.05 (m, 4 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 2.20 - 2.38 (m, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 2 H) 4.32 - 4.51 (m, 2 H) 4.67 - 4.82 (m, 1 H) 4.90 - 5.05 (m, 1 H) 7.20 - 7.31 (m, 1 H) 7.82 - 7.94 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+C1] <sup>-</sup> .
56-17		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.29 (qd, J=12.1, 4.7 Hz, 2 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.56 - 3.63 (m, 2 H) 3.66 - 3.76 (m, 2 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.82 (m, 1 H) 4.98 (dt, J=12.6, 6.3 Hz, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 1 H) 7.87 - 8.05 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 536[M+C1] <sup>-</sup> .
56-18		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.20 - 2.40 (m, 2 H) 3.06 (t, J=11.0 Hz, 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 3.76 - 3.89 (m, 4 H) 4.43 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.85 (m, 1 H) 4.97 (dt, J=12.4, 6.3 Hz, 1 H) 7.19 - 7.32 (m, 1 H) 7.91 (dd, J=10.2, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 548[M+C1] <sup>-</sup> .
56-19		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.58 - 1.75 (m, 6 H) 2.03 - 2.18 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 2 H) 2.97 - 3.16 (m, 2 H) 3.34 (br. s., 2 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.68 - 4.82 (m, 1 H) 4.97 (dt, J=12.6, 6.3 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=10.5, 5.2 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=10.0, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+C1] <sup>-</sup> .
56-20		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.59 - 2.39 (m, 8 H) 2.98 - 3.18 (m, 2 H) 3.30 - 3.53 (m, 2 H) 4.29 - 4.49 (m, 3 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 4.97 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1 H) 7.16 - 7.29 (m, 1 H) 7.79 - 7.95 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 9.09 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+C1] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 6 8 7 】

【表 4 1 - 4】

実施例	構造	
56-21		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.59 - 2.42 (m, 8 H) 2.98 - 3.18 (m, 2 H) 3.30 - 3.53 (m, 2 H) 4.29 - 4.49 (m, 3 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 4.97 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1 H) 7.16 - 7.29 (m, 1 H) 7.79 - 7.95 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 9.09 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+Cl] <sup>-</sup> .
56-22		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.60 (s, 6 H) 1.76 - 1.96 (m, 4 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 3.40 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 4.97 (dt, J=12.6, 6.3 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=10.6, 5.4 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J=10.2, 6.3 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 526[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 560[M+Cl] <sup>-</sup> .
56-23		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.00 - 1.19 (m, 3 H) 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.96 - 2.19 (m, 3 H) 2.20 - 2.45 (m, 3 H) 2.93 - 3.25 (m, 3 H) 3.33 - 3.71 (m, 2 H) 3.74 - 3.92 (m, 1 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.68 - 4.81 (m, 1 H) 4.97 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 1 H) 7.89 (dd, J=10.3, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

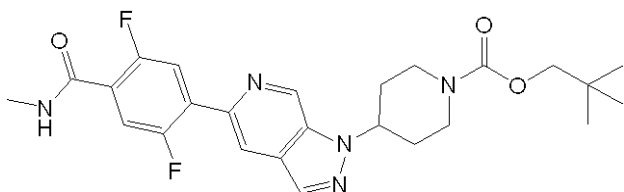
【 0 6 8 8 】

実施例 5 7 - 1

2, 2 - ジメチルプロピル 4 - { 5 - [ 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 6 8 9 】

【 化 4 0 9 】



30

参考例 2 6 - F で得られた化合物 ( 7 0 . 0 m g ) と 4 0 % メチルアミン水溶液 ( 1 7 . 3 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 5 3 . 9 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.98 (s, 9 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.23 - 2.40 (m, 2 H) 3.01 - 3.22 (m, 5 H) 3.84 (s, 2 H) 4.29 - 4.53 (m, 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 6.78 - 6.92 (m, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 9.07 - 9.13 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H]<sup>+</sup>, 508[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 520[M+Cl]<sup>-</sup>.

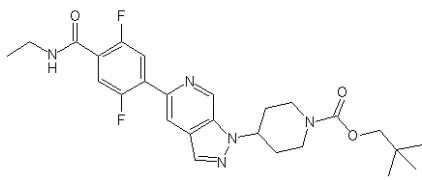
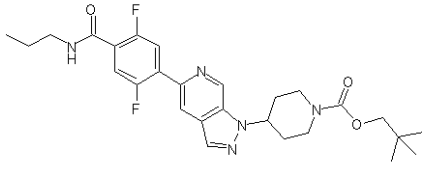
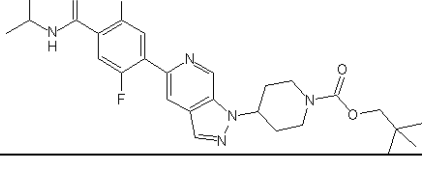
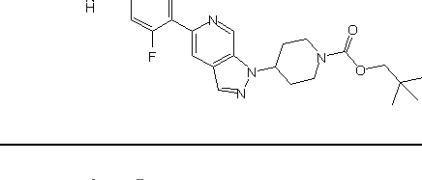
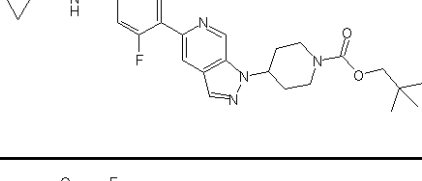
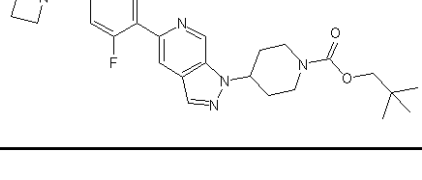
40

【 0 6 9 0 】

以下の実施例 5 7 - 2 ~ 5 7 - 2 3 も参考例 2 6 - F ~ 2 6 - J で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 4 2 - 1 ~ 4 2 - 4 に示す。

【 0 6 9 1 】

【表 4 2 - 1】

実施例	構造	
57-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.03 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 2 H) 3.00 - 3.21 (m, 2 H) 3.48 - 3.64 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.43 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 6.75 - 6.87 (m, 1 H) 7.88 - 8.04 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 534[M+Cl] <sup>-</sup> .
57-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 - 1.05 (m, 12 H) 1.64 - 1.73 (m, 2 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 3.44 - 3.52 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.31 - 4.51 (m, 2 H) 4.68 - 4.85 (m, 1 H) 6.77 - 6.95 (m, 1 H) 7.88 - 8.05 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 548[M+Cl] <sup>-</sup> .
57-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 2.07 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.42 (m, 2 H) 3.02 - 3.23 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.25 - 4.50 (m, 3 H) 4.76 (s, 1 H) 6.59 - 6.72 (m, 1 H) 7.87 - 8.04 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 514[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 548[M+Cl] <sup>-</sup> .
57-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.92 - 1.05 (m, 12 H) 1.37 - 1.51 (m, 2 H) 1.58 - 1.71 (m, 2 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.34 - 4.49 (m, 2 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 6.75 - 6.89 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 528[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 562[M+Cl] <sup>-</sup> .
57-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.24 - 0.36 (m, 2 H) 0.53 - 0.63 (m, 2 H) 0.98 (s, 9 H) 1.04 - 1.17 (m, 1 H) 2.06 - 2.21 (m, 2 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.37 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 6.87 - 7.00 (m, 1 H) 7.89 - 8.05 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 526[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 560[M+Cl] <sup>-</sup> .
57-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (s, 9 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.45 (m, 4 H) 3.03 - 3.22 (m, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.13 - 4.30 (m, 4 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=10.8, 5.4 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=10.7, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.23 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 6 9 2 】

【表 4 2 - 2】

実施例	構造	
57-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (s, 9 H) 1.88 - 2.05 (m, 4 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.23 - 2.40 (m, 2 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.67 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 4.33 - 4.53 (m, 2 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 7.90 (dd, J=10.3, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 526[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 560[M+C1] <sup>-</sup> .
57-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 - 1.33 (m, 3 H) 1.59 - 1.89 (m, 2 H) 2.00 - 2.19 (m, 4 H) 2.22 - 2.47 (m, 4 H) 3.08 (br. s., 2 H) 3.47 - 3.63 (m, 3 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.66 - 4.82 (m, 1 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 6.74 - 6.89 (m, 1 H) 7.87 - 8.05 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 518[M+C1] <sup>-</sup> .
57-10		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 1.61 - 1.94 (m, 2 H) 2.03 - 2.19 (m, 4 H) 2.22 - 2.47 (m, 4 H) 2.95 - 3.20 (m, 2 H) 4.16 - 4.87 (m, 4 H) 4.90 - 5.08 (m, 1 H) 6.56 - 6.73 (m, 1 H) 7.83 - 8.05 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+C1] <sup>-</sup> .
57-11		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.36 - 1.49 (m, 2 H) 1.58 - 1.88 (m, 4 H) 2.01 - 2.19 (m, 4 H) 2.22 - 2.46 (m, 4 H) 2.98 - 3.21 (m, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 2 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 1 H) 4.92 - 5.06 (m, 1 H) 6.76 - 6.92 (m, 1 H) 7.87 - 8.03 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+C1] <sup>-</sup> .
57-12		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.58 - 1.86 (m, 2 H) 2.03 - 2.19 (m, 4 H) 2.22 - 2.46 (m, 6 H) 3.07 (br. s., 2 H) 4.10 - 4.30 (m, 4 H) 4.36 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.83 (m, 1 H) 4.93 - 5.06 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=11.0, 5.4 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=10.6, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 496[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 530[M+C1] <sup>-</sup> .
57-13		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.59 - 2.19 (m, 10 H) 2.20 - 2.47 (m, 4 H) 3.08 (br. s., 2 H) 3.41 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 3.67 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.31 - 4.47 (m, 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 4.91 - 5.07 (m, 1 H) 7.21 - 7.34 (m, 1 H) 7.90 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 510[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 544[M+C1] <sup>-</sup> .

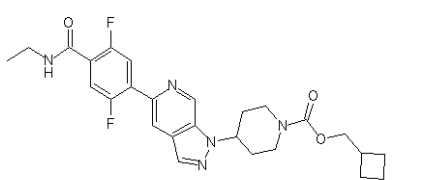
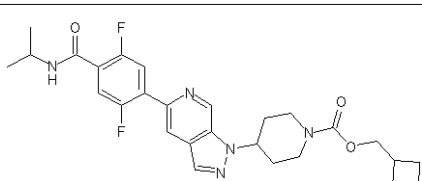
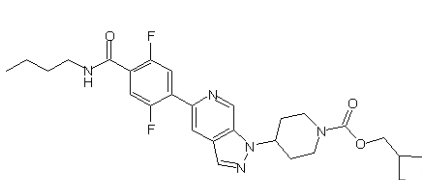
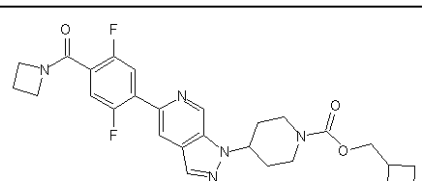
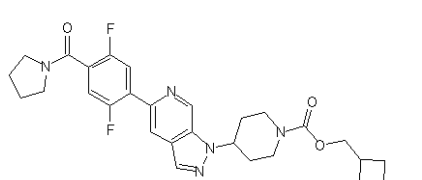
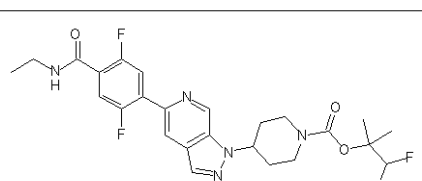
10

20

30

【 0 6 9 3 】

【表 4 2 - 3】

実施例	構造	
57-14		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, J=6.7 Hz, 3 H) 1.74 - 2.00 (m, 4 H) 2.01 - 2.19 (m, 4 H) 2.30 (qd, J=12.1, 4.0 Hz, 2 H) 2.58 - 2.74 (m, 1 H) 3.01 - 3.19 (m, 2 H) 3.47 - 3.61 (m, 2 H) 4.11 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.83 (m, 1 H) 6.74 - 6.90 (m, 1 H) 7.86 - 8.04 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+C1] <sup>-</sup> .
57-15		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.72 - 2.01 (m, 4 H) 2.02 - 2.19 (m, 4 H) 2.22 - 2.40 (m, 2 H) 2.59 - 2.73 (m, 1 H) 3.09 (br. s., 2 H) 4.11 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 4.25 - 4.49 (m, 3 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 6.58 - 6.73 (m, 1 H) 7.85 - 8.05 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 546[M+C1] <sup>-</sup> .
57-16		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.38 - 1.49 (m, 2 H) 1.59 - 1.70 (m, 2 H) 1.73 - 1.99 (m, 4 H) 2.01 - 2.18 (m, 4 H) 2.21 - 2.40 (m, 2 H) 2.56 - 2.74 (m, 1 H) 3.00 - 3.18 (m, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 2 H) 4.11 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 4.31 - 4.49 (m, 2 H) 4.68 - 4.84 (m, 1 H) 6.72 - 6.93 (m, 1 H) 7.83 - 8.05 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 526[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 560[M+C1] <sup>-</sup> .
57-17		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.76 - 2.01 (m, 4 H) 2.02 - 2.18 (m, 4 H) 2.20 - 2.46 (m, 4 H) 2.59 - 2.74 (m, 1 H) 2.99 - 3.19 (m, 2 H) 4.11 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 4.14 - 4.29 (m, 4 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 1 H) 7.89 (dd, J=10.7, 6.2 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 510[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 544[M+C1] <sup>-</sup> .
57-18		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.73 - 2.18 (m, 12 H) 2.30 (qd, J=12.2, 4.2 Hz, 2 H) 2.59 - 2.73 (m, 1 H) 3.00 - 3.17 (m, 2 H) 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.61 - 3.72 (m, 2 H) 4.11 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.83 (m, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 7.89 (dd, J=10.3, 6.2 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.21 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 524[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 558[M+C1] <sup>-</sup> .
57-19		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.55 (s, 6 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.39 (m, 2 H) 3.08 (br. s., 2 H) 3.42 - 3.63 (m, 2 H) 4.30 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.84 (m, 1 H) 5.96 - 6.42 (m, 1 H) 6.74 - 6.88 (m, 1 H) 7.89 - 8.04 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 556[M+C1] <sup>-</sup> .

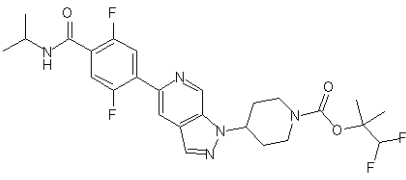
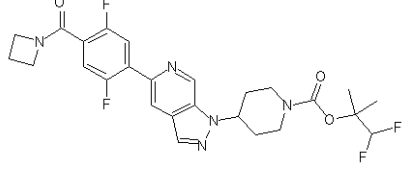
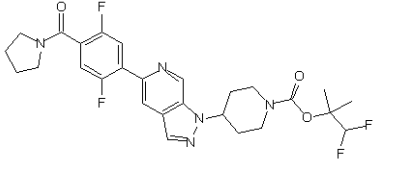
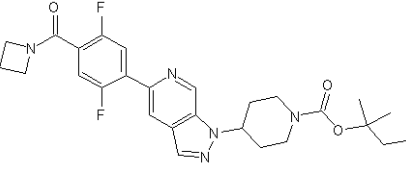
10

20

30

【 0 6 9 4 】

【表 4 2 - 4】

実施例	構造	
57-20		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.56 (s, 6 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 3.09 (br. s., 2 H) 4.21 - 4.50 (m, 3 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 5.95 - 6.40 (m, 1 H) 6.58 - 6.73 (m, 1 H) 7.95 (ddd, J=15.0, 12.5, 6.4 Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 536[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 570[M+C1] <sup>-</sup> .
57-21		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.20 - 2.44 (m, 4 H) 3.10 (br. s., 2 H) 4.09 - 4.46 (m, 6 H) 4.66 - 4.83 (m, 1 H) 5.92 - 6.40 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=10.6, 5.4 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=10.6, 6.3 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 534[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 568[M+C1] <sup>-</sup> .
57-22		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 (d, J=3.6 Hz, 6 H) 1.85 - 2.06 (m, 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.40 (m, 2 H) 3.09 (br. s., 2 H) 3.40 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.67 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.32 (br. s., 2 H) 4.67 - 4.82 (m, 1 H) 5.95 - 6.42 (m, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 7.89 (dd, J=10.3, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 9.08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 548[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 582[M+C1] <sup>-</sup> .
57-23		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.47 - 1.59 (m, 6 H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.20 - 2.45 (m, 4 H) 3.06 (br. s., 2 H) 4.12 - 4.28 (m, 4 H) 4.35 (br. s., 2 H) 4.40 - 4.62 (m, 2 H) 4.71 - 4.78 (m, 1 H) 7.38 (dd, J=10.7, 5.4 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=10.7, 6.1 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 516[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 550[M+C1] <sup>-</sup> .

10

20

## 【 0 6 9 5】

## 実施例 5 8 - 1

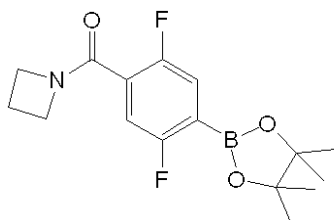
1 - メチルシクロプロピル 4 - { 5 - [ 4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

30

( 1 ) アゼチジン - 1 - イル [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] メタノン

## 【 0 6 9 6】

## 【化 4 1 0】



40

参考例 E - 1 0 で得られた化合物 ( 2 6 0 m g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m l ) 溶液へ、アゼチジン ( 7 8 m g ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ルー水和物 ( 2 1 0 m g ) 、 N - エチル - N ' - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 ( 2 6 3 m g ) を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、フェーズセパレーターを通し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 ) にて精製し、表題化合物 ( 1 3 8 m g ) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.33 - 1.38 ( m, 12 H) 2.25 - 2.42 ( m, 2 H) 4.03 - 4.26 ( m, 4 H) 7.15 - 7.22 ( m, 1 H) 7.39 - 7.48 ( m, 1 H).

50

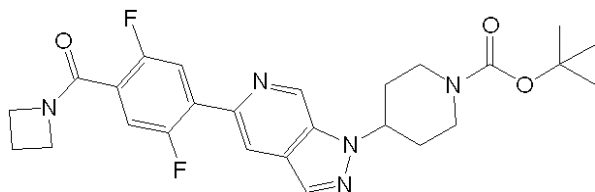


MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H]<sup>+</sup>.

(2) tert-ブチル 4 - { 5 - [ 4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0697】

【化411】



10

参考例 15 で得られた化合物 (100 mg) と実施例 58 - 1 (1) で得られた化合物 (127 mg) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (130 mg) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.62 - 0.70 (m, 2 H) 0.91 (m, J=6.1 Hz, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.99 - 2.45 (m, 6 H) 2.93 - 3.13 (m, 2 H) 4.07 - 4.51 (m, 6 H) 4.60 - 4.83 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 1 H) 7.76 - 7.94 (m, 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 1 H) 8.17 - 8.25 (m, 1 H) 8.99 - 9.10 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H]<sup>+</sup>.

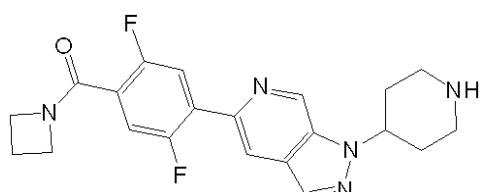
MS ESI/APCI Dual nega: 532[M+Cl]<sup>-</sup>.

20

(3) アゼチジン - 1 - イル { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ] フェニル } メタノン

【0698】

【化412】



実施例 58 - 1 (2) で得られた化合物 (130 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液へ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (0.2 ml) を加え、氷冷で 1 時間、室温で 4 時間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、フェーズセパレーターを通した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 (100 mg) を無色ガム状物質として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.06 - 2.44 (m, 6 H) 2.81 - 2.96 (m, 2 H) 3.28 - 3.41 (m, 2 H) 4.15 - 4.29 (m, 4 H) 4.60 - 4.77 (m, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.19 - 8.24 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H).

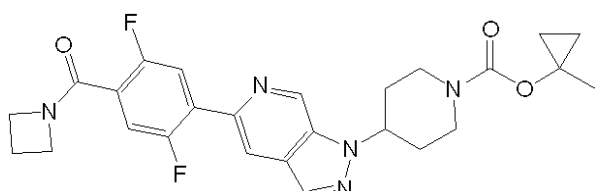
MS ESI/APCI Dual posi: 398[M+H]<sup>+</sup>.

(4) 1 - メチルシクロプロピル 4 - { 5 - [ 4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【0699】

【化413】



実施例 58 - 1 (3) で得られた化合物 (50.0 mg) を用いて、実施例 49 - 19 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (30.7 mg) を無色粉末として得

50

た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.62 - 0.70 (m, 2 H) 0.80 - 1.00 (m, 2 H)  
1.59 (s, 3 H) 1.99 - 2.45 (m, 6 H) 2.93 - 3.13 (m, 2 H) 4.07 - 4.51 (m, 6 H) 4.6  
0 - 4.83 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 1 H) 7.76 - 7.94 (m, 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 1 H)  
8.17 - 8.25 (m, 1 H) 8.99 - 9.10 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 496[M+H]<sup>+</sup>, 518[M+Na]<sup>+</sup>.

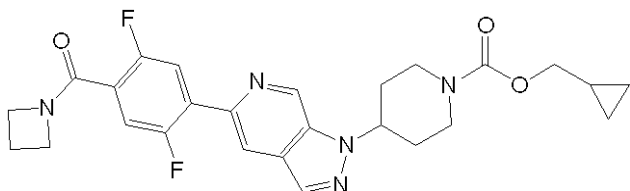
MS ESI/APCI Dual nega: 530[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 58 - 2

シクロプロピルメチル 4 - { 5 - [ 4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 , 5  
- ジフルオロフェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジ  
ン - 1 - カルボキシラート

【 0 7 0 0 】

【 化 4 1 4 】



実施例 58 - 1 ( 3 ) で得られた化合物 ( 50 . 0 m g ) とシクロプロパンメタノール  
( 59 . 7 m g ) を用いて、実施例 32 - 3 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題  
化合物 ( 21 . 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.27 - 0.35 (m, 2 H) 0.53 - 0.63 (m, 2 H)  
1.21 - 1.32 (m, 1 H) 2.06 - 2.45 (m, 6 H) 3.00 - 3.20 (m, 2 H) 3.97 (d, J=7.3 Hz  
, 2 H) 4.13 - 4.29 (m, 4 H) 4.33 - 4.50 (m, 2 H) 4.69 - 4.83 (m, 1 H) 7.35 - 7.4  
2 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.21 - 8.24 (m, 1 H) 9.07 - 9.11 (m,  
1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 496[M+H]<sup>+</sup>, 518[M+Na]<sup>+</sup>.

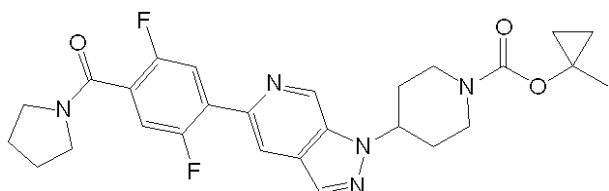
MS ESI/APCI Dual nega: 530[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 58 - 3

1 - メチルシクロプロピル 4 - { 5 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 -  
イルカルボニル)フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペ  
リジン - 1 - カルボキシラート

【 0 7 0 1 】

【 化 4 1 5 】



参考例 E - 10 で得られた化合物 ( 500 m g )、ピロリジン ( 188 m g )、参考例  
15 で得られた化合物 ( 180 m g ) を用いて、実施例 58 - 1 ( 1 ) ~ 58 - 1 ( 4 )  
と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 22 . 6 m g ) を無色粉末として得  
た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.63 - 0.71 (m, 2 H) 0.86 - 0.96 (m, 2 H)  
1.56 (s, 3 H) 1.84 - 2.38 (m, 8 H) 2.95 - 3.13 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.6  
3 - 3.71 (m, 2 H) 4.13 - 4.59 (m, 2 H) 4.65 - 4.83 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H)  
7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.19 - 8.23 (m, 1 H) 9.08 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 510[M+H]<sup>+</sup>, 532[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 544[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 58 - 4

10

20

30

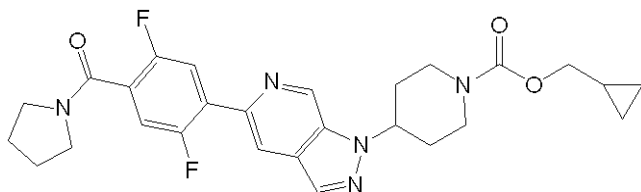
40

50

1 - メチルシクロプロピル 4 - { 5 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イルカルボニル ) フェニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 7 0 2 】

【 化 4 1 6 】



10

参考例 E - 10 で得られた化合物 ( 5 0 0 m g )、ピロリジン ( 1 8 8 m g )、参考例 1 5 で得られた化合物 ( 1 8 0 m g ) を用いて、実施例 5 8 - 1 ( 1 ) ~ 5 8 - 1 ( 3 )、5 8 - 2 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 8 . 0 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 0.29 - 0.36 ( m, 2 H) 0.55 - 0.62 ( m, 2 H) 1.08 - 1.24 ( m, 1 H) 1.86 - 2.07 ( m, 4 H) 2.08 - 2.46 ( m, 4 H) 3.01 - 3.23 ( m, 2 H) 3.36 - 3.46 ( m, 2 H) 3.62 - 3.74 ( m, 2 H) 3.98 ( d,  $J=7.3$  Hz, 2 H) 4.36 - 4.50 ( m, 2 H) 4.69 - 4.89 ( m, 1 H) 7.24 - 7.33 ( m, 1 H) 7.86 - 7.96 ( m, 1 H) 8.13 - 8.16 ( m, 1 H) 8.21 - 8.25 ( m, 1 H) 9.09 - 9.12 ( m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 510[M+H]<sup>+</sup>, 532[M+Na]<sup>+</sup>.

20

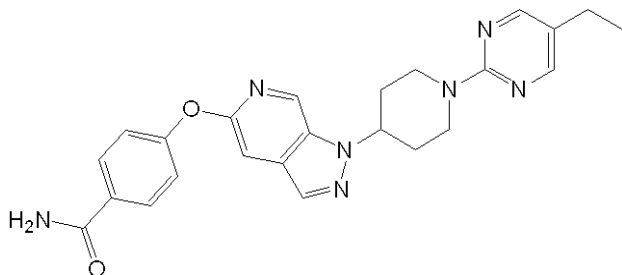
MS ESI/APCI Dual nega: 508[M-H]<sup>-</sup>.

実施例 5 9 - 1

4 - ( { 1 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル } オキシ ) ベンズアミド

【 0 7 0 3 】

【 化 4 1 7 】



30

参考例 1 6 で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と 4 - ヒドロキシベンズアミド ( 4 2 . 5 m g ) を用いて、実施例 2 9 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 9 2 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 1.09 ( t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.89 - 1.99 ( m, 2 H) 1.99 - 2.05 ( m, 2 H) 2.37 - 2.43 ( m, 2 H) 3.03 - 3.12 ( m, 2 H) 4.69 - 4.77 ( m, 2 H) 5.05 - 5.13 ( m, 1 H) 6.92 - 6.98 ( m, 2 H) 7.17 - 7.24 ( m, 1 H) 7.34 - 7.38 ( m, 1 H) 7.78 - 7.89 ( m, 3 H) 8.12 ( s, 1 H) 8.23 ( s, 2 H) 8.98 ( s, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 442[M-H]<sup>-</sup>.

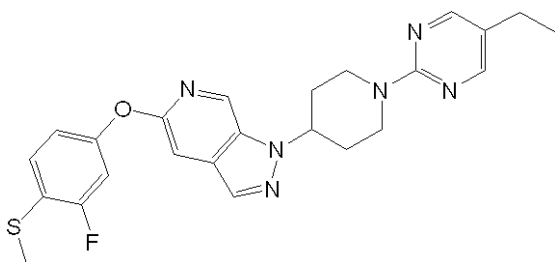
【 0 7 0 4 】

以下の実施例 5 9 - 2 ~ 5 9 - 3、5 9 - 5 ~ 5 9 - 9 も、参考例 1 6 または参考例 2 3 - C で得られた化合物と参考例 H - 1 ~ H - 3 で得られた化合物または対応するフェノールを用いて実施例 2 9 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 4 3 - 1 に示す。

【 0 7 0 5 】



## 【化 4 1 8】



参考例 16 で得られた化合物 (100 mg) と参考例 H-4 で得られた化合物 (490 mg) を用いて、実施例 29-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (116 mg) を無色粉末として得た。

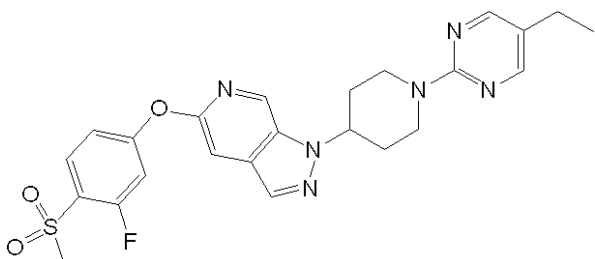
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.16 - 1.28 (m, 3 H) 2.07 - 2.57 (m, 6 H) 2.45 (s, 3 H) 3.05 - 3.24 (m, 2 H) 4.68 - 5.03 (m, 3 H) 6.74 - 6.87 (m, 2 H) 7.22 (d,  $J=1.3$  Hz, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H) 8.69 - 8.73 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]<sup>+</sup>.

(2) 1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0708】

【化 4 1 9】



実施例 59-10 (1) で得られた化合物 (116 mg) のテトラヒドロフラン (0.478 ml) - メタノール (0.478 ml) 溶液へ、オキソン (登録商標) (441 mg) の水 (1.19 ml) 溶液を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2) にて精製後、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶液で再結晶し、表題化合物 (30 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.18 - 1.23 (m, 3 H) 2.13 - 2.20 (m, 2 H) 2.26 - 2.36 (m, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 2 H) 3.12 - 3.18 (m, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 4.76 - 4.85 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 6.84 - 6.89 (m, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H) 8.74 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 497[M+H]<sup>+</sup>, 519[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 495[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 59-11

1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - [2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

(1) 1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - [2 - フルオロ - 4 - (メチルスルファニル) フェノキシ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0709】

10

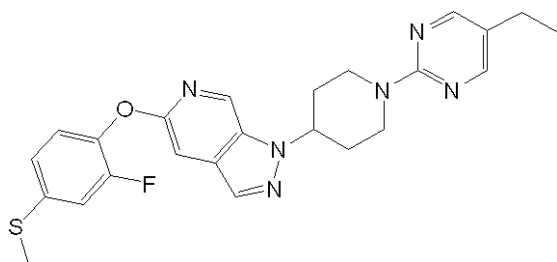
20

30

40

50

## 【化 4 2 0】



参考例 16 で得られた化合物 (100 mg) と参考例 H-5 で得られた化合物 (490 mg) を用いて、実施例 29-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (111 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 2.03 - 2.39 (m, 4 H) 2.40 - 2.59 (m, 5 H) 3.03 - 3.24 (m, 2 H) 4.63 - 4.84 (m, 1 H) 4.85 - 5.02 (m, 2 H) 7.01 - 7.19 (m, 4 H) 7.96 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H) 8.57 - 8.64 (m, 1 H).

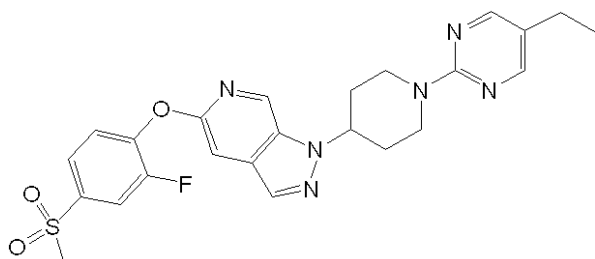
MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]<sup>+</sup>, 487[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 463[M-H]<sup>-</sup>.

(2) 1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - [2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン

## 【0710】

## 【化 4 2 1】



実施例 59-11(1) で得られた化合物 (111 mg) を用いて、実施例 59-10(2) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (55 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H) 2.13 - 2.19 (m, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 2 H) 2.49 (q,  $J=7.4$  Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 2 H) 4.74 - 4.81 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.33 - 7.34 (m, 1 H) 7.71 - 7.74 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H) 8.63 (s, 1 H).

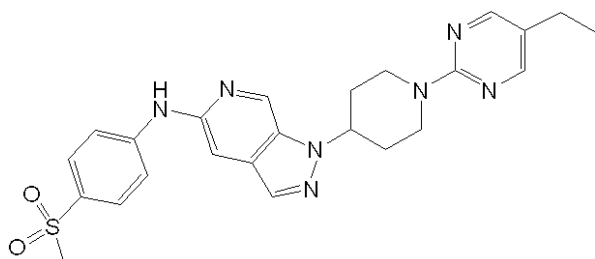
MS ESI/APCI Dual posi: 497[M+H]<sup>+</sup>, 519[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 59-12

1 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - N - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 5 - アミン

## 【0711】

## 【化 4 2 2】



参考例 16 で得られた化合物 (100 mg) のトルエン (2.58 ml) 溶液へ、4 -

(メチルスルホニル)アニリン(53.1 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(23.6 mg)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(21.3 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド(34.7 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、60℃にて15時間、100℃にて15時間撹拌した。反応液へ水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン:酢酸エチル=1:2~1:4)、次いでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒クロロホルム:酢酸エチル=1:1)にて精製し、表題化合物(17 mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.14 - 2.21 (m, 2 H) 2.26 - 2.35 (m, 2 H) 2.50 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 4.74 - 4.82 (m, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.30 - 7.33 (m, 1 H) 7.35 - 7.38 (m, 2 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 8.80 (s, 1 H).

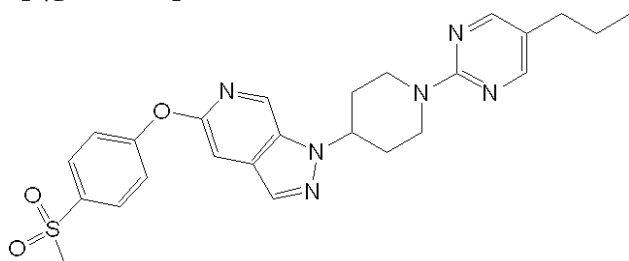
MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H]<sup>+</sup>, 500[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 60 - 1

5 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ] - 1 - [1 - (5 - プロピルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【0712】

【化423】



参考例 27 で得られた化合物(70 mg)と 2 - クロロ - 5 - プロピルピリミジン(57 mg)を用いて、実施例 44 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(27 mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.50 - 1.67 (m, 2 H) 2.12 - 2.23 (m, 2 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.43 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.16 (s, 2 H) 4.74 - 4.88 (m, 1 H) 4.91 - 5.02 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.32 - 7.34 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.04 - 8.06 (m, 1 H) 8.19 (s, 2 H) 8.73 - 8.75 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H]<sup>+</sup>.

【0713】

以下の実施例 60 - 2 ~ 60 - 7 も、参考例 27 で得られた化合物と参考例 G - 2 または G - 4 で得られた化合物もしくは対応するハロゲン化合物を用いて、実施例 44 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 44 - 1 に示す。

【0714】

【表 4 4 - 1】

実施例	構造	
60-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.10 - 2.41 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 4.72 - 4.96 (m, 3 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.04 - 8.06 (m, 1 H) 8.23 (d, J=0.5 Hz, 2 H) 8.72 - 8.75 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 503[M+Cl] <sup>-</sup> .
60-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.12 - 2.39 (m, 4 H) 3.06 (s, 3 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 4.74 - 4.99 (m, 3 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.04 - 8.07 (m, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.72 - 8.75 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 519[M+Cl] <sup>-</sup> .
60-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.08 - 2.13 (m, 3 H) 2.15 - 2.42 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 4.75 - 4.89 (m, 1 H) 4.96 - 5.06 (m, 3 H) 5.27 - 5.29 (m, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.33 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.04 - 8.06 (m, 1 H) 8.47 (s, 2 H) 8.74 (t, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 525[M+Cl] <sup>-</sup> .
60-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.58 - 0.64 (m, 2 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 1.70 - 1.77 (m, 1 H) 2.13 - 2.20 (m, 2 H) 2.25 - 2.35 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.19 (m, 2 H) 4.76 - 4.84 (m, 1 H) 4.91 - 4.98 (m, 2 H) 7.13 - 7.18 (m, 2 H) 7.32 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.73 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 489[M-H] <sup>-</sup> .
60-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.10 - 2.41 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.08 - 3.21 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.70 - 4.93 (m, 3 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.32 - 7.34 (m, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 2 H) 8.03 - 8.06 (m, 1 H) 8.13 (s, 2 H) 8.74 (t, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 515[M+Cl] <sup>-</sup> .
60-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.09 - 2.22 (m, 5 H) 2.23 - 2.40 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.22 (m, 2 H) 4.73 - 4.87 (m, 1 H) 4.89 - 5.00 (m, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.03 - 8.06 (m, 1 H) 8.18 - 8.22 (m, 2 H) 8.74 (t, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 499[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【 0 7 1 5 】

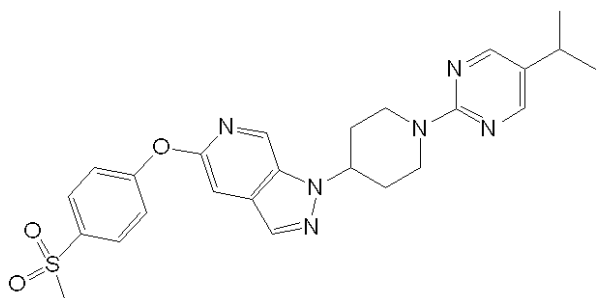
実施例 6 0 - 8

5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェノキシ ] - 1 - { 1 - [ 5 - (プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル ]ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ]ピリジン

【 0 7 1 6 】



## 【化 4 2 4】



実施例 60 - 4 で得られた化合物 (32 mg) を用いて、実施例 20 - 1 (3) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (4 mg) を無色粉末として得た。 10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 - 1.29 (m, 6 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 2 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.23 (m, 2 H) 4.73 - 4.88 (m, 1 H) 4.91 - 5.03 (m, 2 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.32 - 7.34 (m, 1 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H) 8.03 - 8.05 (m, 1 H) 8.22 - 8.26 (m, 2 H) 8.73 - 8.76 (m, 1 H).

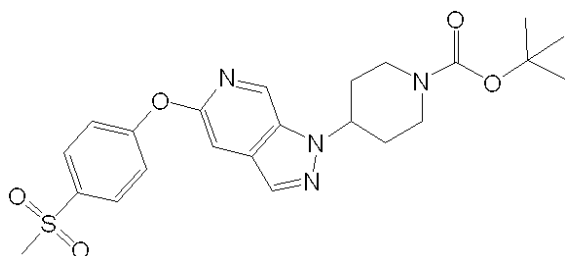
MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 61 - 1

tert - ブチル 4 - { 5 - [ 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート 20

## 【 0 7 1 7 】

## 【化 4 2 5】



参考例 15 で得られた化合物 (3.0 g) と 4 - (メチルスルホニル) フェノール (1.6 g) を用いて、実施例 29 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (1.58 g) を無色粉末として得た。 30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 2.02 - 2.15 (m, 2 H) 2.17 - 2.33 (m, 2 H) 3.05 (s, 5 H) 4.24 - 4.44 (m, 2 H) 4.59 - 4.75 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 - 7.34 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.05 - 8.07 (m, 1 H) 8.71 - 8.72 (m, 1 H).

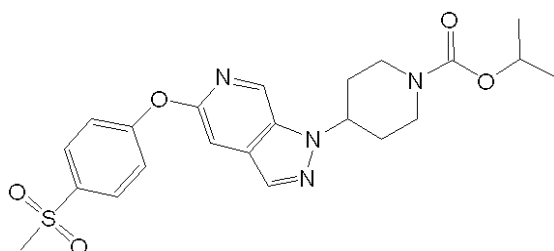
MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H]<sup>+</sup>, 495[M+Na]<sup>+</sup>.

## 実施例 61 - 2

プロパン - 2 - イル 4 - { 5 - [ 4 - (メチルスルホニル) フェノキシ ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート 40

## 【 0 7 1 8 】

## 【化 4 2 6】



参考例 27 で得られた化合物 (50 mg) を用いて、実施例 32 - 1 と同様の操作にて 50

反応及び精製を行い、表題化合物 ( 49 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.18 - 2.35 (m, 2 H) 2.97 - 3.13 (m, 5 H) 4.29 - 4.48 (m, 2 H) 4.62 - 4.77 (m, 1 H) 4.91 - 5.03 (m, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.70 - 8.73 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H]<sup>+</sup>, 481[M+Na]<sup>+</sup>.

【 0 7 1 9 】

以下の実施例 61-3 ~ 61-10 も、参考例 27 で得られた化合物と対応するアルコールまたはカーバメート化試薬を用いて、実施例 32-1 ~ 32-5 または 49-19 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 45-1 ~ 45-2 に示す。

【 0 7 2 0 】

【 表 4 5 - 1 】

実施例	構造	
61-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.96 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.89 - 2.05 (m, 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.19 - 2.36 (m, 2 H) 2.97 - 3.17 (m, 5 H) 3.92 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 4.28 - 4.47 (m, 2 H) 4.62 - 4.76 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.70 - 8.73 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 507[M+Cl] <sup>-</sup> .
61-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.61 - 1.76 (m, 2 H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.19 - 2.36 (m, 2 H) 2.99 - 3.16 (m, 5 H) 4.09 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 4.28 - 4.48 (m, 2 H) 4.62 - 4.76 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 2 H) 8.05 - 8.07 (m, 1 H) 8.71 (t, $J=1.1$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 493[M+Cl] <sup>-</sup> .
61-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.52 (d, $J=2.2$ Hz, 6 H) 2.04 - 2.17 (m, 2 H) 2.18 - 2.36 (m, 2 H) 2.93 - 3.17 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 4.20 - 4.61 (m, 4 H) 4.62 - 4.75 (m, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 2 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.69 - 8.73 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> .
61-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.53 - 1.55 (m, 6 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.19 - 2.37 (m, 2 H) 2.93 - 3.20 (m, 5 H) 4.17 - 4.45 (m, 2 H) 4.61 - 4.76 (m, 1 H) 5.92 - 6.41 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.34 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.71 (t, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 509[M+H] <sup>+</sup> , 531[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 543[M+Cl] <sup>-</sup> .
61-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.58 - 1.88 (m, 2 H) 2.00 - 2.16 (m, 4 H) 2.18 - 2.44 (m, 4 H) 2.97 - 3.16 (m, 5 H) 4.31 - 4.42 (m, 2 H) 4.60 - 4.77 (m, 1 H) 4.98 (dd, $J=7.9, 7.1$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] <sup>+</sup> , 493[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 505[M+Cl] <sup>-</sup> .

【 0 7 2 1 】

【表 4 5 - 2】

実施例	構造	
61-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 - 1.97 (m, 8 H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.17 - 2.35 (m, 2 H) 2.95 - 3.14 (m, 5 H) 4.20 - 4.50 (m, 2 H) 4.60 - 4.76 (m, 1 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.34 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] <sup>+</sup> , 507[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 519[M+Cl] <sup>-</sup> .
61-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.61 - 0.70 (m, 2 H) 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.58 (s, 3 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.17 - 2.34 (m, 2 H) 2.93 - 3.15 (m, 5 H) 4.07 - 4.59 (m, 2 H) 4.60 - 4.74 (m, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.71 (t, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 505[M+Cl] <sup>-</sup> .
61-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 2 H) 2.98 - 3.21 (m, 5 H) 3.83 (s, 2 H) 4.31 - 4.52 (m, 2 H) 4.63 - 4.78 (m, 1 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 7.34 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.72 (t, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> , 509[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 521[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

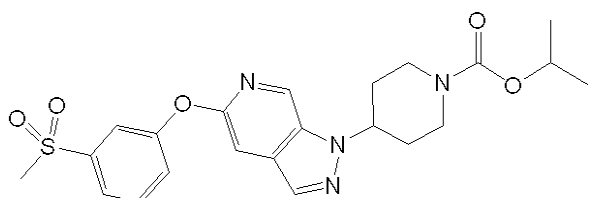
【 0 7 2 2】

実施例 6 2 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 5 - [ 3 - (メチルスルホニル)フェノキシ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 1 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 7 2 3】

【化 4 2 7】



20

30

参考例 2 3 - D で得られた化合物 ( 1 0 0 m g ) と 3 - メタンスルホニルフェノール ( 5 6 . 3 m g ) を用いて、実施例 2 9 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 0 7 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.07 - 2.14 (m, 2 H) 2.21 - 2.31 (m, 2 H) 2.99 - 3.11 (m, 5 H) 4.25 - 4.49 (m, 2 H) 4.63 - 4.71 (m, 1 H) 4.97 (quin, J=6.2 Hz, 1 H) 7.29 - 7.30 (m, 1 H) 7.35 - 7.38 (m, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.67 - 7.70 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H).

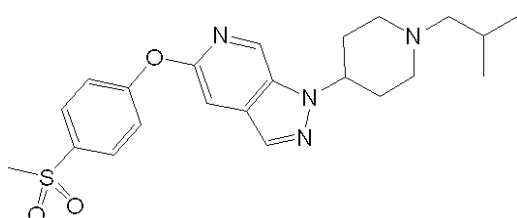
MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H]<sup>+</sup>, 481[M+Na]<sup>+</sup>.

実施例 6 3 - 1

1 - [ 1 - ( 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン

【 0 7 2 4】

【化 4 2 8】



40

50

参考例 2 7 で得られた化合物 ( 5 0 m g ) と 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン ( 3 0 m

g) を用いて、実施例 16-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (40 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.93 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H) 1.72 - 1.90 (m, 1 H) 1.99 - 2.25 (m, 6 H) 2.30 - 2.51 (m, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 5 H) 4.42 - 4.60 (m, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.31 - 7.33 (m, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]<sup>+</sup>.

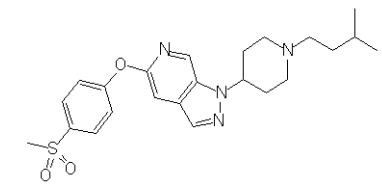
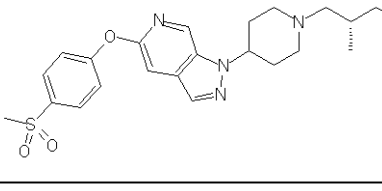
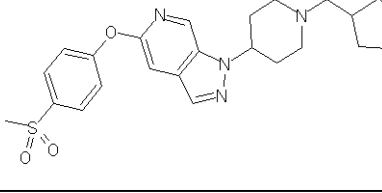
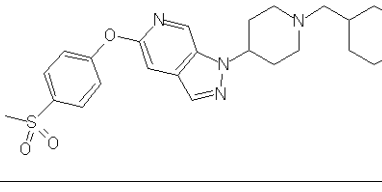
【0725】

以下の実施例 63-2 ~ 63-5 も、参考例 27 で得られた化合物と対応するハロゲン化アルキルを用いて実施例 16-1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 46-1 に示す。

10

【0726】

【表 46-1】

実施例	構造	
63-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.93 (d, $J=6.5$ Hz, 6 H) 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.53 - 1.70 (m, 1 H) 2.03 - 2.26 (m, 4 H) 2.31 - 2.52 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 4.44 - 4.61 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.31 - 7.33 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.03 - 8.05 (m, 1 H) 8.72 - 8.76 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] <sup>+</sup> .
63-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.87 - 0.97 (m, 6 H) 1.04 - 1.22 (m, 1 H) 1.39 - 1.66 (m, 2 H) 1.97 - 2.29 (m, 6 H) 2.31 - 2.50 (m, 2 H) 3.05 (s, 5 H) 4.43 - 4.59 (m, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.30 - 7.33 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.72 - 8.76 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] <sup>+</sup> .
63-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.47 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.88 (m, 2 H) 2.00 - 2.28 (m, 5 H) 2.31 - 2.48 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.07 - 3.18 (m, 2 H) 4.43 - 4.59 (m, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 2 H) 7.31 - 7.33 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 8.71 - 8.76 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 455[M+H] <sup>+</sup> .
63-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.80 - 1.02 (m, 2 H) 1.16 - 1.36 (m, 3 H) 1.48 - 1.53 (m, 1 H) 1.63 - 1.88 (m, 5 H) 1.99 - 2.24 (m, 6 H) 2.31 - 2.50 (m, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 5 H) 4.43 - 4.57 (m, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 2 H) 7.31 - 7.33 (m, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 2 H) 8.04 - 8.05 (m, 1 H) 8.73 - 8.75 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] <sup>+</sup> .

20

30

【0727】

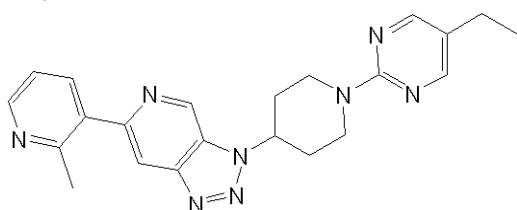
実施例 64-1

3-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メチルピリジン-3-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン

40

【0728】

【化 429】



参考例 18 で得られた化合物 (100 mg) と 2-メチルピリジン-3-ボロン酸 ピナコールエステル (84.8 mg) を用いて、実施例 40-1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (83.7 mg) を無色粉末として得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.31 - 2.58 (m, 6 H) 2.63 (s, 3 H) 3.16 - 3.32 (m, 2 H) 4.97 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.56 - 8.62 (m, 1 H) 9.21 - 9.28 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H]<sup>+</sup>, 423[M+Na]<sup>+</sup>.

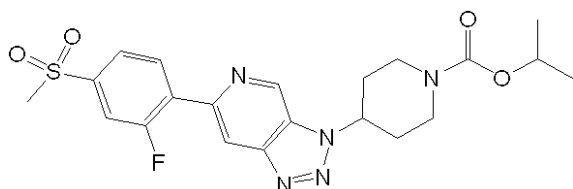
MS ESI/APCI Dual nega: 435[M+Cl]<sup>-</sup>.

実施例 65 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 6 - [ 2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0729 】

【 化 430 】



参考例 28 で得られた化合物 ( 100 mg ) と 2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニルボロン酸 ( 89.0 mg ) を用いて、実施例 40 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 52.9 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.23 - 2.48 (m, 4 H) 3.04 - 3.20 (m, 5 H) 4.36 - 4.51 (m, 2 H) 4.92 - 5.12 (m, 2 H) 7.78 - 7.91 (m, 2 H) 8.30 - 8.39 (m, 1 H) 8.55 - 8.57 (m, 1 H) 9.26 - 9.28 (m, 1 H).

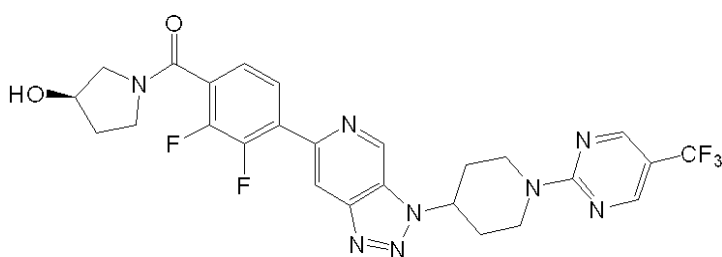
MS ESI posi: 462[M+H]<sup>+</sup>.

実施例 66 - 1

[ 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( 3 - { 1 - [ 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル ) フェニル ] [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] メタノン

【 0730 】

【 化 431 】



参考例 32 - A で得られた化合物 ( 40 mg ) と 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン ( 17 mg ) を用いて、実施例 8 - 1 ( 4 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 30 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.99 - 2.21 (m, 2 H) 2.35 - 2.52 (m, 4 H) 3.30 - 3.91 (m, 6 H) 4.48 - 4.67 (m, 1 H) 5.07 - 5.15 (m, 2 H) 5.16 - 5.24 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.56 (s, 2 H) 9.26 (s, 1 H).

MS ESI posi: 575[M+H]<sup>+</sup>.

【 0731 】

以下の実施例 66 - 2 ~ 66 - 9 も、参考例 32 - A で得られた化合物と参考例 G - 2 ~ G - 15 で得られた化合物または対応するハロゲン化合物を用いて、実施例 8 - 1 ( 4 ) に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS デ

10

20

30

40

50

ータを表 47 - 1 ~ 47 - 2 に示す。

【 0 7 3 2 】

【 表 4 7 - 1 】

実施例	構造	
66-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.85 - 1.79 (m, 1 H) 1.98 - 2.21 (m, 2 H) 2.39 - 2.52 (m, 4 H) 3.34 - 3.51 (m, 3 H) 3.59 - 3.89 (m, 3 H) 4.50 - 4.67 (m, 1 H) 5.06 - 5.12 (m, 2 H) 5.15 - 5.23 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.89 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.57 (s, 2 H) 9.25 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 532[M+H] <sup>+</sup> .
66-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.78 - 2.05 (m, 3 H) 2.16 - 2.27 (m, 2 H) 2.34 - 2.42 (m, 2 H) 3.11 - 3.63 (m, 6 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 4.92 - 4.99 (m, 2 H) 5.48 - 5.56 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.84 - 7.92 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 8.84 (s, 2 H) 9.67 (s, 1 H). MS ESI posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .
66-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.69 - 1.83 (m, 1 H) 1.98 - 2.21 (m, 2 H) 2.37 - 2.50 (m, 6 H) 3.31 - 3.51 (m, 3 H) 3.59 - 3.89 (m, 3 H) 4.18 - 4.31 (m, 2 H) 4.34 - 4.46 (m, 2 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 5.09 - 5.14 (m, 2 H) 5.15 - 5.22 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.68 (s, 2 H) 9.26 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 590[M+H] <sup>+</sup> .
66-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.57 - 1.67 (m, 1 H) 1.98 - 2.12 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.50 (m, 2 H) 3.19 - 3.88 (m, 6 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 4.98 - 5.03 (m, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.24 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .
66-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.67 - 1.85 (m, 1 H) 1.98 - 2.21 (m, 2 H) 2.34 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 - 3.90 (m, 4 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 4.95 - 5.02 (m, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.48 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 9.25 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 541[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 3 3 】

【 表 4 7 - 2 】

実施例	構造	
66-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.61 - 0.66 (m, 2 H) 0.92 - 0.97 (m, 2 H) 1.58 - 1.67 (m, 1 H) 1.73 - 1.79 (m, 1 H) 1.98 - 2.22 (m, 2 H) 2.33 - 2.38 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.88 (m, 4 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 4.98 - 5.03 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.18 (s, 2 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.24 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 547[M+H] <sup>+</sup> .
66-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.68 - 1.79 (m, 1 H) 1.98 - 2.21 (m, 2 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.49 - 2.58 (m, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.35 - 3.90 (m, 4 H) 4.50 - 4.67 (m, 3 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.89 (t, $J=7.0$ Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .
66-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.62 - 1.71 (m, 1 H) 1.99 - 2.22 (m, 2 H) 2.46 - 2.57 (m, 4 H) 3.35 - 3.88 (m, 6 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 4.87 - 4.73 (m, 2 H) 5.16 - 5.24 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI posi: 532[M+H] <sup>+</sup> , 554[M+Na] <sup>+</sup> .

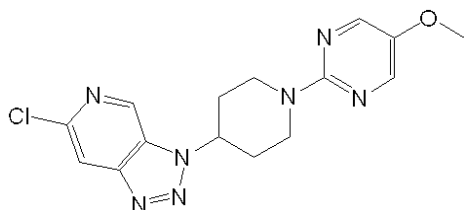
40

50

【 0 7 3 4 】

実施例 67 - 1

(2, 3-ジフルオロ-4-{3-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル}フェニル)[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン  
 (1)6-クロロ-3-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン  
 【0735】  
 【化432】



10

参考例30で得られた化合物(100mg)と2-クロロ-5-メトキシピリミジン(122mg)を用いて、実施例8-1(4)と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(54mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.26 - 2.33 (m, 2 H) 2.34 - 2.43 (m, 2 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.86 - 4.93 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.13 (s, 2 H) 8.93 (s, 1 H).

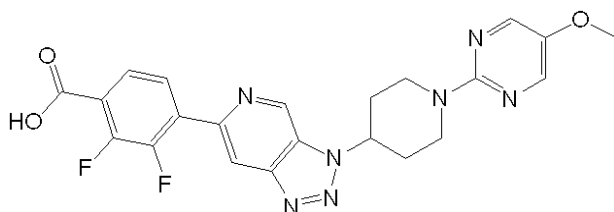
MS ESI posi: 346[M+H]<sup>+</sup>.

20

(2)2, 3-ジフルオロ-4-{3-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル}安息香酸

【0736】

【化433】



30

実施例67-1(1)で得られた化合物(30mg)と4-(ジヒドロキシボラニル)-2,3-ジフルオロ安息香酸(35.0mg)を用いて、参考例31と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(10mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.72 - 4.78 (m, 2 H) 5.41 - 5.49 (m, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.45 - 8.49 (m, 1 H) 9.63 - 9.65 (m, 1 H).

MS ESI posi: 468[M+H]<sup>+</sup>.

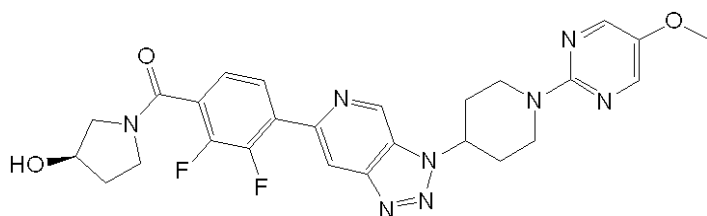
MS ESI nega: 466[M-H]<sup>-</sup>.

40

(3)(2, 3-ジフルオロ-4-{3-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル}フェニル)[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン

【0737】

## 【化434】



実施例67-1(2)で得られた化合物(10mg)と(R)-3-ピロリジノール(2.80mg)を用いて、実施例5-1と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(3mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.97 - 2.23 (m, 2 H) 2.35 (d,  $J=9.9$  Hz, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H) 3.35 - 3.90 (m, 5 H) 3.83 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 - 4.67 (m, 1 H) 4.90 - 4.97 (m, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 9.25 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H).

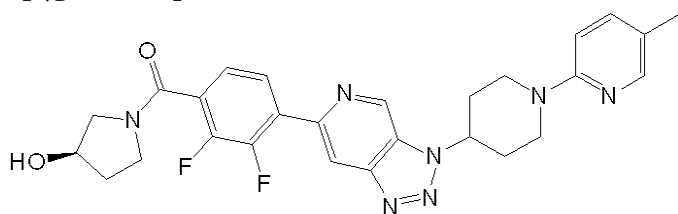
MS ESI posi: 537[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例68-1

(2,3-ジフルオロ-4-{3-[1-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル}フェニル)[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン

## 【0738】

## 【化435】



参考例32-Aで得られた化合物(60mg)と2-ブロモ-5-メチルピリジン(50mg)を用いて、実施例45-4と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物(20mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.91 - 2.16 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.32 - 2.65 (m, 4 H) 3.07 - 3.24 (m, 2 H) 3.31 - 3.93 (m, 4 H) 4.45 - 4.72 (m, 3 H) 5.03 - 5.20 (m, 1 H) 6.70 - 6.77 (m, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 2 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.05 - 8.10 (m, 1 H) 8.44 - 8.51 (m, 1 H) 9.23 - 9.28 (m, 1 H).

MS ESI posi: 520[M+H]<sup>+</sup>.

## 【0739】

以下の実施例68-2~68-13も、参考例32-Aで得られた化合物と参考例G-16~G-18で得られた化合物または対応するハロゲン化合物を用いて、実施例45-4に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表48-1~48-2に示す。

## 【0740】

10

20

30

40



【表 48 - 1】

実施例	構造	
68-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.95 - 2.16 (m, 2 H) 2.30 - 2.64 (m, 6 H) 3.09 - 3.25 (m, 2 H) 3.32 - 3.92 (m, 4 H) 4.47 - 4.70 (m, 3 H) 5.04 - 5.22 (m, 1 H) 6.72 - 6.79 (m, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 2 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.23 - 9.29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 534[M+H] $^+$ .
68-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d $_6$ ) $\delta$ ppm 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.47 - 1.63 (m, 2 H) 1.76 - 2.05 (m, 2 H) 2.12 - 2.37 (m, 4 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 3.03 - 3.20 (m, 2 H) 3.34 - 3.65 (m, 3 H) 4.23 - 4.41 (m, 1 H) 4.42 - 4.55 (m, 1 H) 4.98 - 5.11 (m, 1 H) 5.33 - 5.52 (m, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 2 H) 7.81 - 7.91 (m, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 8.50 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 9.65 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 548[M+H] $^+$ .
68-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d $_6$ ) $\delta$ ppm 1.20 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H) 1.78 - 2.07 (m, 2 H) 2.12 - 2.40 (m, 4 H) 2.75 - 2.89 (m, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.35 - 3.65 (m, 3 H) 4.21 - 4.42 (m, 1 H) 4.43 - 4.57 (m, 2 H) 5.05 (dd, $J=14.1$ , 3.5 Hz, 1 H) 5.32 - 5.52 (m, 1 H) 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 1 H) 7.83 - 7.90 (m, 1 H) 8.05 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 8.48 - 8.51 (m, 1 H) 9.65 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 548[M+H] $^+$ .
68-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d $_6$ ) $\delta$ ppm 0.57 - 0.64 (m, 2 H) 0.83 - 0.92 (m, 2 H) 1.74 - 2.03 (m, 3 H) 2.13 - 2.42 (m, 4 H) 3.03 - 3.18 (m, 2 H) 3.34 - 3.65 (m, 3 H) 4.23 - 4.40 (m, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 2 H) 4.99 - 5.11 (m, 1 H) 5.36 - 5.50 (m, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 7.34 - 7.47 (m, 1 H) 7.81 - 7.92 (m, 1 H) 8.00 - 8.03 (m, 1 H) 8.47 - 8.52 (m, 1 H) 9.62 - 9.67 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 546[M+H] $^+$ .
68-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.01 - 2.23 (m, 2 H) 2.37 - 2.60 (m, 4 H) 3.29 - 3.91 (m, 6 H) 4.45 - 4.77 (m, 3 H) 5.11 - 5.29 (m, 1 H) 6.72 - 6.79 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 1 H) 7.65 - 7.76 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 8.45 - 8.51 (m, 2 H) 9.22 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI posi: 531[M+H] $^+$ .

10

20

30

【 0 7 4 1 】

【表 4 8 - 2】

実施例	構造	
68-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.98 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 - 2.60 (m, 4 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 3.32 - 3.91 (m, 4 H) 4.45 - 4.70 (m, 3 H) 5.05 - 5.22 (m, 1 H) 6.70 - 6.77 (m, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.15 - 8.19 (m, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.22 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 540[M+H] <sup>+</sup> .
68-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.90 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.62 (m, 4 H) 3.13 - 3.26 (m, 2 H) 3.33 - 3.91 (m, 4 H) 4.41 - 4.69 (m, 3 H) 5.06 - 5.19 (m, 1 H) 6.73 - 6.79 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 2 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 1 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.24 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI posi: 524[M+H] <sup>+</sup> .
68-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.02 - 2.27 (m, 2 H) 2.33 - 2.59 (m, 4 H) 3.23 - 3.92 (m, 6 H) 4.47 - 4.74 (m, 3 H) 5.11 - 5.25 (m, 1 H) 6.80 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 7.67 - 7.76 (m, 1 H) 7.83 - 7.95 (m, 1 H) 8.41 - 8.51 (m, 2 H) 9.22 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI posi: 574[M+H] <sup>+</sup> .
68-10		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.98 - 2.20 (m, 2 H) 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 2 H) 3.34 - 3.88 (m, 7 H) 4.38 - 4.45 (m, 2 H) 4.49 - 4.67 (m, 1 H) 5.07 - 5.15 (m, 1 H) 6.78 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 7.97 - 7.99 (m, 1 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.24 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI posi: 536[M+H] <sup>+</sup> .
68-11		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.89 - 2.20 (m, 2 H) 2.31 - 2.43 (m, 2 H) 2.44 - 2.61 (m, 2 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.42 - 3.90 (m, 4 H) 4.37 (s, 2 H) 4.47 - 4.68 (m, 3 H) 5.07 - 5.22 (m, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.17 - 8.21 (m, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.22 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI posi: 550[M+H] <sup>+</sup> .
68-12		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 (s, 6 H) 1.98 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 - 2.61 (m, 4 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 3.33 - 3.91 (m, 4 H) 4.48 - 4.67 (m, 3 H) 5.07 - 5.21 (m, 1 H) 6.75 - 6.81 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 7.88 - 7.75 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 1 H) 8.34 - 8.37 (m, 1 H) 8.45 - 8.49 (m, 1 H) 9.24 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI posi: 564[M+H] <sup>+</sup> .
68-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.57 (s, 6 H) 1.93 - 2.24 (m, 2 H) 2.33 - 2.64 (m, 4 H) 3.08 (d, J=0.8 Hz, 3 H) 3.14 - 3.31 (m, 2 H) 3.34 - 3.95 (m, 4 H) 4.48 - 4.69 (m, 3 H) 5.07 - 5.23 (m, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.23 - 8.26 (m, 1 H) 8.46 - 8.50 (m, 1 H) 9.24 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI posi: 578[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 4 2 】

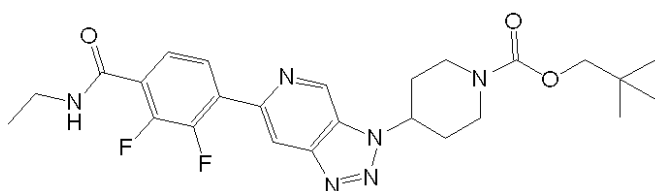
実施例 6 9 - 1

2, 2 - ジメチルプロピル 4 - { 6 - [ 4 - ( エチルカルバモイル ) - 2 , 3 - ジフル  
オロフェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル }  
ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【 0 7 4 3 】

【 化 4 3 6 】



参考例 3 2 - B で得られた化合物 ( 3 0 . 0 m g ) とネオペンチルクロロホルメート ( 1 7 . 5 m g ) を用いて、実施例 3 2 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化

50

合物 ( 30 . 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.99 (s, 9 H) 1.30 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 2.24 - 2.52 (m, 4 H) 3.05 - 3.30 (m, 2 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 3.86 (s, 2 H) 4.37 - 4.54 (m, 2 H) 4.98 - 5.13 (m, 1 H) 6.60 - 6.74 (m, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 2 H) 8.49 - 8.55 (m, 1 H) 9.24 - 9.27 (m, 1 H).

MS ESI posi: 501[M+H]<sup>+</sup>.

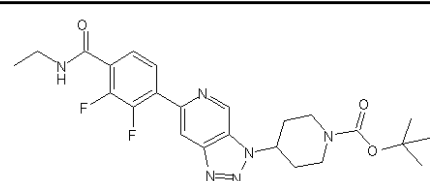
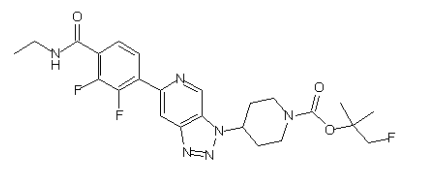
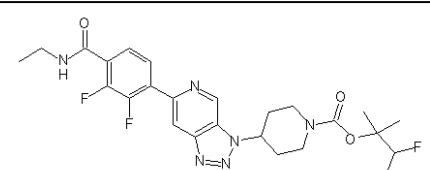
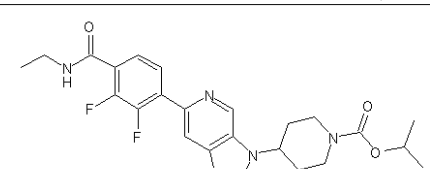
【 0 7 4 4 】

以下の実施例 69 - 2 ~ 69 - 46 も、参考例 32 - B で得られた化合物と対応するアルコールまたはカーバメート化試薬を用いて、実施例 32 - 1 ~ 32 - 5 または 49 - 19 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 49 - 1 ~ 49 - 7 に示す。

10

【 0 7 4 5 】

【 表 49 - 1 】

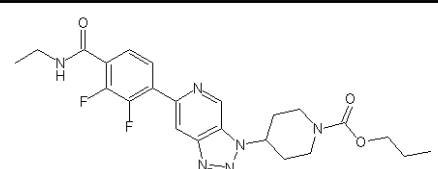
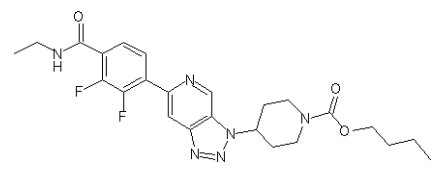
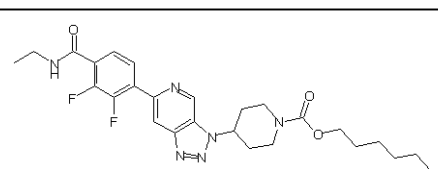
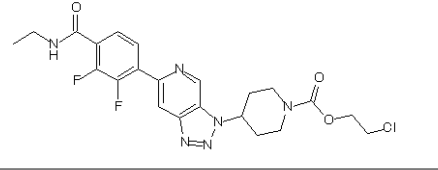
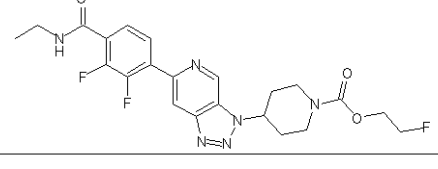
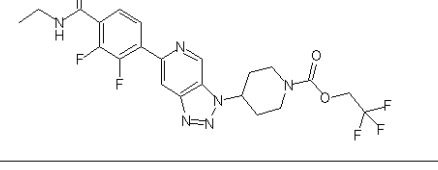
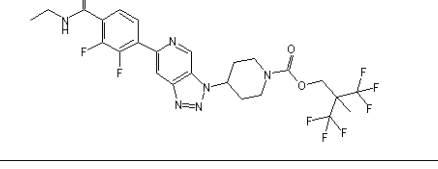
実施例	構造	
69-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.52 (s, 9 H) 2.21 - 2.48 (m, 4 H) 2.99 - 3.17 (m, 2 H) 3.47 - 3.65 (m, 2 H) 4.31 - 4.49 (m, 2 H) 4.94 - 5.10 (m, 1 H) 6.60 - 6.74 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 8.51 (t, $J=1.2$ Hz, 1 H) 9.26 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
69-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.50 - 1.56 (m, 6 H) 2.21 - 2.50 (m, 4 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 3.57 (tt, $J=7.2, 5.9$ Hz, 2 H) 4.29 - 4.65 (m, 4 H) 4.97 - 5.12 (m, 1 H) 6.56 - 6.74 (m, 1 H) 7.89 - 8.02 (m, 2 H) 8.51 (t, $J=1.3$ Hz, 1 H) 9.26 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 505[M+H] <sup>+</sup> .
69-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.57 (m, 6 H) 2.24 - 2.51 (m, 4 H) 3.05 - 3.25 (m, 2 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 4.25 - 4.45 (m, 2 H) 4.94 - 5.13 (m, 1 H) 5.97 - 6.40 (m, 1 H) 6.59 - 6.76 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 9.25 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 523[M+H] <sup>+</sup> .
69-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 - 1.35 (m, 9 H) 2.23 - 2.48 (m, 4 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 3.50 - 3.64 (m, 2 H) 4.36 - 4.52 (m, 2 H) 4.93 - 5.11 (m, 2 H) 6.81 - 6.74 (m, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (t, $J=1.2$ Hz, 1 H) 9.28 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 473[M+H] <sup>+</sup> .

20

30

【 0 7 4 6 】

【表 49 - 2】

実施例	構造	
69-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.64 - 1.79 (m, 2 H) 2.22 - 2.50 (m, 4 H) 3.07 - 3.24 (m, 2 H) 3.51 - 3.63 (m, 2 H) 4.12 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.35 - 4.53 (m, 2 H) 4.96 - 5.12 (m, 1 H) 6.80 - 6.74 (m, 1 H) 7.94 - 7.98 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> , 495[M+Na] <sup>+</sup> .
69-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.89 - 1.01 (m, 3 H) 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.36 - 1.51 (m, 2 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 2.21 - 2.51 (m, 4 H) 3.07 - 3.25 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 4.16 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 4.33 - 4.53 (m, 2 H) 4.97 - 5.13 (m, 1 H) 6.80 - 6.74 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 8.51 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
69-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.85 - 0.96 (m, 3 H) 1.19 - 1.38 (m, 9 H) 1.61 - 1.74 (m, 2 H) 2.21 - 2.50 (m, 4 H) 3.05 - 3.23 (m, 2 H) 3.48 - 3.65 (m, 2 H) 4.15 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 4.32 - 4.54 (m, 2 H) 4.95 - 5.11 (m, 1 H) 6.58 - 6.74 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 515[M+H] <sup>+</sup> .
69-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.24 - 2.53 (m, 4 H) 3.11 - 3.31 (m, 2 H) 3.49 - 3.63 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 4.32 - 4.53 (m, 4 H) 4.99 - 5.12 (m, 1 H) 6.58 - 6.75 (m, 1 H) 7.93 - 7.98 (m, 2 H) 8.51 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> .
69-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.26 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 3.12 - 3.31 (m, 2 H) 3.51 - 3.62 (m, 2 H) 4.36 - 4.50 (m, 4 H) 4.60 (t, J=4.1 Hz, 1 H) 4.68 (t, J=4.1 Hz, 1 H) 4.98 - 5.10 (m, 1 H) 6.59 - 6.72 (m, 1 H) 7.84 - 8.04 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H] <sup>+</sup> , 499[M+Na] <sup>+</sup> .
69-11		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 3.15 - 3.37 (m, 2 H) 3.52 - 3.59 (m, 2 H) 4.32 - 4.47 (m, 2 H) 4.49 - 4.63 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 6.61 - 6.69 (m, 1 H) 7.91 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 513[M+H] <sup>+</sup> .
69-12		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 2.25 - 2.48 (m, 4 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 4.24 - 4.52 (m, 4 H) 4.98 - 5.09 (m, 1 H) 6.62 - 6.69 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 609[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 4 7 】

【表 49 - 3】

実施例	構造	
69-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.64 - 0.72 (m, 2 H) 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 2.21 - 2.47 (m, 4 H) 3.02 - 3.19 (m, 2 H) 3.51 - 3.64 (m, 2 H) 4.19 - 4.53 (m, 2 H) 4.93 - 5.10 (m, 1 H) 6.58 - 6.73 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] <sup>+</sup> , 507[M+Na] <sup>+</sup> .
69-14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.34 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.23 - 2.51 (m, 4 H) 3.11 - 3.26 (m, 2 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 4.98 - 5.17 (m, 1 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> .
69-15		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.29 - 0.36 (m, 1 H) 0.43 - 0.50 (m, 1 H) 0.67 - 0.76 (m, 1 H) 0.84 - 0.92 (m, 1 H) 1.06 (d, J=5.8 Hz, 3 H) 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.27 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 3.03 - 3.23 (m, 2 H) 3.52 - 3.59 (m, 2 H) 3.89 - 3.95 (m, 1 H) 4.00 - 4.04 (m, 1 H) 4.38 - 4.50 (m, 2 H) 4.99 - 5.08 (m, 1 H) 6.61 - 6.68 (m, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> .
69-16		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 4 H) 1.54 - 1.59 (m, 1 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.26 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 4.04 - 4.13 (m, 1 H) 4.28 - 4.54 (m, 3 H) 4.99 - 5.10 (m, 1 H) 6.58 - 6.70 (m, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .
69-17		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.23 - 2.51 (m, 4 H) 3.18 (br. s., 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.50 - 3.62 (m, 2 H) 3.64 - 3.69 (m, 2 H) 4.27 - 4.36 (m, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 4.98 - 5.13 (m, 1 H) 6.81 - 6.73 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .
69-18		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (s, 9 H) 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.19 - 2.28 (m, 2 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 3.02 - 3.20 (m, 2 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.54 - 3.57 (m, 2 H) 4.20 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 4.28 - 4.48 (m, 2 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 6.55 - 6.66 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 9.19 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 531[M+H] <sup>+</sup> , 553[M+Na] <sup>+</sup> .
69-19		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.22 - 2.52 (m, 4 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.50 - 3.64 (m, 2 H) 3.69 - 3.76 (m, 2 H) 4.30 - 4.38 (m, 2 H) 4.38 - 4.52 (m, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 4.97 - 5.13 (m, 1 H) 6.59 - 6.73 (m, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 5 H) 7.92 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 565[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 4 8 】

【表 49 - 4】

実施例	構造	
69-20		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.30 - 0.34 (m, 2 H) 0.57 - 0.62 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 1 H) 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.08 - 3.24 (m, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 2 H) 3.99 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 6.62 - 6.70 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.50 - 8.53 (m, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] <sup>+</sup> .
69-21		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.65 - 1.81 (m, 2 H) 1.94 - 2.08 (m, 2 H) 2.26 - 2.49 (m, 4 H) 3.17 (br. s., 2 H) 3.50 - 3.66 (m, 4 H) 3.89 - 4.00 (m, 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 4.85 - 5.12 (m, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 515[M+H] <sup>+</sup> .
69-22		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.31 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 2.25 - 2.53 (m, 4 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 4.35 - 4.54 (m, 4 H) 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 5.00 - 5.15 (m, 1 H) 6.61 - 6.75 (m, 1 H) 7.88 - 8.04 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 515[M+H] <sup>+</sup> .
69-23		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.31 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.32 - 2.65 (m, 4 H) 3.19 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 4.44 - 4.70 (m, 2 H) 4.99 - 5.20 (m, 1 H) 6.59 - 6.73 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.95 - 8.00 (m, 2 H) 8.54 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.29 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 507[M+H] <sup>+</sup> , 529[M+Na] <sup>+</sup> .
69-24		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.49 (m, 2 H) 2.77 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.13 - 3.35 (m, 2 H) 3.56 (m, J=7.0 Hz, 2 H) 4.31 - 4.49 (m, 4 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 6.61 - 6.69 (m, 1 H) 7.90 - 8.03 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 484[M+H] <sup>+</sup> .
69-25		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.23 - 2.47 (m, 10 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 3.06 - 3.28 (m, 2 H) 3.51 - 3.64 (m, 2 H) 4.28 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 4.35 - 4.50 (m, 2 H) 4.97 - 5.12 (m, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] <sup>+</sup> .
69-26		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.25 - 2.51 (m, 4 H) 2.80 (t, J=6.7 Hz, 2 H) 3.09 - 3.29 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.38 - 4.50 (m, 2 H) 4.99 - 5.12 (m, 1 H) 6.58 - 6.74 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 505[M+H] <sup>+</sup> .

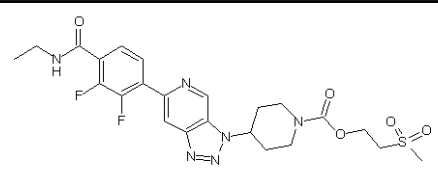
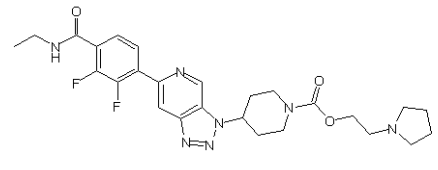
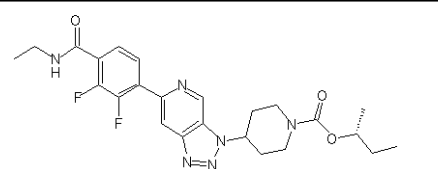
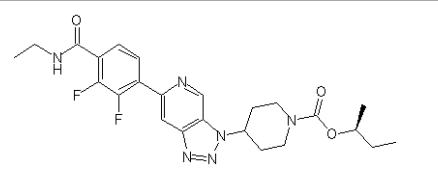
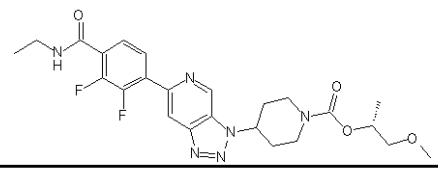
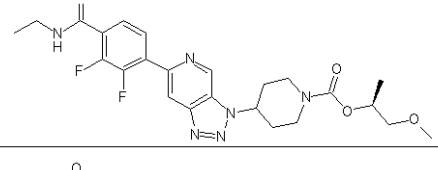
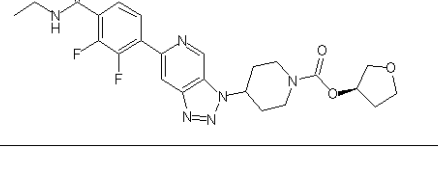
10

20

30

【 0 7 4 9 】

【表 49 - 5】

実施例	構造	
69-27		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.27 - 1.34 (m, 3 H) 2.27 - 2.52 (m, 4 H) 3.02 (s, 3 H) 3.23 (br. s., 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 4.66 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 5.01 - 5.15 (m, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 537[M+H] <sup>+</sup> .
69-28		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 4 H) 2.25 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 2.54 - 2.67 (m, 4 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 2 H) 3.54 - 3.60 (m, 2 H) 4.28 - 4.33 (m, 2 H) 4.36 - 4.51 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.50 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 528[M+H] <sup>+</sup> .
69-29		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.17 - 1.27 (m, 6 H) 1.48 - 1.64 (m, 2 H) 2.18 - 2.26 (m, 2 H) 2.27 - 2.37 (m, 2 H) 3.09 - 3.20 (m, 2 H) 3.50 (quin, J=6.8 Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 4.70 - 4.79 (m, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.18 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
69-30		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.24 - 1.33 (m, 6 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 2.21 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.09 - 3.20 (m, 2 H) 3.50 - 3.60 (m, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 4.75 - 4.86 (m, 1 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 6.61 - 6.69 (m, 1 H) 7.91 - 7.99 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
69-31		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.26 - 1.32 (m, 6 H) 2.21 - 2.33 (m, 2 H) 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.47 - 3.51 (m, 1 H) 3.56 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.98 - 5.11 (m, 2 H) 6.61 - 6.69 (m, 1 H) 7.89 - 7.99 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 503[M+H] <sup>+</sup> , 525[M+Na] <sup>+</sup> .
69-32		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.19 - 1.26 (m, 6 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 3.07 (br. s., 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.38 (m, J=4.1 Hz, 1 H) 3.41 - 3.46 (m, 1 H) 3.46 - 3.53 (m, 2 H) 4.35 (br. s., 2 H) 4.91 - 5.05 (m, 2 H) 6.53 - 6.63 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.18 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 503[M+H] <sup>+</sup> , 525[M+Na] <sup>+</sup> .
69-33		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.19 - 2.27 (m, 1 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 3.84 - 4.00 (m, 4 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 5.31 - 5.36 (m, 1 H) 6.61 - 6.71 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 5 0 】

【表 49 - 6】

実施例	構造	
69-34		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.19 - 2.27 (m, 1 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 3.84 - 4.00 (m, 4 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 5.31 - 5.36 (m, 1 H) 6.81 - 6.71 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
69-35		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.23 - 2.51 (m, 4 H) 3.10 - 3.30 (m, 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 4.36 - 4.52 (m, 2 H) 4.95 - 5.11 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 6.59 - 6.74 (m, 1 H) 7.00 - 7.14 (m, 2 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.92 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 539[M+H] <sup>+</sup> .
69-36		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.31 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.24 - 2.54 (m, 4 H) 3.10 - 3.28 (m, 2 H) 3.48 - 3.67 (m, 2 H) 4.39 - 4.55 (m, 2 H) 4.96 - 5.12 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 6.58 - 6.75 (m, 1 H) 6.97 - 7.21 (m, 3 H) 7.30 - 7.42 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 539[M+H] <sup>+</sup> .
69-37		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.25 - 1.36 (m, 3 H) 2.21 - 2.51 (m, 4 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 4.32 - 4.58 (m, 2 H) 4.97 - 5.14 (m, 1 H) 5.27 (s, 2 H) 6.80 - 6.75 (m, 1 H) 7.02 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 - 7.49 (m, 2 H) 7.94 - 7.98 (m, 2 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 9.22 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 539[M+H] <sup>+</sup> .
69-38		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.20 - 2.51 (m, 7 H) 3.07 - 3.24 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 4.38 - 4.58 (m, 2 H) 4.91 - 5.11 (m, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.59 - 6.76 (m, 1 H) 7.11 - 7.35 (m, 4 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .
69-39		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.23 - 2.49 (m, 7 H) 3.09 - 3.28 (m, 2 H) 3.46 - 3.64 (m, 2 H) 4.49 (br. s., 2 H) 5.04 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.65 (br. s., 1 H) 7.11 - 7.35 (m, 4 H) 7.92 - 8.02 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .
69-40		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.20 - 1.38 (m, 3 H) 2.21 - 2.53 (m, 7 H) 3.09 - 3.30 (m, 2 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 4.33 - 4.56 (m, 2 H) 4.94 - 5.13 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 6.62 - 6.75 (m, 1 H) 7.14 - 7.40 (m, 4 H) 7.89 - 8.02 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 5 1 】



【表 49 - 7】

実施例	構造	
69-41		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.20 - 2.52 (m, 4 H) 3.07 - 3.23 (m, 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 4.96 - 5.09 (m, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 6.92 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.51 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 551[M+H] <sup>+</sup> , 573[M+Na] <sup>+</sup> .
69-42		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21 - 1.35 (m, 3 H) 2.22 - 2.52 (m, 4 H) 3.10 - 3.30 (m, 2 H) 3.49 - 3.65 (m, 2 H) 4.30 - 4.55 (m, 2 H) 4.95 - 5.11 (m, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.81 - 6.76 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 4 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.24 (d, J=0.9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 555[M+H] <sup>+</sup> .
69-43		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 - 1.35 (m, 3 H) 2.25 - 2.54 (m, 4 H) 3.10 - 3.30 (m, 2 H) 3.48 - 3.65 (m, 2 H) 4.37 - 4.53 (m, 2 H) 4.97 - 5.16 (m, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 6.80 - 6.74 (m, 1 H) 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=4.8 Hz, 2 H) 8.52 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 589[M+H] <sup>+</sup> .
69-44		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.20 - 2.50 (m, 4 H) 3.06 - 3.31 (m, 2 H) 3.47 - 3.64 (m, 2 H) 4.34 - 4.60 (m, 2 H) 4.95 - 5.11 (m, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 6.54 - 6.72 (m, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 5 H) 7.94 - 7.98 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 521[M+H] <sup>+</sup> , 543[M+Na] <sup>+</sup> .
69-45		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.28 - 1.34 (m, 3 H) 1.54 - 1.66 (m, 3 H) 2.20 - 2.54 (m, 4 H) 3.05 - 3.30 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.96 - 5.13 (m, 1 H) 5.89 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 6.81 - 6.77 (m, 1 H) 7.25 - 7.44 (m, 5 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H) 8.52 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .
69-46		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.28 - 1.35 (m, 3 H) 1.54 - 1.66 (m, 3 H) 2.22 - 2.54 (m, 4 H) 3.05 - 3.30 (m, 2 H) 3.50 - 3.64 (m, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.96 - 5.13 (m, 1 H) 5.89 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 6.81 - 6.77 (m, 1 H) 7.30 - 7.44 (m, 5 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H) 8.52 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

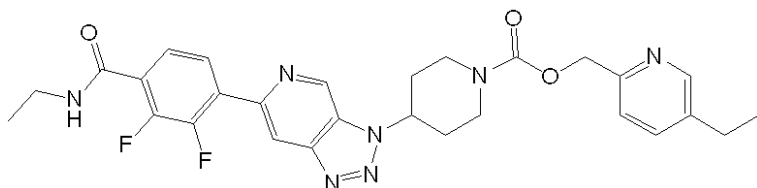
## 【0752】

## 実施例 69 - 47

1 - ピペリジンカルボン酸 4 - [ 6 - [ 4 - [ (エチルアミノ)カルボニル] - 2 , 3 - ジフルオロフェニル ] - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ] - ( 5 - エチル - 2 - ピリジニル ) メチル エステル

## 【0753】

## 【化 437】



40

( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) メタノール ( 21 . 3 mg ) のクロロホルム溶液 ( 1 ml ) にクロロギ酸 4 - ニトロフェニル ( 31 . 3 mg ) とトリエチルアミン ( 45 μ l ) を加え、室温で 3 時間攪拌した。その中へ参考例 32 - B で得られた化合物 ( 15 mg ) とトリエチルアミン ( 45 μ l ) を加え、室温でさらに一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層をフェーズセパレーターへ通して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取 HPLC で精製した後、得られた固体をヘキサン - 2 - プロパノールで再結晶し、表題化合物 ( 13 . 4 mg

50

)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 - 1.33 (m, 6 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.38 - 2.50 (m, 2 H) 2.68 (q,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 3.11 - 3.32 (m, 2 H) 3.54 - 3.61 (m, 2 H) 4.44 - 4.53 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 6.64 - 6.71 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.47 - 8.49 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.25 - 9.26 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 550[M+H] $^+$ , 572[M+Na] $^+$ .

【 0 7 5 4 】

以下の実施例 69 - 48 ~ 69 - 64 も、参考例 32 - Bで得られた化合物と対応するアルコールを用いて、実施例 69 - 47に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表 49 - 8 ~ 49 - 10に示す。

10

【 0 7 5 5 】

【 表 4 9 - 8 】

実施例	構造	
69-48		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.25 - 2.52 (m, 6 H) 2.67 - 2.75 (m, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 2 H) 3.03 - 3.23 (m, 2 H) 3.53 - 3.73 (m, 4 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.99 - 5.07 (m, 1 H) 5.16 - 5.25 (m, 1 H) 6.62 - 6.70 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 5 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 590[M+H] $^+$ .
69-49		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.25 - 2.54 (m, 6 H) 2.67 - 2.75 (m, 1 H) 2.77 - 2.91 (m, 2 H) 3.03 - 3.23 (m, 2 H) 3.53 - 3.73 (m, 4 H) 4.31 - 4.50 (m, 2 H) 4.99 - 5.07 (m, 1 H) 5.16 - 5.25 (m, 1 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 5 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 590[M+H] $^+$ .
69-50		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 3.11 - 3.35 (m, 2 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 4.41 - 4.54 (m, 2 H) 4.99 - 5.10 (m, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 6.59 - 6.70 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.69 - 7.81 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H) 9.24 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] $^+$ .
69-51		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 2.31 - 2.58 (m, 4 H) 3.15 - 3.40 (m, 2 H) 3.54 - 3.61 (m, 2 H) 4.45 - 4.53 (m, 2 H) 5.05 - 5.12 (m, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 7.36 - 7.39 (m, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 8.77 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 9.21 - 9.24 (m, 1 H) 9.27 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 523[M+H] $^+$ .

20

30

【 0 7 5 6 】

【表 49 - 9】

実施例	構造	
69-52		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 2.28 - 2.38 (m, 2 H) 2.40 - 2.52 (m, 2 H) 3.13 - 3.34 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 4.41 - 4.53 (m, 2 H) 5.02 - 5.11 (m, 1 H) 5.37 (br. s., 2 H) 6.63 - 6.71 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 8.56 - 8.58 (m, 1 H) 8.60 - 8.62 (m, 1 H) 8.70 - 8.72 (m, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 523[M+H] <sup>+</sup> .
69-53		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.27 - 1.34 (m, 3 H) 1.66 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.21 - 2.58 (m, 4 H) 3.03 - 3.38 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.38 - 4.59 (m, 2 H) 4.99 - 5.13 (m, 1 H) 5.91 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 6.62 - 6.73 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H) 9.22 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 536[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 570[M+Cl] <sup>-</sup> .
69-54		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 2.27 - 2.37 (m, 2 H) 2.38 - 2.49 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 3.12 - 3.32 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 4.44 - 4.54 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 6.63 - 6.71 (m, 1 H) 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 536[M+H] <sup>+</sup> .
69-55		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.28 - 2.38 (m, 2 H) 2.39 - 2.51 (m, 2 H) 3.12 - 3.37 (m, 2 H) 3.54 - 3.61 (m, 2 H) 4.44 - 4.51 (m, 2 H) 5.03 - 5.10 (m, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 6.62 - 6.70 (m, 1 H) 6.90 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.81 - 7.86 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 540[M+H] <sup>+</sup> .
69-56		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.25 - 2.37 (m, 2 H) 2.38 - 2.50 (m, 2 H) 3.11 - 3.34 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.63 - 6.71 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.49 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 540[M+H] <sup>+</sup> , 562[M+Na] <sup>+</sup> .
69-57		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.39 - 2.53 (m, 2 H) 3.10 - 3.29 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 4.36 - 4.55 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H) 5.30 - 5.50 (m, 2 H) 6.61 - 6.71 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.44 - 7.48 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.48 - 8.50 (m, 1 H) 8.51 - 8.52 (m, 1 H) 9.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 540[M+H] <sup>+</sup> .
69-58		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.24 - 2.46 (m, 4 H) 3.11 - 3.29 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 4.32 - 4.53 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 5.15 - 5.31 (m, 2 H) 6.62 - 6.71 (m, 1 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.73 - 7.76 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 8.60 - 8.62 (m, 1 H) 8.66 - 8.69 (m, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 556[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【 0 7 5 7 】

【表 49 - 10】

実施例	構造	
69-59		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.24 - 2.45 (m, 4 H) 2.58 (s, 3 H) 3.10 - 3.27 (m, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 4.30 - 4.54 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.52 (m, 1 H) 8.54 - 8.56 (m, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 536[M+H] <sup>+</sup> .
69-60		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 4.31 - 4.54 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 5.15 - 5.28 (m, 2 H) 6.63 - 6.69 (m, 1 H) 7.17 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.49 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 536[M+H] <sup>+</sup> .
69-61		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.24 - 2.47 (m, 4 H) 3.12 - 3.30 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 2 H) 4.26 - 4.54 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 5.13 - 5.29 (m, 2 H) 6.62 - 6.70 (m, 1 H) 6.97 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H) 7.87 (td, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.26 - 8.31 (m, 1 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.24 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 540[M+H] <sup>+</sup> .
69-62		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.26 - 2.48 (m, 4 H) 3.12 - 3.31 (m, 2 H) 3.52 - 3.60 (m, 2 H) 4.31 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.24 - 5.37 (m, 2 H) 6.37 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> , 534[M+Na] <sup>+</sup> .
69-63		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.22 - 2.49 (m, 7 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 3.51 - 3.62 (m, 2 H) 4.31 - 4.56 (m, 2 H) 5.01 - 5.08 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 6.08 (s, 1 H) 6.63 - 6.70 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 526[M+H] <sup>+</sup> .
69-64		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 2.23 - 2.46 (m, 4 H) 3.12 - 3.26 (m, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.25 - 4.52 (m, 2 H) 4.99 - 5.08 (m, 1 H) 5.14 - 5.30 (m, 2 H) 6.35 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 6.62 - 6.69 (m, 1 H) 7.46 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.53 (m, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 525[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

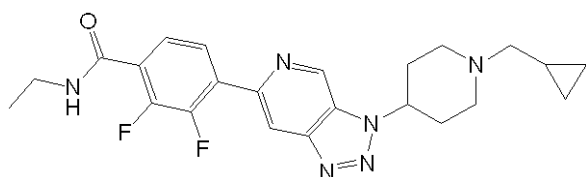
## 【 0 7 5 8 】

## 実施例 70 - 1

4 - { 3 - [ 1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロベンズアミド

## 【 0 7 5 9 】

## 【 化 4 3 8 】



参考例 32 - B で得られた化合物 ( 20 mg ) と ( プロモメチル ) シクロプロパン ( 10 . 5 mg ) を用いて、実施例 16 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 mg ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub> ) ppm 0.45 - 0.55 ( m, 2 H ) 0.77 - 0.89 ( m, 2 H ) 1.17 - 1.32 ( m, 4 H ) 2.59 - 2.80 ( m, 4 H ) 3.12 - 3.25 ( m, 2 H ) 3.34 - 3.50 ( m, 4

40

50

H) 3.86 - 4.04 (m, 2 H) 5.33 - 5.53 (m, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H).

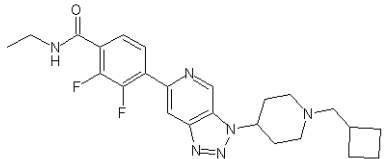
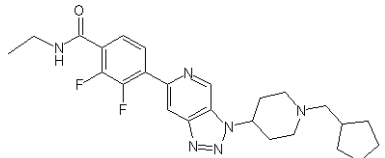
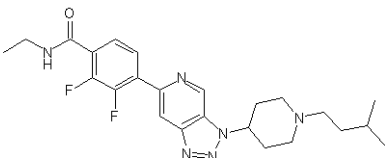
MS ESI posi: 441[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 7 6 0 】

以下の実施例 70 - 2 ~ 70 - 4 も参考例 32 - B で得られた化合物と対応するハロゲン化アルキルを用いて実施例 16 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 50 - 1 に示す。

【 0 7 6 1 】

【 表 50 - 1 】

実施例	構造	
70-2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.76 - 2.00 (m, 4 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.40 - 2.60 (m, 4 H) 2.71 - 2.85 (m, 1 H) 3.15 - 3.40 (m, 6 H) 3.68 (d, J=12.0 Hz, 2 H) 5.35 - 5.47 (m, 1 H) 7.54 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 8.49 - 8.59 (m, 1 H) 9.59 (s, 1 H). MS ESI posi: 455[M+H] <sup>+</sup> .
70-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.19 - 1.42 (m, 5 H) 1.63 - 1.83 (m, 4 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 2.57 - 2.81 (m, 4 H) 3.24 - 3.40 (m, 4 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 3.86 - 3.98 (m, 2 H) 5.38 - 5.50 (m, 1 H) 7.56 - 7.81 (m, 6 H) 7.90 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 8.40 - 8.50 (m, 1 H) 9.48 (s, 1 H). MS ESI posi: 469[M+H] <sup>+</sup> .
70-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.38 - 1.51 (m, 2 H) 1.61 - 1.72 (m, 1 H) 2.20 - 2.35 (m, 4 H) 2.40 - 2.62 (m, 4 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.82 - 4.98 (m, 1 H) 6.61 - 6.74 (m, 1 H) 7.89 - 8.02 (m, 2 H) 8.50 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

【 0 7 6 2 】

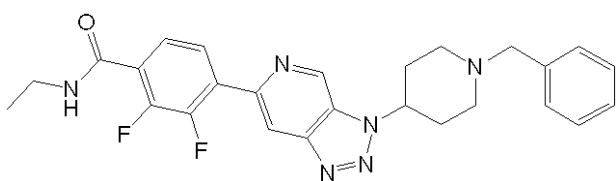
実施例 70 - 5

4 - [ 3 - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - C ] ピリジン - 6 - イル ] - N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロベンズアミド

【 0 7 6 3 】

30

【 化 4 3 9 】



参考例 32 - B で得られた化合物 ( 20 mg ) とベンズアルデヒド ( 11 mg ) を用いて、実施例 38 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 13 mg ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) ppm 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 2.46 - 2.74 (m, 4 H) 3.20 - 3.38 (m, 2 H) 3.40 - 3.53 (m, 2 H) 3.56 - 3.84 (m, 2 H) 4.22 - 4.53 (m, 2 H) 5.30 - 5.48 (m, 1 H) 7.45 - 7.63 (m, 6 H) 7.83 - 7.94 (m, 1 H) 8.42 - 8.52 (m, 1 H) 9.39 - 9.52 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H]<sup>+</sup>.

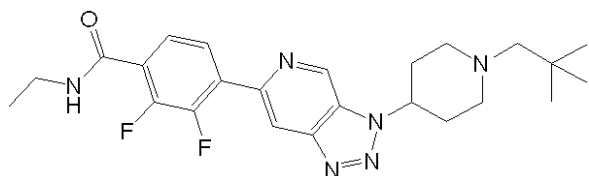
40

実施例 70 - 6

4 - { 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロベンズアミド

【 0 7 6 4 】

## 【化 4 4 0】



参考例 3 2 - B で得られた化合物 ( 2 0 . 0 m g ) とピバルアルデヒド ( 1 1 . 4 m g ) を用いて、実施例 3 8 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 . 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.93 (s, 9 H) 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.15 - 2.23 (m, 4 H) 2.49 - 2.61 (m, 4 H) 3.01 - 3.12 (m, 2 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 4.76 - 4.89 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.48 - 8.52 (m, 1 H) 9.31 (d, J=1.4 Hz, 1 H).

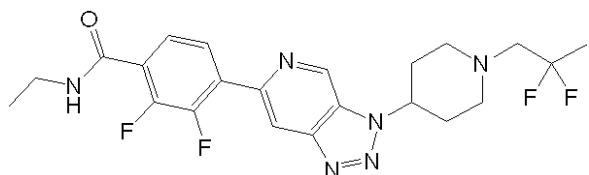
MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 7 0 - 7

4 - { 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロベンズアミド

## 【 0 7 6 5 】

## 【化 4 4 1】



2 , 2 - ジフルオロプロパノール ( 0 . 4 2 g ) 、 p - トルエンスルホニルクロリド ( 1 . 0 g ) 、 トリメチルアミン塩酸塩 ( 4 1 m g ) のクロロホルム ( 2 m l ) 溶液へトリエチルアミン ( 0 . 9 m l ) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 ヘキササン : 酢酸エチル = 9 6 : 4 ~ 8 5 : 1 5 ) で精製し、2 , 2 - ジフルオロプロピル 4 - メチルフェニルスルホナート ( 1 . 1 g ) を得た。

上記で得られた 2 , 2 - ジフルオロプロピル 4 - メチルフェニルスルホナート ( 6 5 m g ) 、 参考例 3 2 - B で得られた化合物 ( 2 0 m g ) のジメチルスルホキシド ( 0 . 6 m l ) 溶液を 1 8 0 で 2 時間撹拌した。反応液を室温に冷却、分取 H P L C 精製後、N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 ) で精製し、表題化合物 ( 1 . 5 m g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.63 - 1.79 (m, 3 H) 2.19 - 2.32 (m, 2 H) 2.47 - 2.70 (m, 4 H) 2.75 - 2.87 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.80 - 4.95 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H) 9.26 - 9.31 (m, 1 H).

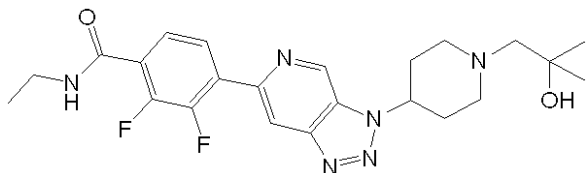
MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 7 0 - 8

N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } ベンズアミド

## 【 0 7 6 6 】

## 【化 4 4 2】



参考例 3 2 - B で得られた化合物 ( 4 0 m g ) を用いて参考例 3 5 - H ( 1 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 0 m g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.24 (s, 6 H) 1.30 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 2.16 - 2.33 (m, 2 H) 2.40 - 2.76 (m, 6 H) 3.14 - 3.30 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.79 - 4.97 (m, 1 H) 7.97 (d,  $J=4.8$  Hz, 2 H) 8.47 - 8.55 (m, 1 H) 9.23 - 9.34 (m, 1 H).

10

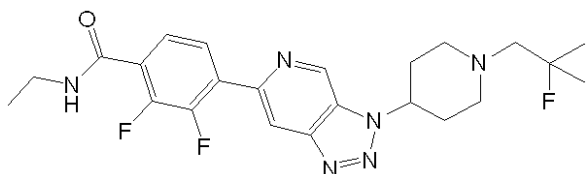
MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H] $^+$ .

## 実施例 7 0 - 9

N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } ベンズアミド

## 【 0 7 6 7 】

## 【化 4 4 3】



20

実施例 7 0 - 8 で得られた化合物 ( 2 0 m g ) を用いて参考例 3 5 - H ( 2 ) と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 6 m g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) ppm 1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 1.52 - 1.64 (m, 6 H) 2.56 - 2.90 (m, 4 H) 3.39 - 3.73 (m, 6 H) 3.79 - 4.08 (m, 2 H) 5.42 - 5.53 (m, 1 H) 7.58 (t,  $J=6.8$  Hz, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 461[M+H] $^+$ .

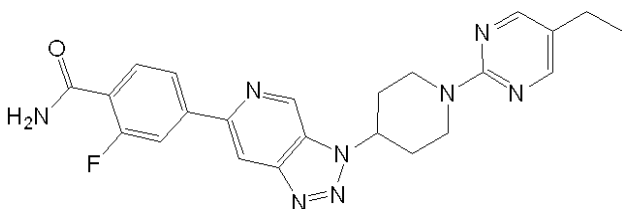
30

## 実施例 7 1 - 1

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロベンズアミド

## 【 0 7 6 8 】

## 【化 4 4 4】



40

参考例 3 3 - A で得られた化合物 ( 8 0 m g ) と 2 8 % アンモニア水 ( 1 6 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 6 9 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.24 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.29 - 2.59 (m, 6 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 4.97 - 5.08 (m, 2 H) 5.09 - 5.24 (m, 1 H) 5.75 - 5.86 (m, 1 H) 6.69 - 6.82 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.22 - 8.31 (m, 3 H) 8.39 - 8.43 (m, 1 H) 9.22 - 9.26 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H] $^+$ .

50

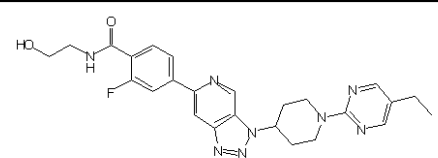
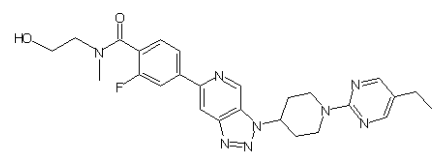
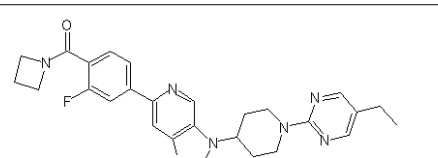
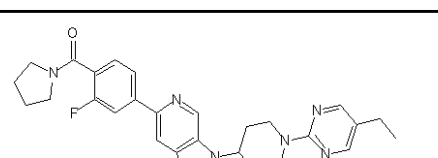
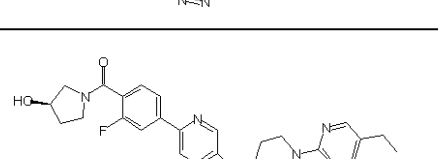
MS ESI/APCI Dual nega: 481[M+Cl]<sup>-</sup>.

【 0 7 6 9 】

以下の実施例 71-2 ~ 71-9 も参考例 33-A で得られた化合物と対応するアミンを用いて実施例 5-1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 51-1 ~ 51-2 に示す。

【 0 7 7 0 】

【 表 5 1 - 1 】

実施例	構造	
71-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.26 - 2.60 (m, 7 H) 3.15 - 3.32 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.89 (q, J=5.1 Hz, 2 H) 4.93 - 5.25 (m, 3 H) 7.16 - 7.31 (m, 1 H) 7.86 - 8.01 (m, 2 H) 8.15 - 8.31 (m, 3 H) 8.41 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> .
71-3		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.33 - 2.39 (m, 2 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.83 - 2.88 (m, 1 H) 3.04 - 3.27 (m, 5 H) 3.43 - 3.98 (m, 4 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.34 - 8.38 (m, 1 H) 9.21 - 9.25 (m, 1 H). MS ESI posi: 505[M+H] <sup>+</sup> .
71-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 2.32 - 2.39 (m, 4 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.16 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.98 - 5.06 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.67 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
71-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.89 - 1.96 (m, 2 H) 1.96 - 2.03 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.18 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.35 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
71-6		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.71 - 1.87 (m, 1 H) 1.95 - 2.21 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.33 - 3.89 (m, 4 H) 4.47 - 4.66 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 7.57 (q, J=7.7 Hz, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.35 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .

10

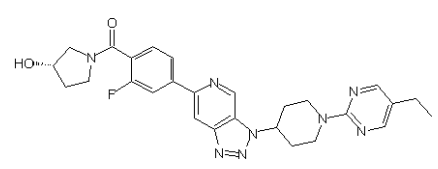
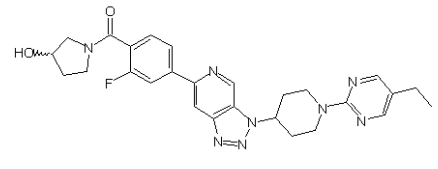
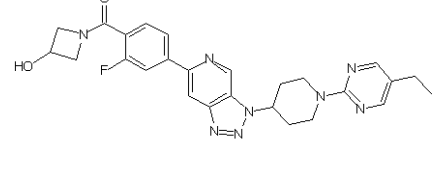
20

30

【 0 7 7 1 】



【表 5 1 - 2】

実施例	構造	
71-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.71 - 1.87 (m, 1 H) 1.95 - 2.21 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.33 - 3.89 (m, 4 H) 4.47 - 4.66 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 7.57 (q, J=7.7 Hz, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.35 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .
71-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.15 - 1.33 (m, 3 H) 1.72 (dd, J=19.4, 3.3 Hz, 1 H) 1.94 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 - 2.57 (m, 6 H) 3.16 - 3.30 (m, 2 H) 3.32 - 3.94 (m, 4 H) 4.46 - 4.68 (m, 1 H) 4.94 - 5.22 (m, 3 H) 7.57 (ddd, J=8.2, 7.0, 4.1 Hz, 1 H) 7.82 - 7.93 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.31 - 8.40 (m, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 551[M+Cl] <sup>-</sup> .
71-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.31 - 2.38 (m, 3 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.05 - 4.11 (m, 2 H) 4.31 - 4.37 (m, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 4.72 - 4.80 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.68 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.36 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .

10

## 【 0 7 7 2 】

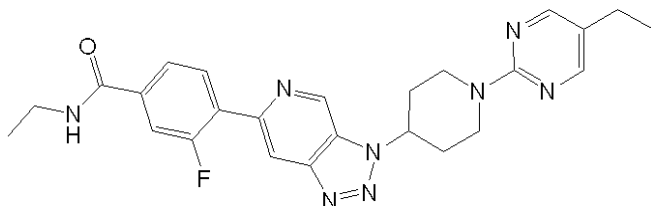
20

## 実施例 7 2 - 1

N - エチル - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 3 - フルオロベンズアミド

## 【 0 7 7 3 】

## 【 化 4 4 5 】



30

参考例 3 3 - B で得られた化合物 ( 5 0 m g ) と 7 0 % エチルアミン水溶液 ( 1 0 . 8 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 6 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.49 - 3.58 (m, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 6.08 - 6.15 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 8.12 - 8.18 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H).

40

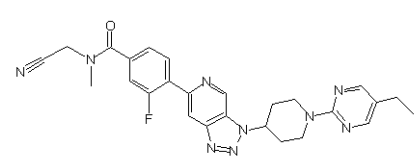
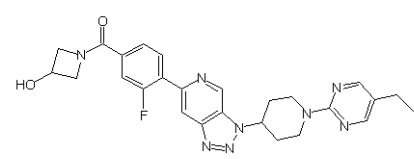
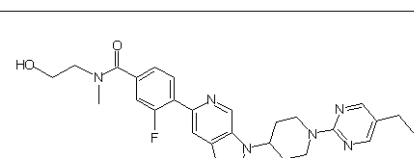
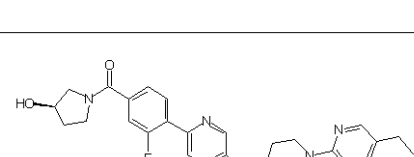
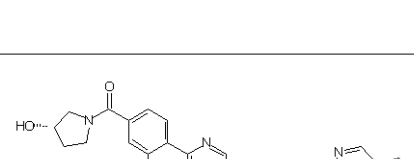
MS ESI posi: 475[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 7 7 4 】

以下の実施例 7 2 - 2 ~ 7 2 - 6 も、参考例 3 3 - B で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 5 2 - 1 に示す。

## 【 0 7 7 5 】

【表 5 2 - 1】

実施例	構造	
72-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.30 - 2.37 (m, 2 H) 2.47 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 4.81 - 4.86 (m, 2 H) 5.43 - 5.51 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 8.09 - 8.14 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.45 - 8.48 (m, 1 H) 9.65 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 500[M+H] $^+$ .
72-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ ppm 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.13 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 - 2.36 (m, 2 H) 2.47 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 4.26 - 4.32 (m, 1 H) 4.50 - 4.58 (m, 2 H) 4.81 - 4.87 (m, 2 H) 5.43 - 5.50 (m, 1 H) 5.77 - 5.81 (m, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 8.07 - 8.11 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 9.65 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 503[M+H] $^+$ .
72-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-d}$ ) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 3.09 - 3.19 (m, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.47 - 4.01 (m, 4 H) 4.98 - 5.06 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.34 (dd, $J=11.1, 1.2$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.45 - 8.52 (m, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI posi: 505[M+H] $^+$ .
72-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-d}$ ) $\delta$ ppm 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 1.98 - 2.19 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.46 - 3.90 (m, 4 H) 4.48 - 4.66 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 7.36 - 7.51 (m, 2 H) 8.11 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] $^+$ .
72-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{CHLOROFORM-d}$ ) $\delta$ ppm 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 1.98 - 2.19 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.46 - 3.90 (m, 4 H) 4.48 - 4.66 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 7.36 - 7.51 (m, 2 H) 8.11 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] $^+$ .

10

20

30

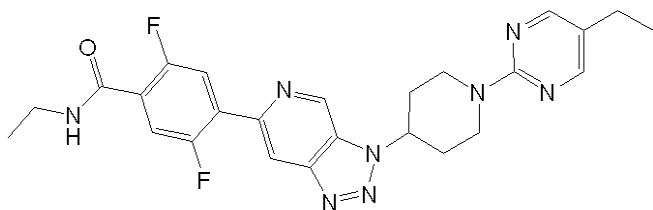
【 0 7 7 6 】

実施例 7 3 - 1

N - エチル - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロベンズアミド

【 0 7 7 7 】

【 化 4 4 6 】



40

参考例 3 3 - C で得られた化合物 ( 5 0 m g ) と 7 0 % エチルアミン水溶液 ( 1 0 . 4 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 3 0 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) ppm 1.23 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.29 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (d,  $J=7.2$  Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 4.99 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 6.75 - 6.84 (m, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.60 (s, 1 H) 9.22 - 9.25 (m

50

, 1 H).

MS ESI posi: 493[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 7 7 8 】

以下の実施例 73 - 2 ~ 73 - 5 も、参考例 33 - C で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 53 - 1 に示す。

【 0 7 7 9 】

【 表 5 3 - 1 】

実施例	構造	
73-2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.98 - 2.20 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.89 (m, 4 H) 4.49 - 4.66 (m, 1 H) 4.99 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.54 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .
73-3		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.77 - 1.87 (m, 1 H) 1.98 - 2.20 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.89 (m, 4 H) 4.49 - 4.66 (m, 1 H) 4.99 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.54 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> .
73-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.62 - 2.67 (m, 1 H) 3.05 - 3.20 (m, 3 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.44 - 3.98 (m, 4 H) 4.98 - 5.06 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.88 - 7.97 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.52 - 8.57 (m, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 523[M+H] <sup>+</sup> .
73-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.31 - 2.38 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.05 - 4.11 (m, 2 H) 4.33 - 4.38 (m, 1 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 4.73 - 4.80 (m, 1 H) 4.99 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

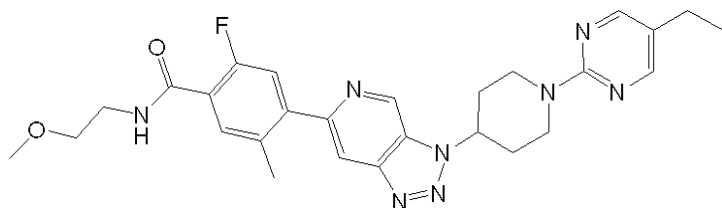
【 0 7 8 0 】

実施例 74 - 1

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロ - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチルベンズアミド

【 0 7 8 1 】

【 化 4 4 7 】



40

参考例 33 - D で得られた化合物 ( 15 mg ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 325 ml ) 溶液へ、0 にて 2 - メトキシエチルアミン ( 3 . 67 mg ) 、 トリエチルアミン ( 9 . 88 mg ) 、 48 % プロピルホスホニックアンハイドライド・N , N - ジメチルホルムアミド溶液 ( 32 . 3 mg ) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応系を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 1

50

)に通し、濃縮して得られた残渣を分取HPLCにて精製し、表題化合物(6mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 2.30 - 2.54 (m, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.55 - 3.61 (m, 2 H) 3.68 - 3.74 (m, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.99 - 8.08 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 9.20 - 9.25 (m, 1 H).

MS ESI posi: 519[M+H]<sup>+</sup>.

【0782】

以下の実施例74-2~74-15も、参考例33-Dで得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例5-1または実施例74-1に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表54-1~54-3に示す。

【0783】

【表54-1】

実施例	構造	
74-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.34 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 4.99 - 5.07 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 5.75 - 5.84 (m, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H) 8.06 - 8.10 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 461[M+H] <sup>+</sup> .
74-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.17 - 1.33 (m, 6 H) 2.31 - 2.58 (m, 9 H) 3.16 - 3.31 (m, 2 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 4.99 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 6.70 - 6.84 (m, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .
74-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.30 - 2.48 (m, 9 H) 2.49 - 2.57 (m, 2 H) 3.16 - 3.31 (m, 2 H) 4.09 - 4.30 (m, 4 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.23 (m, 1 H) 7.22 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
74-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.33 - 2.40 (m, 5 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.29 - 3.43 (m, 3 H) 3.44 - 3.79 (m, 4 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 8.02 - 8.05 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 - 9.24 (m, 1 H). MS ESI posi: 533[M+H] <sup>+</sup> , 555[M+Na] <sup>+</sup> .
74-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 2.30 - 2.62 (m, 10 H) 3.16 - 3.32 (m, 2 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 2 H) 4.97 - 5.08 (m, 2 H) 5.09 - 5.26 (m, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 2 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H). MS ESI posi: 505[M+H] <sup>+</sup> .

【0784】

10

20

30

【表 5 4 - 2】

実施例	構造	
74-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.31 - 2.40 (m, 5 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.86 - 2.94 (m, 1 H) 3.03 - 3.20 (m, 3 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.44 - 3.98 (m, 4 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI posi: 519[M+H] <sup>+</sup> , 541[M+Na] <sup>+</sup> .
74-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.13 - 2.21 (m, 2 H) 2.30 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.47 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 3.85 - 3.89 (m, 2 H) 4.81 - 4.87 (m, 2 H) 5.43 - 5.50 (m, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.70 - 7.73 (m, 1 H) 8.28 - 8.30 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.34 - 8.38 (m, 1 H) 9.60 - 9.62 (m, 1 H). MS ESI posi: 518[M+H] <sup>+</sup> , 540[M+Na] <sup>+</sup> .
74-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.33 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.38 - 3.43 (m, 2 H) 4.00 - 4.07 (m, 2 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 7.29 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 1 H) 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 567[M+H] <sup>+</sup> , 589[M+Na] <sup>+</sup> .
74-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.32 (s, 6 H) 2.32 - 2.41 (m, 5 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.54 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.29 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 8.03 - 8.08 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI posi: 533[M+H] <sup>+</sup> .
74-11		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.33 - 2.41 (m, 5 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.90 - 3.97 (m, 2 H) 3.97 - 4.03 (m, 2 H) 4.21 - 4.27 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 7.29 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI posi: 535[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 569[M+Cl] <sup>-</sup> .
74-12		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.34 - 2.41 (m, 5 H) 2.42 - 2.49 (m, 3 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 3.17 - 3.21 (m, 1 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.29 - 3.36 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 3 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.31 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 579[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 613[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 7 8 5 】

【表 5 4 - 3】

実施例	構造	
74-13		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.67 - 1.86 (m, 1 H) 1.96 - 2.18 (m, 2 H) 2.29 - 2.61 (m, 9 H) 3.15 - 3.90 (m, 6 H) 4.43 - 4.70 (m, 1 H) 4.94 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI posi: 531[M+H] <sup>+</sup> .
74-14		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 - 2.40 (m, 5 H) 2.41 - 2.56 (m, 5 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 4.03 - 4.09 (m, 2 H) 4.29 - 4.36 (m, 1 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 4.71 - 4.78 (m, 1 H) 4.98 - 5.07 (m, 2 H) 5.13 - 5.21 (m, 1 H) 7.23 (d, J=10.3 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI posi: 517[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 551[M+Cl] <sup>-</sup> .
74-15		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 - 2.40 (m, 5 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.42 - 3.48 (m, 2 H) 3.52 - 3.58 (m, 2 H) 3.65 - 3.73 (m, 2 H) 3.75 - 3.89 (m, 2 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.22 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 577[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

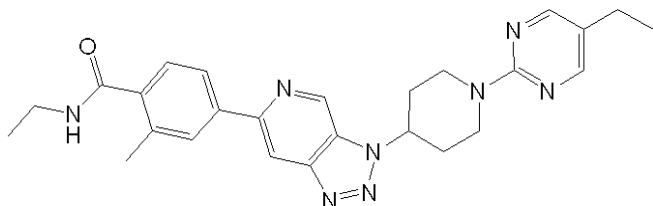
【 0 7 8 6】

実施例 7 5 - 1

N - エチル - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - メチルベンズアミド

【 0 7 8 7】

【化 4 4 8】



30

参考例 3 3 - E で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) と 7 0 % エタノールアミン水溶液 ( 1 7 . 4 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 4 . 8 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.18 - 1.34 (m, 6 H) 2.27 - 2.58 (m, 9 H) 3.15 - 3.30 (m, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 5.07 - 5.23 (m, 1 H) 5.79 - 5.89 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.30 - 8.34 (m, 1 H) 9.18 - 9.24 (m, 1 H).

MS ESI posi: 471[M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 7 8 8】

以下の実施例 7 5 - 2 ~ 7 5 - 6 0 も、参考例 3 3 - E ~ 3 3 - T で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 5 5 - 1 ~ 5 5 - 9 に示す。

【 0 7 8 9】

【表 5 5 - 1】

実施例	構造	
75-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.30 - 2.63 (m, 10 H) 3.15 - 3.30 (m, 2 H) 3.81 - 3.89 (m, 2 H) 3.87 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 4.95 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.22 (m, 1 H) 6.34 - 6.43 (m, 1 H) 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.32 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
75-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.26 - 2.58 (m, 11 H) 3.15 - 3.31 (m, 2 H) 3.98 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.22 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.33 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.21 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 483[M+H] <sup>+</sup> .
75-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.76 - 1.89 (m, 1 H) 1.93 - 2.22 (m, 2 H) 2.29 - 2.59 (m, 9 H) 3.14 - 3.54 (m, 4 H) 3.72 - 3.91 (m, 2 H) 4.41 - 4.68 (m, 1 H) 4.95 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 7.81 - 7.97 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.33 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.21 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 513[M+H] <sup>+</sup> .
75-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 4.97 - 5.04 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 1 H) 7.80 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.85 - 7.91 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.34 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
75-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.33 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.95 - 3.01 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.65 - 3.71 (m, 2 H) 3.84 - 3.89 (m, 2 H) 4.11 (s, 3 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 1 H) 7.82 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.31 - 8.37 (m, 2 H) 8.41 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
75-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 4 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.03 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.97 - 5.05 (m, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 1 H) 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.70 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.35 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.21 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 499[M+H] <sup>+</sup> .
75-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.64 - 1.82 (m, 1 H) 1.92 - 2.19 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.26 (m, 2 H) 3.27 - 3.86 (m, 4 H) 3.97 (s, 3 H) 4.43 - 4.63 (m, 1 H) 4.97 - 5.04 (m, 2 H) 5.11 - 5.19 (m, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

【 0 7 9 0 】

【表 5 5 - 2】

実施例	構造	
75-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.17 - 1.34 (m, 6 H) 2.28 - 2.58 (m, 6 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 3.50 - 3.62 (m, 2 H) 4.96 - 5.07 (m, 2 H) 5.09 - 5.23 (m, 1 H) 6.29 (br. s., 1 H) 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.36 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 491[M+H] <sup>+</sup> .
75-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.28 - 2.59 (m, 6 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.96 - 5.08 (m, 2 H) 5.09 - 5.22 (m, 1 H) 6.77 - 6.87 (m, 1 H) 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.36 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 507[M+H] <sup>+</sup> .
75-11		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 2.29 - 2.59 (m, 6 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 4.03 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.26 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.95 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.24 (m, 1 H) 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
75-12		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.92 - 2.22 (m, 2 H) 2.28 - 2.59 (m, 6 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 3.31 - 3.62 (m, 2 H) 3.74 - 3.92 (m, 2 H) 4.45 - 4.67 (m, 1 H) 4.96 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 1 H) 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 1 H) 8.14 - 8.19 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.33 - 8.37 (m, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 533[M+H] <sup>+</sup> .
75-13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.18 - 1.33 (m, 6 H) 2.30 - 2.58 (m, 6 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 4.96 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.24 (m, 1 H) 5.76 - 5.86 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.20 - 8.29 (m, 3 H) 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 525[M+H] <sup>+</sup> , 547[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 523[M-H] <sup>-</sup> , 559[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.16 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 2.30 - 2.59 (m, 6 H) 3.22 - 3.25 (m, 2 H) 3.62 - 3.71 (m, 2 H) 3.83 - 3.91 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.08 - 5.25 (m, 1 H) 6.28 - 6.36 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.21 - 8.30 (m, 3 H) 8.39 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 541[M+H] <sup>+</sup> , 563[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 539[M-H] <sup>-</sup> , 575[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-15		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.26 - 2.58 (m, 6 H) 3.16 - 3.30 (m, 2 H) 3.94 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 5.00 - 5.04 (m, 2 H) 5.09 - 5.26 (m, 1 H) 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.20 - 8.30 (m, 3 H) 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 537[M+H] <sup>+</sup> , 559[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 571[M+Cl] <sup>-</sup> .

【 0 7 9 1 】

10

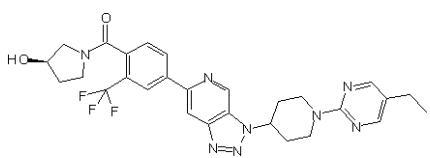
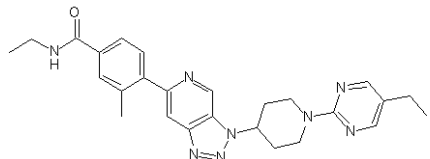
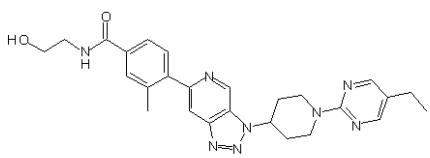
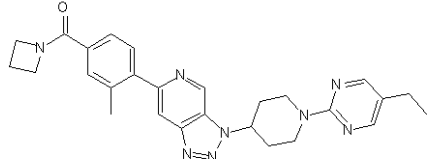
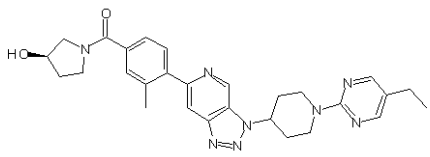
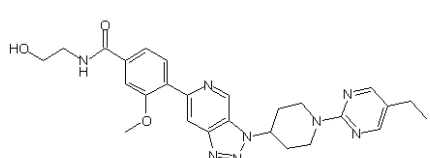
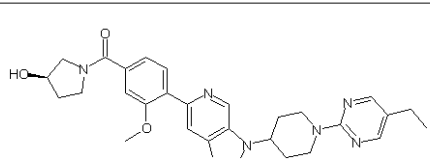
20

30

40



【表 5 5 - 3】

実施例	構造	
75-16		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 1.92 - 2.22 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 6 H) 3.12 - 3.55 (m, 4 H) 3.70 - 3.93 (m, 2 H) 4.40 - 4.89 (m, 1 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.08 - 5.24 (m, 1 H) 7.53 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 1 H) 8.18 - 8.31 (m, 3 H) 8.40 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 567[M+H] <sup>+</sup> , 589[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 601[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-17		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 5 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.50 - 3.58 (m, 2 H) 4.99 - 5.05 (m, 2 H) 5.12 - 5.20 (m, 1 H) 6.11 - 6.18 (m, 1 H) 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.65 - 7.68 (m, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 471[M+H] <sup>+</sup> .
75-18		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.50 (m, 5 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 2 H) 3.84 - 3.89 (m, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 6.67 - 6.74 (m, 1 H) 7.52 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
75-19		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 - 2.41 (m, 7 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 4.99 - 5.05 (m, 2 H) 5.13 - 5.19 (m, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 8.04 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 483[M+H] <sup>+</sup> .
75-20		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.71 - 1.83 (m, 1 H) 1.94 - 2.19 (m, 2 H) 2.33 - 2.41 (m, 5 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.46 - 3.91 (m, 4 H) 4.46 - 4.65 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 3 H) 8.03 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 513[M+H] <sup>+</sup> .
75-21		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.31 - 2.37 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.65 - 3.71 (m, 2 H) 3.86 - 3.90 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 4.97 - 5.04 (m, 2 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 6.70 - 6.75 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.60 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.59 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
75-22		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.96 - 2.20 (m, 2 H) 2.29 - 2.38 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.48 - 2.56 (m, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.48 - 3.90 (m, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 4.46 - 4.67 (m, 1 H) 4.96 - 5.05 (m, 2 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 2 H) 7.88 - 7.94 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

【 0 7 9 2 】

【表 5 5 - 4】

実施例	構造	
75-23		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.31 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.66 - 3.73 (m, 2 H) 3.86 - 3.93 (m, 2 H) 4.98 - 5.07 (m, 2 H) 5.14 - 5.22 (m, 1 H) 6.79 - 6.88 (m, 1 H) 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.11 - 8.16 (m, 1 H) 8.22 - 8.28 (m, 3 H) 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.32 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 498[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 532[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-24		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 1.99 - 2.22 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.45 - 3.93 (m, 4 H) 4.51 - 4.69 (m, 1 H) 4.99 - 5.07 (m, 2 H) 5.14 - 5.22 (m, 1 H) 7.86 - 7.94 (m, 2 H) 7.97 - 8.05 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 524[M+H] <sup>+</sup> .
75-25		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.35 (m, 6 H) 2.30 - 2.58 (m, 6 H) 3.16 - 3.31 (m, 2 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 2 H) 5.09 - 5.24 (m, 1 H) 6.16 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.81 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.32 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 491[M+H] <sup>+</sup> .
75-26		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.30 - 2.59 (m, 6 H) 3.17 - 3.32 (m, 2 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 3.84 - 3.92 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.09 - 5.24 (m, 1 H) 6.65 - 6.75 (m, 1 H) 7.68 - 7.82 (m, 2 H) 7.97 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.25 (s, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 507[M+H] <sup>+</sup> .
75-27		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.29 - 2.60 (m, 8 H) 3.15 - 3.32 (m, 2 H) 4.18 - 4.44 (m, 4 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 2 H) 7.81 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.32 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
75-28		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.92 (dd, J=9.6, 3.9 Hz, 1 H) 2.03 (br. s., 2 H) 2.31 - 2.59 (m, 6 H) 3.16 - 3.31 (m, 2 H) 3.43 - 3.94 (m, 4 H) 4.46 - 4.69 (m, 1 H) 4.96 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.23 (m, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.65 - 7.75 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 533[M+H] <sup>+</sup> .
75-29		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.18 - 1.37 (m, 6 H) 2.31 - 2.62 (m, 6 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 4.96 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 6.19 (br. s., 1 H) 7.63 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.99 - 8.13 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 525[M+H] <sup>+</sup> , 547[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 523[M-H] <sup>-</sup> , 559[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 7 9 3 】

【表 5 5 - 5】

実施例	構造	
75-30		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.30 - 2.58 (m, 6 H) 2.60 - 2.76 (m, 1 H) 3.16 - 3.31 (m, 2 H) 3.69 (q, J=5.3 Hz, 2 H) 3.84 - 3.92 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 6.91 (t, J=5.3 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.24 (s, 3 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 541[M+H] <sup>+</sup> .
75-31		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.17 - 1.28 (m, 3 H) 2.31 - 2.57 (m, 8 H) 3.14 - 3.32 (m, 2 H) 4.21 - 4.45 (m, 4 H) 4.95 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 7.59 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 537[M+H] <sup>+</sup> .
75-32		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.27 (m, 3 H) 1.96 - 2.26 (m, 3 H) 2.32 - 2.59 (m, 6 H) 3.18 - 3.32 (m, 2 H) 3.42 - 3.95 (m, 4 H) 4.47 - 4.89 (m, 1 H) 4.97 - 5.08 (m, 2 H) 5.03 (d, J=14.0 Hz, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 1 H) 8.00 (d, J=11.5 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 567[M+H] <sup>+</sup> .
75-33		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.35 (m, 6 H) 2.29 - 2.59 (m, 6 H) 3.16 - 3.31 (m, 2 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 4.95 - 5.09 (m, 2 H) 5.11 - 5.25 (m, 1 H) 6.80 - 6.74 (m, 1 H) 7.93 - 7.98 (m, 2 H) 8.25 (s, 2 H) 8.51 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 493[M+H] <sup>+</sup> , 515[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 491[M-H] <sup>-</sup> , 527[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-34		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.27 - 2.58 (m, 6 H) 3.24 (t, J=11.0 Hz, 2 H) 3.87 - 3.75 (m, 2 H) 3.86 - 3.93 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 1 H) 7.97 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 509[M+H] <sup>+</sup> , 531[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 507[M-H] <sup>-</sup> , 543[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-35		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.29 - 2.59 (m, 8 H) 3.14 - 3.31 (m, 2 H) 4.13 - 4.31 (m, 4 H) 4.93 - 5.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.22 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 505[M+H] <sup>+</sup> , 527[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 539[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-36		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.61 - 1.75 (m, 1 H) 1.96 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 - 2.59 (m, 6 H) 3.15 - 3.30 (m, 2 H) 3.32 - 3.96 (m, 4 H) 4.45 - 4.72 (m, 1 H) 4.96 - 5.09 (m, 2 H) 5.12 - 5.23 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> , 557[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 569[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 7 9 4 】

【表 5 5 - 6】

実施例	構造	
75-37		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.17 - 1.32 (m, 6 H) 2.28 - 2.58 (m, 12 H) 3.15 - 3.32 (m, 2 H) 3.44 - 3.58 (m, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 2 H) 5.09 - 5.22 (m, 1 H) 5.68 - 5.82 (m, 1 H) 7.32 (s, 2 H) 8.01 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 485[M+H] <sup>+</sup> .
75-38		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.30 - 2.58 (m, 12 H) 2.61 (t, J=5.2 Hz, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 2 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.86 (q, J=5.2 Hz, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 1 H) 6.25 - 6.38 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 8.01 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
75-39		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.25 - 2.58 (m, 14 H) 3.15 - 3.31 (m, 2 H) 3.98 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 4.24 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.96 - 5.07 (m, 3 H) 5.09 - 5.26 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 8.01 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.21 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 497[M+H] <sup>+</sup> .
75-40		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.16 - 1.24 (m, 3 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 1.93 - 2.19 (m, 2 H) 2.28 - 2.58 (m, 12 H) 3.14 - 3.55 (m, 4 H) 3.73 - 4.15 (m, 2 H) 4.43 - 4.68 (m, 1 H) 4.95 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 7.18 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 8.01 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 527[M+H] <sup>+</sup> .
75-41		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.15 - 1.35 (m, 6 H) 2.08 (s, 6 H) 2.32 - 2.58 (m, 6 H) 3.17 - 3.32 (m, 2 H) 3.47 - 3.59 (m, 2 H) 4.97 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 6.07 - 6.16 (m, 1 H) 7.54 (s, 2 H) 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 485[M+H] <sup>+</sup> .
75-42		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.08 (s, 6 H) 2.32 - 2.57 (m, 6 H) 2.64 (t, J=5.0 Hz, 1 H) 3.13 - 3.32 (m, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 1 H) 3.87 (q, J=5.0 Hz, 1 H) 4.95 - 5.09 (m, 1 H) 5.11 - 5.26 (m, 1 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 7.57 (s, 2 H) 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 9 5 】

【表 5 5 - 7】

実施例	構造	
75-43		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6, 3 H) 2.06 (s, 6 H) 2.27 - 2.58 (m, 8 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 4.19 - 4.39 (m, 4 H) 4.97 - 5.09 (m, 2 H) 5.11 - 5.24 (m, 1 H) 7.40 (s, 2 H) 7.86 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.26 (d, J=1.4 Hz, 1 H). MS ESI posi: 497[M+H] <sup>+</sup> .
75-44		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.88 - 2.20 (m, 9 H) 2.31 - 2.59 (m, 6 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 3.44 - 3.91 (m, 4 H) 4.41 - 4.68 (m, 1 H) 4.93 - 5.08 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.26 (s, 1 H). MS ESI posi: 527[M+H] <sup>+</sup> .
75-45		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.30 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 8 H) 2.51 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 3.52 - 3.59 (m, 2 H) 4.95 - 5.02 (m, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 1 H) 5.66 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 7.69 (s, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.29 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.18 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 485[M+H] <sup>+</sup> .
75-46		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.27 - 2.60 (m, 12 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 3.61 - 3.72 (m, 2 H) 3.82 - 3.95 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 5.07 - 5.20 (m, 1 H) 6.19 - 6.29 (m, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.19 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
75-47		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.27 - 2.58 (m, 14 H) 3.14 - 3.32 (m, 2 H) 3.81 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.27 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 2 H) 5.07 - 5.19 (m, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 8.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.19 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 497[M+H] <sup>+</sup> .
75-48		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.61 - 1.71 (m, 1 H) 1.91 - 2.18 (m, 2 H) 2.31 - 2.36 (m, 5 H) 2.37 - 2.46 (m, 5 H) 2.51 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.01 - 3.39 (m, 4 H) 3.71 - 3.90 (m, 2 H) 4.39 - 4.67 (m, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 2 H) 5.08 - 5.16 (m, 1 H) 7.67 - 7.75 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.29 (dd, J=2.1, 1.2 Hz, 1 H) 9.19 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 527[M+H] <sup>+</sup> .
75-49		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 - 1.33 (m, 6 H) 2.30 - 2.59 (m, 9 H) 3.15 - 3.32 (m, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 4.94 - 5.08 (m, 2 H) 5.09 - 5.22 (m, 1 H) 5.73 - 5.83 (m, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 7 9 6 】

【表 5 5 - 8】

実施例	構造	
75-50		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.21 - 2.61 (m, 10 H) 3.15 - 3.30 (m, 2 H) 3.59 - 3.71 (m, 2 H) 3.88 (q, J=5.1 Hz, 2 H) 4.96 - 5.06 (m, 2 H) 5.09 - 5.22 (m, 1 H) 6.25 - 6.38 (m, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 505[M+H] <sup>+</sup> .
75-51		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 2.28 - 2.70 (m, 11 H) 2.86 (s, 3 H) 3.53 - 3.74 (m, 2 H) 3.94 - 4.07 (m, 2 H) 4.18 - 4.31 (m, 2 H) 4.82 - 4.99 (m, 2 H) 5.12 - 5.30 (m, 1 H) 7.05 - 7.17 (m, 1 H) 7.91 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.44 - 8.49 (m, 1 H) 8.54 (s, 2 H) 9.25 - 9.33 (m, 1 H). MS ESI posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
75-52		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 1 H) 1.95 - 2.21 (m, 2 H) 2.29 - 2.60 (m, 9 H) 3.16 - 3.54 (m, 4 H) 3.73 - 3.90 (m, 2 H) 4.44 - 4.68 (m, 1 H) 4.95 - 5.07 (m, 2 H) 5.09 - 5.23 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=10.8, 6.1 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.45 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI posi: 531[M+H] <sup>+</sup> .
75-53		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.17 - 1.35 (m, 6 H) 2.31 (d, J=3.0 Hz, 3 H) 2.34 - 2.59 (m, 6 H) 3.18 - 3.31 (m, 2 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 4.96 - 5.09 (m, 2 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 6.71 - 6.86 (m, 1 H) 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.94 - 8.08 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> , 511[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 523[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-54		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.32 (d, J=3.0 Hz, 3 H) 2.35 - 2.57 (m, 7 H) 3.17 - 3.29 (m, 2 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 - 3.92 (m, 2 H) 4.98 - 5.07 (m, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.97 - 8.09 (m, 2 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 505[M+H] <sup>+</sup> , 527[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 503[M-H] <sup>-</sup> , 539[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-55		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.29 (d, J=2.8 Hz, 3 H) 2.32 - 2.58 (m, 8 H) 3.19 - 3.32 (m, 2 H) 4.14 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 4.96 - 5.08 (m, 2 H) 5.11 - 5.27 (m, 1 H) 5.16 (d, J=4.7 Hz, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 501[M+H] <sup>+</sup> , 523[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 535[M+Cl] <sup>-</sup> .
75-56		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.23 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.96 - 2.22 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 - 2.58 (m, 6 H) 3.15 - 3.91 (m, 6 H) 4.46 - 4.69 (m, 1 H) 4.95 - 5.09 (m, 2 H) 5.10 - 5.25 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 531[M+H] <sup>+</sup> , 553[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 565[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【 0 7 9 7 】



【 0 8 0 1 】

【 表 5 6 - 1 】

実施例	構造	
76-2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 4.33 - 4.50 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 5.82 - 5.88 (m, 1 H) 6.80 - 6.87 (m, 1 H) 7.95 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+H] <sup>+</sup> .
76-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.74 (dd, J=18.2, 3.7 Hz, 1 H) 1.99 - 2.22 (m, 2 H) 2.22 - 2.49 (m, 4 H) 3.07 - 3.21 (m, 2 H) 3.33 - 3.91 (m, 4 H) 4.36 - 4.69 (m, 3 H) 4.91 - 5.14 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 8.48 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 515[M+H] <sup>+</sup> .
76-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21 - 1.35 (m, 12 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 2 H) 4.27 - 4.51 (m, 3 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 6.44 - 6.51 (m, 1 H) 7.91 - 7.97 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
76-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 2.23 - 2.49 (m, 6 H) 3.04 - 3.21 (m, 2 H) 4.13 - 4.32 (m, 4 H) 4.37 - 4.51 (m, 2 H) 4.94 - 5.11 (m, 2 H) 7.37 - 7.47 (m, 1 H) 7.89 (td, J=7.5, 1.9 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 485[M+H] <sup>+</sup> .
76-6		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.89 - 2.04 (m, 4 H) 2.23 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 4.31 - 4.52 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> .
76-7		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.24 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.56 - 3.61 (m, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 4.33 - 4.50 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
76-8		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.01 - 3.49 (m, 10 H) 3.65 - 3.79 (m, 2 H) 4.29 - 4.51 (m, 2 H) 4.93 - 5.06 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 8.44 - 8.49 (m, 1 H) 9.20 - 9.25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 8 0 2 】



【表 5 6 - 2】

実施例	構造	
76-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.22 - 2.48 (m, 5 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.65 - 3.77 (m, 2 H) 3.90 (q, J=5.0 Hz, 2 H) 4.33 - 4.53 (m, 2 H) 4.93 - 5.12 (m, 2 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 7.89 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .
76-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.34 - 2.43 (m, 2 H) 3.02 - 3.22 (m, 5 H) 3.42 - 3.81 (m, 3 H) 3.91 - 3.97 (m, 2 H) 4.31 - 4.52 (m, 2 H) 4.94 - 5.07 (m, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 7.83 - 7.93 (m, 1 H) 8.44 - 8.50 (m, 1 H) 9.21 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
76-11		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.04 - 3.18 (m, 2 H) 4.22 (d, J=4.5 Hz, 2 H) 4.32 - 4.51 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 5.41 - 5.51 (m, 1 H) 5.85 - 5.95 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] <sup>+</sup> .
76-12		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 4.01 - 4.08 (m, 2 H) 4.32 - 4.50 (m, 2 H) 4.94 - 5.06 (m, 2 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 551[M+H] <sup>+</sup> .
76-13		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.29 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.24 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 5 H) 4.33 - 4.50 (m, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 4.93 - 5.07 (m, 2 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.92 - 7.98 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 498[M+H] <sup>+</sup> .
76-14		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.24 - 2.33 (m, 2 H) 2.35 - 2.49 (m, 3 H) 2.63 - 2.73 (m, 1 H) 3.04 - 3.25 (m, 4 H) 3.29 - 3.37 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 4.33 - 4.53 (m, 2 H) 4.95 - 5.08 (m, 3 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.90 - 8.03 (m, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 563[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

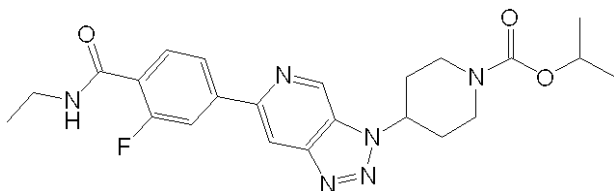
## 【 0 8 0 3 】

## 実施例 7 7 - 1

プロパン - 2 - イル 4 - { 6 - [ 4 - ( エチルカルバモイル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【 0 8 0 4 】

## 【 化 4 5 0 】



40

参考例 3 4 - B で得られた化合物 ( 8 0 . 0 m g ) と 7 0 % エタノールアミン水溶液 ( 1 8 . 1 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 6 2 . 3 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.24 - 1.34 (m, 9 H) 2.22 - 2.48 (m, 4 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 3.49 - 3.64 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 2 H) 4.93 - 5.12 (m, 2 H) 6.73 - 6.86 (m, 1 H) 7.87 - 7.98 (m, 2 H) 8.21 - 8.29 (m, 1 H) 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 455[M+H]<sup>+</sup>, 477[M+Na]<sup>+</sup>.

50

MS ESI/APCI Dual nega: 489[M+Cl]<sup>-</sup>.

## 【 0 8 0 5 】

以下の実施例 77-2 ~ 77-16 も、参考例 34-B ~ 34-E で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5-1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 57-1 ~ 57-3 に示す。

## 【 0 8 0 6 】

## 【 表 57-1 】

実施例	構造	
77-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.4 Hz, 12 H) 2.22 - 2.49 (m, 4 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 4.27 - 4.52 (m, 3 H) 4.91 - 5.11 (m, 2 H) 6.55 - 6.71 (m, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 2 H) 8.17 - 8.28 (m, 1 H) 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] <sup>+</sup> , 491[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 503[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.22 - 2.50 (m, 6 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 4.08 - 4.32 (m, 4 H) 4.34 - 4.53 (m, 2 H) 4.92 - 5.12 (m, 2 H) 7.61 - 7.72 (m, 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 2 H) 8.37 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H] <sup>+</sup> , 489[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 501[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.83 - 2.08 (m, 4 H) 2.22 - 2.51 (m, 4 H) 3.05 - 3.23 (m, 2 H) 3.39 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 4.32 - 4.52 (m, 2 H) 4.92 - 5.10 (m, 2 H) 7.56 (dd, J=8.1, 6.8 Hz, 1 H) 7.81 - 7.93 (m, 2 H) 8.36 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H] <sup>+</sup> , 503[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 515[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 - 1.36 (m, 9 H) 2.23 - 2.48 (m, 4 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 3.47 - 3.61 (m, 2 H) 4.32 - 4.54 (m, 2 H) 4.92 - 5.10 (m, 2 H) 6.12 - 6.23 (m, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 8.16 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 455[M+H] <sup>+</sup> , 477[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 453[M-H] <sup>-</sup> , 489[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.7 Hz, 12 H) 2.22 - 2.48 (m, 4 H) 3.07 - 3.21 (m, 2 H) 4.23 - 4.53 (m, 3 H) 4.93 - 5.11 (m, 2 H) 5.98 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 2 H) 8.16 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] <sup>+</sup> , 491[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 467[M-H] <sup>-</sup> , 503[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

## 【 0 8 0 7 】

【表 57 - 2】

実施例	構造	
77-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.22 - 2.51 (m, 6 H) 3.03 - 3.21 (m, 2 H) 4.19 - 4.54 (m, 6 H) 4.92 - 5.11 (m, 2 H) 7.44 - 7.60 (m, 2 H) 8.12 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H] <sup>+</sup> , 489[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 501[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.84 - 2.09 (m, 4 H) 2.23 - 2.51 (m, 4 H) 3.01 - 3.25 (m, 2 H) 3.50 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 4.35 - 4.56 (m, 2 H) 4.91 - 5.11 (m, 2 H) 7.34 - 7.51 (m, 2 H) 8.11 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+H] <sup>+</sup> , 503[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 515[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.24 - 1.37 (m, 9 H) 2.23 - 2.49 (m, 4 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.48 - 3.63 (m, 2 H) 4.35 - 4.50 (m, 2 H) 4.93 - 5.12 (m, 2 H) 6.83 (br. s., 1 H) 7.89 - 8.06 (m, 2 H) 8.61 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> , 495[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 507[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-10		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.1 Hz, 12 H) 2.23 - 2.48 (m, 4 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 4.25 - 4.53 (m, 3 H) 4.93 - 5.12 (m, 2 H) 6.57 - 6.71 (m, 1 H) 7.89 - 8.05 (m, 2 H) 8.61 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> , 509[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 521[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-11		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.22 - 2.50 (m, 6 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 4.13 - 4.30 (m, 4 H) 4.35 - 4.51 (m, 2 H) 4.93 - 5.12 (m, 2 H) 7.41 (dd, J=10.5, 5.4 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=10.5, 5.4 Hz, 1 H) 8.50 - 8.60 (m, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] <sup>+</sup> , 507[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 519[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-12		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.85 - 2.09 (m, 4 H) 2.22 - 2.48 (m, 4 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 3.41 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.32 - 4.53 (m, 2 H) 4.92 - 5.12 (m, 2 H) 7.22 - 7.36 (m, 1 H) 7.92 (dd, J=10.1, 6.1 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> , 521[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 533[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-13		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.22 - 1.35 (m, 9 H) 2.19 - 2.40 (m, 4 H) 2.42 (s, 3 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.44 - 3.62 (m, 2 H) 4.33 - 4.53 (m, 2 H) 4.87 - 5.12 (m, 2 H) 6.10 - 6.26 (m, 1 H) 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] <sup>+</sup> , 473[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 485[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【 0 8 0 8 】

【表 57 - 3】

実施例	構造	
77-14		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.5 Hz, 12 H) 2.24 - 2.41 (m, 4 H) 2.43 (s, 3 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 4.23 - 4.53 (m, 3 H) 4.92 - 5.12 (m, 2 H) 5.98 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 499[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-15		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.23 - 2.51 (m, 7 H) 3.04 - 3.22 (m, 2 H) 4.20 - 4.52 (m, 6 H) 4.91 - 5.10 (m, 2 H) 7.45 - 7.56 (m, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 497[M+Cl] <sup>-</sup> .
77-16		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.84 - 2.03 (m, 4 H) 2.24 - 2.50 (m, 7 H) 3.03 - 3.21 (m, 2 H) 3.49 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 4.33 - 4.52 (m, 2 H) 4.93 - 5.11 (m, 2 H) 7.40 - 7.53 (m, 3 H) 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 511[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

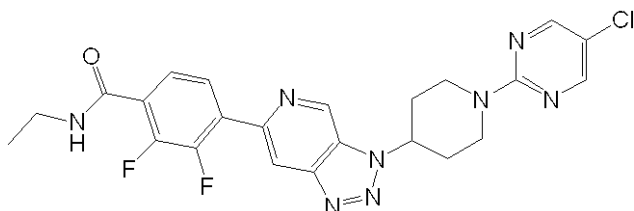
【0809】

実施例 78 - 1

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - N - エチル - 2 , 3 - ジフルオロベンズアミド

【0810】

【化 451】



30

参考例 35 - A で得られた化合物 ( 30 mg ) と 70 % エチルアミン水溶液 ( 6 . 14 mg ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 7 mg ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 4 H) 4.77 - 4.84 (m, 2 H) 5.45 - 5.54 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 3 H) 8.53 - 8.58 (m, 1 H) 9.65 - 9.68 (m, 1 H).

MS ESI posi: 499[M+H]<sup>+</sup>.

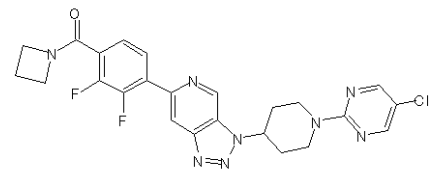
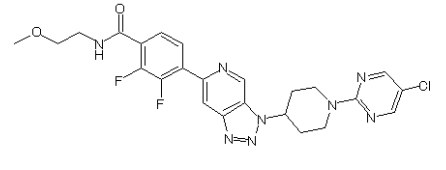
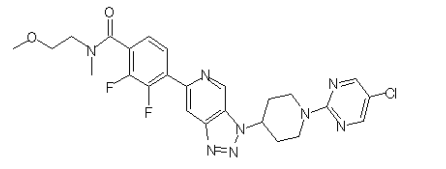
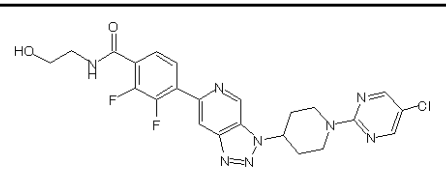
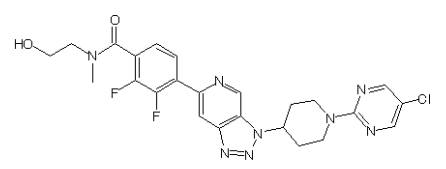
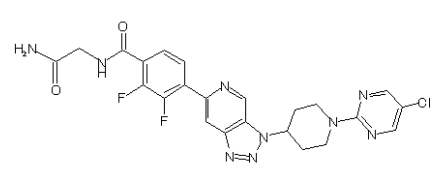
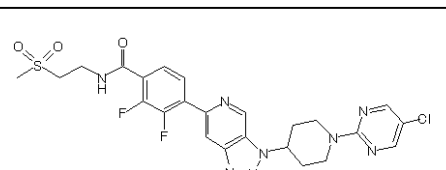
【0811】

以下の実施例 78 - 2 ~ 78 - 13 も、参考例 35 - A で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 74 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 58 - 1 ~ 58 - 2 に示す。

40

【0812】

【表 5 8 - 1】

実施例	構造	
78-2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.38 (m, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 2 H) 4.06 - 4.14 (m, 4 H) 4.78 - 4.84 (m, 2 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.44 - 7.48 (m, 1 H) 7.84 - 7.88 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.67 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 511[M+H] <sup>+</sup> , 533[M+Na] <sup>+</sup> .
78-3		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.14 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.39 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 5 H) 3.43 - 3.52 (m, 4 H) 4.77 - 4.85 (m, 2 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 8.57 - 8.61 (m, 1 H) 9.67 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 563[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.94 - 3.07 (m, 3 H) 3.18 - 3.36 (m, 5 H) 3.39 - 3.45 (m, 2 H) 3.57 - 3.70 (m, 2 H) 4.77 - 4.85 (m, 2 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.47 - 8.52 (m, 3 H) 9.66 - 9.68 (m, 1 H). MS ESI posi: 543[M+H] <sup>+</sup> , 565[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 577[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 - 2.24 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 3.27 - 3.31 (m, 2 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.52 - 3.56 (m, 2 H) 4.76 - 4.83 (m, 3 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 7.84 - 7.88 (m, 1 H) 8.47 - 8.52 (m, 3 H) 9.66 - 9.68 (m, 1 H). MS ESI posi: 515[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 549[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-6		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.96 - 3.07 (m, 3 H) 3.26 - 3.68 (m, 8 H) 4.77 - 4.87 (m, 3 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 8.47 - 8.51 (m, 3 H) 9.67 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 563[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-7		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 3.26 - 3.33 (m, 2 H) 3.88 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 4.77 - 4.84 (m, 2 H) 5.46 - 5.54 (m, 1 H) 7.13 (br. s, 1 H) 7.44 (br. s, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 8.58 - 8.63 (m, 1 H) 9.67 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 528[M+H] <sup>+</sup> , 550[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 562[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-8		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.26 - 3.32 (m, 2 H) 3.42 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 2 H) 4.77 - 4.84 (m, 2 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 8.76 - 8.81 (m, 1 H) 9.67 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 577[M+H] <sup>+</sup> , 599[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 611[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【表 5 8 - 2】

実施例	構造	
78-9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.15 (s, 6 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 4 H) 4.57 (s, 1 H) 4.77 - 4.84 (m, 2 H) 5.45 - 5.53 (m, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H) 8.31 - 8.37 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.67 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 543[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 577[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-10		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.94 - 3.99 (m, 2 H) 4.01 - 4.05 (m, 2 H) 4.25 - 4.29 (m, 1 H) 4.96 - 5.01 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.52 - 8.54 (m, 1 H) 9.25 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI posi: 545[M+H] <sup>+</sup> .
78-11		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.16 - 2.26 (m, 3 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.44 - 2.50 (m, 1 H) 3.05 - 3.12 (m, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 2 H) 3.33 - 3.40 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 4.67 - 4.75 (m, 1 H) 4.77 - 4.85 (m, 2 H) 5.46 - 5.54 (m, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 8.99 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 9.67 (s, 1 H). MS ESI posi: 589[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 623[M+Cl] <sup>-</sup> .
78-12		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.31 - 2.38 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.91 (m, 1 H) 4.24 - 4.32 (m, 2 H) 4.51 - 4.57 (m, 1 H) 4.77 - 4.85 (m, 2 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 5.84 (d, J=6.2 Hz, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.67 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 527[M+H] <sup>+</sup> .
78-13		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 3.18 (s, 3 H) 3.25 - 3.33 (m, 5 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.42 - 3.47 (m, 2 H) 3.55 - 3.61 (m, 2 H) 3.65 - 3.73 (m, 2 H) 4.78 - 4.83 (m, 2 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 7.31 (t, J=6.8 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=6.8 Hz, 1 H) 8.47 - 8.51 (m, 3 H) 9.66 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 587[M+H] <sup>+</sup> , 609[M+Na] <sup>+</sup> .

10

20

30

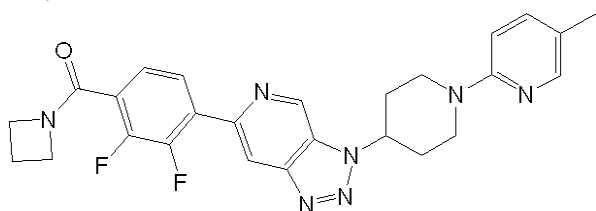
## 【 0 8 1 4 】

実施例 7 9 - 1

アゼチジン - 1 - イル ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } フェニル ) メタノン

## 【 0 8 1 5 】

## 【 化 4 5 2 】



40

参考例 3 5 - B で得られた化合物 ( 1 0 . 0 m g ) とアゼチジン ( 2 . 5 1 m g ) を用いて、実施例 7 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 . 0 7 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.24 (s, 3 H) 2.31 - 2.62 (m, 6 H) 3.10 - 3.23 (m, 2 H) 4.14 - 4.30 (m, 4 H) 4.46 - 4.57 (m, 2 H) 5.06 - 5.20 (m, 1 H) 6.7

3

(d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.84 - 7.92 (m, 1 H) 8.06 - 8.09 (m, 1 H

50

) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.23 - 9.26 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 490[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 8 1 6 】

以下の実施例 79 - 2 ~ 79 - 9 も、参考例 35 - B で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 74 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 59 - 1 ~ 59 - 2 に示す。

【 0 8 1 7 】

【 表 5 9 - 1 】

実施例	構造	
79-2		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.30 - 2.63 (m, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 4.46 - 4.58 (m, 2 H) 5.07 - 5.21 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 6.89 - 7.11 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.93 - 7.97 (m, 2 H) 8.06 - 8.10 (m, 1 H) 8.50 - 8.53 (m, 1 H) 9.24 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+H] <sup>+</sup> .
79-3		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.30 - 2.63 (m, 4 H) 3.02 - 3.49 (m, 10 H) 3.67 - 3.82 (m, 2 H) 4.44 - 4.59 (m, 2 H) 5.06 - 5.24 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.82 - 7.95 (m, 1 H) 8.06 - 8.10 (m, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.22 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] <sup>+</sup> .
79-4		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.22 - 2.41 (m, 4 H) 3.04 - 3.18 (m, 2 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 3.49 - 3.59 (m, 2 H) 4.41 - 4.52 (m, 2 H) 4.75 - 4.81 (m, 1 H) 5.34 - 5.49 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 1 H) 8.45 - 8.52 (m, 2 H) 9.63 - 9.66 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 494[M+H] <sup>+</sup> .
79-5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.39 - 2.70 (m, 4 H) 3.05 - 3.24 (m, 3 H) 3.37 - 3.52 (m, 2 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 3.92 - 3.99 (m, 2 H) 4.42 - 4.54 (m, 2 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 6.89 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 1 H) 7.82 - 8.00 (m, 1 H) 8.11 - 8.16 (m, 1 H) 8.46 - 8.52 (m, 1 H) 9.24 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 508[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 8 1 8 】

【表 5 9 - 2】

実施例	構造	
79-6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.31 - 2.63 (m, 4 H) 3.02 (s, 3 H) 3.10 - 3.23 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 4.45 - 4.58 (m, 2 H) 5.05 - 5.21 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.33 - 7.50 (m, 2 H) 7.86 - 8.03 (m, 2 H) 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 8.48 - 8.54 (m, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 556[M+H] <sup>+</sup> .
79-7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.32 - 2.63 (m, 4 H) 3.14 - 3.33 (m, 2 H) 3.56 (d, J=1.2 Hz, 2 H) 4.43 - 4.57 (m, 2 H) 5.05 - 5.23 (m, 1 H) 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.00 - 7.18 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 7.89 - 8.03 (m, 2 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 9.22 - 9.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 522[M+H] <sup>+</sup> .
79-8		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.22 - 2.42 (m, 4 H) 3.04 - 3.19 (m, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 4 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.71 - 4.80 (m, 2 H) 5.34 - 5.49 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 7.82 - 7.93 (m, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H) 8.48 - 8.51 (m, 1 H) 9.63 - 9.66 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 524[M+H] <sup>+</sup> .
79-9		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.31 - 2.63 (m, 4 H) 3.10 - 3.23 (m, 2 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 4.31 - 4.57 (m, 4 H) 4.72 - 4.84 (m, 1 H) 5.04 - 5.23 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 2 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.05 - 8.09 (m, 1 H) 8.46 - 8.50 (m, 1 H) 9.24 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 506[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

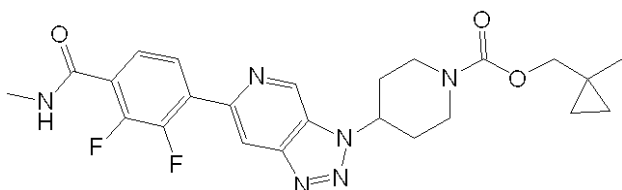
【 0 8 1 9 】

実施例 8 0 - 1

(1-メチルシクロプロピル)メチル 4- { 6 - [ 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 8 2 0 】

【 化 4 5 3 】



30

参考例 3 5 - C で得られた化合物 ( 2 0 m g ) と 4 0 % メチルアミン水溶液 ( 4 . 9 4 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 6 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.36 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.09 (d, J=4.5 Hz, 3 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.42 - 4.51 (m, 2 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 6.6 8 - 6.74 (m, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 - 9.27 (m, 1 H).

MS ESI posi: 485[M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 8 2 1 】

以下の実施例 8 0 - 2 ~ 8 0 - 2 2 も、参考例 3 5 - C で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 0 - 1 ~ 6 0 - 4 に示す。

【 0 8 2 2 】



【表 60 - 1】

実施例	構造	
80-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.48 (m, 2 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.54 (m, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 5.81 - 5.90 (m, 1 H) 6.81 - 6.89 (m, 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.27 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 471[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 505[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.42 (m, 2 H) 0.51 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.31 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.48 (m, 2 H) 3.08 - 3.31 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.31 - 4.38 (m, 1 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 6.45 - 6.55 (m, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 513[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 547[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.38 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.02 (s, 9 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.07 - 3.28 (m, 2 H) 3.35 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 6.88 - 6.76 (m, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 541[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 575[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.41 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.47 (m, 4 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.18 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.26 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 5.01 - 5.08 (m, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 511[M+H] <sup>+</sup> .
80-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.43 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 2 H) 1.98 - 2.06 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.48 (m, 2 H) 3.03 - 3.30 (m, 2 H) 3.40 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.32 (t, J=6.6 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=6.8 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI posi: 525[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 559[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.26 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.48 (m, 2 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.60 (t, J=5.2 Hz, 2 H) 3.70 - 3.75 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 563[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 8 2 3 】

【表 60 - 2】

実施例	構造	
80-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.06 - 3.24 (m, 5 H) 3.29 - 3.43 (m, 3 H) 3.44 - 3.80 (m, 4 H) 3.96 (s, 2 H) 4.41 - 4.51 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 8.47 - 8.50 (m, 1 H) 9.23 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI posi: 543[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 577[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 3 H) 3.08 - 3.29 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.86 - 3.92 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.18 (m, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 515[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 549[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.51 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 2.64 - 2.89 (m, 1 H) 3.06 - 3.29 (m, 5 H) 3.44 - 4.01 (m, 4 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 1 H) 9.23 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 563[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-11		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.71 - 1.82 (m, 1 H) 1.98 - 2.22 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.89 (m, 4 H) 3.96 (s, 2 H) 4.41 - 4.50 (m, 2 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 541[M+H] <sup>+</sup> .
80-12		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.71 - 1.82 (m, 1 H) 1.98 - 2.22 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.35 - 3.89 (m, 4 H) 3.96 (s, 2 H) 4.41 - 4.50 (m, 2 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 541[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 575[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-13		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.38 - 0.41 (m, 2 H) 0.51 - 0.54 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.22 - 4.25 (m, 2 H) 4.42 - 4.50 (m, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 5.42 - 5.50 (m, 1 H) 5.84 - 5.92 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.53 - 8.55 (m, 1 H) 9.26 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI posi: 528[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 562[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

【 0 8 2 4 】

【表 60 - 3】

実施例	構造	
80-14		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.41 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.27 - 2.36 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.08 - 3.29 (m, 2 H) 3.38 - 3.44 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.03 - 4.10 (m, 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 7.96 - 8.02 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H). MS ESI posi: 577[M+H] <sup>+</sup> , 599[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 575[M-H] <sup>-</sup> , 611[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-15		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.47 (m, 3 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 2 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 4.40 - 4.53 (m, 1 H) 4.75 - 4.82 (m, 1 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.26 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 527[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 561[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-16		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.43 (m, 2 H) 0.50 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.87 - 2.99 (m, 1 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.61 - 3.78 (m, 4 H) 3.91 - 4.00 (m, 3 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H). MS ESI posi: 545[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 589[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-17		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.51 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 2.08 - 2.17 (m, 1 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.07 - 3.30 (m, 2 H) 3.55 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 543[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 577[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-18		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.38 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.50 (m, 3 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 6.81 - 6.88 (m, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.28 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 563[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-19		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.38 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.50 (m, 3 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 6.81 - 6.88 (m, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.28 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 529[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 563[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

30

40

【 0 8 2 5 】

【表 60 - 4】

実施例	構造	
80-20		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.38 - 0.42 (m, 2 H) 0.51 - 0.54 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.29 - 2.36 (m, 2 H) 2.37 - 2.48 (m, 4 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.93 - 4.00 (m, 4 H) 4.00 - 4.05 (m, 2 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 4.41 - 4.51 (m, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 9.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 545[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 579[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-21		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.51 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.49 (m, 3 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 3.10 - 3.26 (m, 4 H) 3.30 - 3.37 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 7.98 - 8.04 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 589[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 587[M-H] <sup>-</sup> , 623[M+Cl] <sup>-</sup> .
80-22		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.42 - 3.47 (m, 2 H) 3.52 - 3.58 (m, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 3.77 - 3.87 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 587[M+H] <sup>+</sup> , 609[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 621[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

20

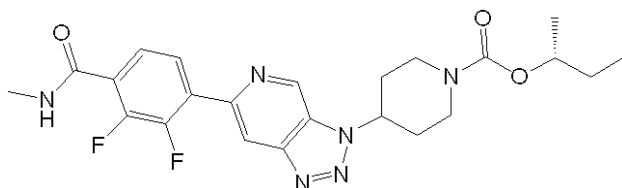
## 【 0 8 2 6 】

## 実施例 8 1 - 1

(2R) - ブタン - 2 - イル 4 - { 6 - [ 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート

## 【 0 8 2 7 】

## 【 化 4 5 4 】



30

参考例 3 5 - D で得られた化合物 ( 1 5 m g ) とメチルアミン塩酸塩 ( 3 . 3 m g ) を用いて、実施例 7 4 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 . 2 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 2.26 - 2.33 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 3.04 - 3.22 (m, 5 H) 4.36 - 4.52 (m, 2 H) 4.77 - 4.86 (m, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 1 H) 6.65 - 6.80 (m, 1 H) 7.92 - 8.04 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 8 2 8 】

以下の実施例 8 1 - 2 ~ 8 1 - 1 7 も、参考例 3 5 - D で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 1 - 1 ~ 6 1 - 3 に示す。

## 【 0 8 2 9 】

【表 6 1 - 1】

実施例	構造	
81-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.60 - 1.73 (m, 2 H) 2.22 - 2.50 (m, 4 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 2 H) 4.75 - 4.91 (m, 1 H) 4.98 - 5.11 (m, 1 H) 5.85 - 5.98 (m, 2 H) 6.57 - 6.75 (m, 1 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 8.54 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H] <sup>+</sup> .
81-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 1.56 - 1.70 (m, 2 H) 2.22 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 4.25 - 4.53 (m, 3 H) 4.77 - 4.87 (m, 1 H) 4.97 - 5.08 (m, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
81-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.02 (s, 9 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.56 - 1.71 (m, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 2 H) 3.06 - 3.21 (m, 2 H) 3.35 (d, J=5.0 Hz, 2 H) 4.34 - 4.55 (m, 2 H) 4.79 - 4.86 (m, 1 H) 5.01 - 5.08 (m, 1 H) 6.68 - 6.76 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 - 8.54 (m, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 529[M+H] <sup>+</sup> .
81-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.56 - 1.71 (m, 2 H) 2.26 - 2.33 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 4 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 4.18 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.26 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 2 H) 4.79 - 4.86 (m, 1 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 7.41 - 7.44 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.47 - 8.50 (m, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 499[M+H] <sup>+</sup> .
81-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.56 - 1.70 (m, 2 H) 1.88 - 2.04 (m, 4 H) 2.22 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 3.39 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 4.35 - 4.53 (m, 2 H) 4.75 - 4.88 (m, 1 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 513[M+H] <sup>+</sup> .
81-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.05 - 3.22 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.59 (t, J=5.2 Hz, 2 H) 3.71 (q, J=5.2 Hz, 2 H) 4.32 - 4.55 (m, 2 H) 4.76 - 4.85 (m, 1 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 8 3 0 】

【表 6 1 - 2】

実施例	構造	
81-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.52 - 1.74 (m, 2 H) 2.21 - 2.50 (m, 4 H) 3.02 - 3.50 (m, 10 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 3.75 - 3.80 (m, 1 H) 4.32 - 4.60 (m, 2 H) 4.74 - 4.90 (m, 1 H) 4.95 - 5.11 (m, 1 H) 7.20 - 7.38 (m, 1 H) 7.78 - 7.95 (m, 1 H) 8.48 (q, J=1.7 Hz, 1 H) 9.25 (t, J=1.4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 531[M+H] <sup>+</sup> .
81-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.50 - 1.75 (m, 2 H) 2.22 - 2.48 (m, 4 H) 2.58 (br. s., 1 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 2 H) 3.86 - 3.95 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 2 H) 4.75 - 4.90 (m, 1 H) 4.97 - 5.13 (m, 1 H) 7.09 - 7.23 (m, 1 H) 7.87 - 8.01 (m, 2 H) 8.45 - 8.53 (m, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 503[M+H] <sup>+</sup> .
81-10		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.83 - 1.02 (m, 4 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.51 - 1.75 (m, 2 H) 2.23 - 2.51 (m, 4 H) 3.00 - 3.29 (m, 5 H) 3.40 - 4.01 (m, 4 H) 4.33 - 4.58 (m, 2 H) 4.74 - 4.91 (m, 1 H) 4.97 - 5.12 (m, 1 H) 7.19 - 7.39 (m, 1 H) 7.79 - 7.98 (m, 1 H) 8.40 - 8.54 (m, 1 H) 9.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .
81-11		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.52 - 1.74 (m, 2 H) 2.20 - 2.51 (m, 4 H) 3.05 - 3.24 (m, 2 H) 4.24 (d, J=4.7 Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 4.74 - 4.91 (m, 1 H) 4.98 - 5.12 (m, 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 7.40 - 7.52 (m, 1 H) 7.88 - 8.06 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 9.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 516[M+H] <sup>+</sup> .
81-12		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 4.01 - 4.08 (m, 2 H) 4.43 (br. s., 2 H) 4.76 - 4.86 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 1 H) 7.95 - 8.00 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 565[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 563[M-H] <sup>-</sup> .
81-13		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 2.18 - 2.33 (m, 3 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 4.06 - 4.13 (m, 2 H) 4.32 - 4.53 (m, 4 H) 4.75 - 4.86 (m, 2 H) 4.99 - 5.07 (m, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 515[M+H] <sup>+</sup> .
81-14		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 2.24 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.69 (dd, J=10.7, 5.8 Hz, 1 H) 3.82 (dd, J=10.7, 3.7 Hz, 1 H) 4.29 - 4.56 (m, 3 H) 4.77 - 4.85 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 1 H) 6.83 (dd, J=11.4, 7.2 Hz, 1 H) 7.89 - 7.99 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

【 0 8 3 1 】

【表 6 1 - 3】

実施例	構造	
81-15		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 2 H) 3.07 - 3.21 (m, 2 H) 3.70 (dd, J=11.1, 5.8 Hz, 1 H) 3.83 (dd, J=11.1, 3.7 Hz, 1 H) 4.27 - 4.55 (m, 3 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 6.78 - 6.90 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 9.26 (d, J=1.2 Hz, 1 H) MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+H] <sup>+</sup> .
81-16		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 2.24 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.49 (m, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 3.04 - 3.24 (m, 4 H) 3.29 - 3.34 (m, 1 H) 3.51 (dd, J=13.8, 7.2 Hz, 1 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.76 - 4.86 (m, 1 H) 4.97 - 5.07 (m, 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 577[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 575[M-H] <sup>-</sup> .
81-17		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.55 - 1.70 (m, 2 H) 2.25 - 2.33 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 3.06 - 3.33 (m, 5 H) 4.20 - 4.60 (m, 4 H) 4.77 - 4.86 (m, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 1 H) 7.32 (t, J=6.4 Hz, 1 H) 7.95 (t, J=6.4 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

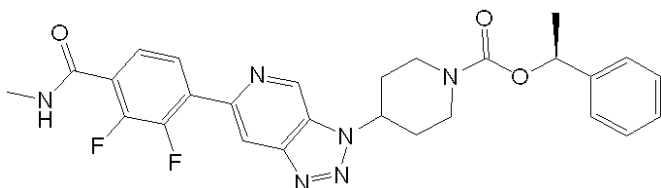
【 0 8 3 2】

実施例 8 2 - 1

( 1 S ) - 1 - フェニルエチル 4 - { 6 - [ 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 8 3 3】

【化 4 5 5】



30

参考例 3 5 - E で得られた化合物 ( 1 5 m g ) と 4 0 % メチルアミン水溶液 ( 5 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 . 5 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.61 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 2.24 - 2.51 (m, 4 H) 3.05 - 3.28 (m, 5 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 4.97 - 5.11 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 6.65 - 6.80 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 5 H) 7.95 - 7.99 (m, 2 H) 8.50 - 8.52 (m, 1 H) 9.23 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 521[M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 8 3 4】

以下の実施例 8 2 - 2 ~ 8 2 - 1 6 も、参考例 3 5 - E で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 2 - 1 ~ 6 2 - 2 に示す。

【 0 8 3 5】

【表 6 2 - 1】

実施例	構造	
82-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.30 - 1.33 (m, 6 H) 1.59 - 1.62 (m, 3 H) 2.26 - 2.48 (m, 4 H) 3.06 - 3.33 (m, 2 H) 4.29 - 4.40 (m, 1 H) 4.42 - 4.51 (m, 2 H) 4.99 - 5.10 (m, 1 H) 5.85 - 5.92 (m, 1 H) 6.44 - 6.55 (m, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 5 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 9.10 - 9.15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 549[M+H] <sup>+</sup> , 571[M+Na] <sup>+</sup> .
82-3		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.58 - 1.63 (m, 3 H) 2.17 - 2.50 (m, 6 H) 3.01 - 3.34 (m, 2 H) 4.11 - 4.33 (m, 4 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 4.97 - 5.12 (m, 1 H) 5.82 - 5.93 (m, 1 H) 7.30 - 7.47 (m, 5 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H) 8.46 - 8.51 (m, 1 H) 9.19 - 9.25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 547[M+H] <sup>+</sup> , 569[M+Na] <sup>+</sup> .
82-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.21 - 2.51 (m, 4 H) 3.07 - 3.29 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.57 - 3.65 (m, 2 H) 3.68 - 3.79 (m, 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 4.94 - 5.15 (m, 1 H) 5.84 - 5.93 (m, 1 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 7.94 - 7.98 (m, 2 H) 8.50 - 8.53 (m, 1 H) 9.20 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 565[M+H] <sup>+</sup> .
82-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.23 - 2.53 (m, 4 H) 3.01 - 3.52 (m, 10 H) 3.65 - 3.82 (m, 2 H) 4.38 - 4.54 (m, 2 H) 4.96 - 5.13 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.21 - 7.41 (m, 6 H) 7.82 - 7.94 (m, 1 H) 8.44 - 8.51 (m, 1 H) 9.16 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 579[M+H] <sup>+</sup> .
82-6		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.24 - 2.50 (m, 4 H) 3.04 - 3.31 (m, 2 H) 3.67 - 3.76 (m, 2 H) 3.85 - 3.94 (m, 2 H) 4.41 - 4.53 (m, 2 H) 4.98 - 5.12 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 5 H) 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 9.19 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 551[M+H] <sup>+</sup> , 573[M+Na] <sup>+</sup> .
82-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.24 - 2.51 (m, 4 H) 3.03 - 3.27 (m, 5 H) 3.67 - 4.02 (m, 4 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 4.96 - 5.15 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 6 H) 7.82 - 7.98 (m, 1 H) 8.41 - 8.52 (m, 1 H) 9.16 - 9.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 565[M+H] <sup>+</sup> .
82-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.60 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.00 - 2.21 (m, 2 H) 2.25 - 2.50 (m, 4 H) 3.02 - 3.31 (m, 2 H) 3.33 - 3.91 (m, 4 H) 4.39 - 4.68 (m, 3 H) 4.96 - 5.13 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.27 - 7.41 (m, 6 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.18 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 577[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 8 3 6 】



【表 6 2 - 2】

実施例	構造	
82-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.80 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.24 - 2.52 (m, 4 H) 3.03 (s, 3 H) 3.07 - 3.27 (m, 2 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 4.02 - 4.11 (m, 2 H) 4.41 - 4.53 (m, 2 H) 4.97 - 5.14 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.28 - 7.51 (m, 6 H) 7.87 - 8.04 (m, 2 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H) 9.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 613[M+H] <sup>+</sup> .
82-10		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.25 - 2.56 (m, 4 H) 2.80 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 3.05 - 3.36 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 2 H) 4.30 - 4.55 (m, 4 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 4.98 - 5.12 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 7.30 - 7.46 (m, 6 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 9.19 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 563[M+H] <sup>+</sup> , 585[M+Na] <sup>+</sup> .
82-11		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.54 - 1.64 (m, 3 H) 2.24 - 2.54 (m, 4 H) 2.65 - 2.80 (m, 1 H) 2.88 - 3.01 (m, 1 H) 3.05 - 3.33 (m, 2 H) 3.53 - 3.83 (m, 4 H) 3.86 - 4.03 (m, 1 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.95 - 5.14 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 7.08 - 7.22 (m, 1 H) 7.28 - 7.44 (m, 5 H) 7.90 - 8.05 (m, 2 H) 8.49 - 8.55 (m, 1 H) 9.19 - 9.28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 581[M+H] <sup>+</sup> , 603[M+Na] <sup>+</sup> .
82-12		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.33 (s, 6 H) 1.61 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 2.25 - 2.50 (m, 4 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.52 - 3.58 (m, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 4.98 - 5.12 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.7 Hz, 1 H) 7.04 - 7.17 (m, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 5 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 8.50 - 8.52 (m, 1 H) 9.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 579[M+H] <sup>+</sup> .
82-13		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.34 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.61 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 2.24 - 2.47 (m, 4 H) 3.06 - 3.30 (m, 2 H) 3.62 - 3.89 (m, 3 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.97 - 5.10 (m, 1 H) 5.83 - 5.93 (m, 1 H) 6.78 - 6.90 (m, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 8.50 - 8.54 (m, 1 H) 9.19 - 9.27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 565[M+H] <sup>+</sup> , 587[M+Na] <sup>+</sup> .
82-14		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.21 - 2.60 (m, 4 H) 2.94 - 3.38 (m, 2 H) 3.87 - 4.34 (m, 5 H) 4.39 - 4.55 (m, 2 H) 4.95 - 5.16 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 7.29 - 7.52 (m, 6 H) 7.86 - 8.04 (m, 2 H) 8.48 - 8.54 (m, 1 H) 9.17 - 9.30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 581[M+H] <sup>+</sup> , 603[M+Na] <sup>+</sup> .
82-15		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.23 - 2.76 (m, 6 H) 3.06 - 3.59 (m, 6 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.95 - 5.12 (m, 2 H) 5.88 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 7.87 - 8.05 (m, 2 H) 8.51 - 8.54 (m, 1 H) 9.18 - 9.29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 625[M+H] <sup>+</sup> .
82-16		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.24 - 2.51 (m, 4 H) 3.07 - 3.24 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.37 - 3.48 (m, 5 H) 3.52 - 3.60 (m, 2 H) 3.66 - 3.73 (m, 2 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 4.98 - 5.12 (m, 1 H) 5.88 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 5 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 8.47 - 8.48 (m, 1 H) 9.18 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 623[M+H] <sup>+</sup> , 645[M+Na] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

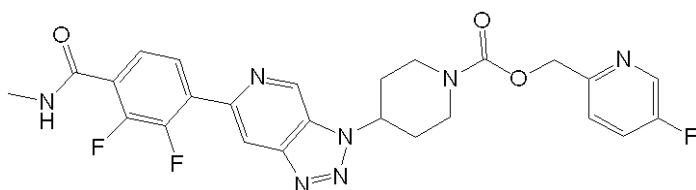
【 0 8 3 7 】

実施例 8 3 - 1

( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル 4 - { 6 - [ 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 8 3 8 】

## 【化 4 5 6】



参考例 3 5 - F で得られた化合物 ( 1 5 m g ) と 4 0 % メチルアミン水溶液 ( 3 . 4 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 . 5 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.26 - 2.37 (m, 2 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 3.09 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 3.13 - 3.33 (m, 2 H) 4.42 - 4.53 (m, 2 H) 5.02 - 5.11 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.67 - 6.74 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.47 - 8.50 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.23 - 9.28 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 526[M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 8 3 9】

以下の実施例 8 3 - 2 ~ 8 3 - 6 も、参考例 3 5 - F で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 3 - 1 ~ 6 3 - 2 に示す。

## 【 0 8 4 0】

## 【表 6 3 - 1】

実施例	構造	
83-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.26 - 2.50 (m, 6 H) 3.11 - 3.33 (m, 2 H) 4.18 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.26 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 4.41 - 4.52 (m, 2 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 8.48 - 8.50 (m, 2 H) 9.23 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 552[M+H] <sup>+</sup> .
83-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.27 - 2.37 (m, 2 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 3.11 - 3.32 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.58 - 3.62 (m, 2 H) 3.70 - 3.75 (m, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 8.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.51 - 8.54 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 570[M+H] <sup>+</sup> .

## 【 0 8 4 1】

10

20

30

【表 6 3 - 2】

実施例	構造	
83-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.28 - 2.48 (m, 4 H) 3.07 - 3.30 (m, 5 H) 3.74 - 3.81 (m, 2 H) 3.96 (t, J=5.2 Hz, 2 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 8.47 - 8.51 (m, 2 H) 9.23 - 9.26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 570[M+H] <sup>+</sup> .
83-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 2.14 - 2.34 (m, 4 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 3.88 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 4.18 - 4.30 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 5.36 - 5.44 (m, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.78 (td, J=8.8, 3.1 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.51 - 8.54 (m, 1 H) 8.57 (d, J=3.1 Hz, 1 H) 8.59 - 8.62 (m, 1 H) 9.66 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 569[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 567[M-H] <sup>-</sup> .
83-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.26 - 2.50 (m, 4 H) 3.02 (s, 3 H) 3.12 - 3.33 (m, 2 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 4.03 - 4.09 (m, 2 H) 4.41 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 8.49 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 8.52 - 8.54 (m, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 618[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 616[M+Cl] <sup>-</sup> .

10

【 0 8 4 2】

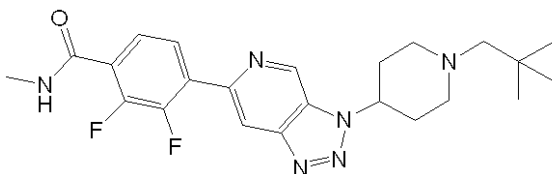
20

実施例 8 4 - 1

4 - { 3 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 , 3 - ジフルオロ - N - メチルベンズアミド

【 0 8 4 3】

【 化 4 5 7】



30

参考例 3 5 - G で得られた化合物 ( 2 1 m g ) とメチルアミン塩酸塩 ( 9 . 9 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 4 . 2 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, METHANOL-d<sub>3</sub>) ppm 1.18 (s, 9 H) 2.47 - 2.87 (m, 4 H) 2.97 (s, 3 H) 3.10 - 4.03 (m, 6 H) 5.31 - 5.59 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 7.88 - 7.94 (m, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.48 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]<sup>+</sup>.

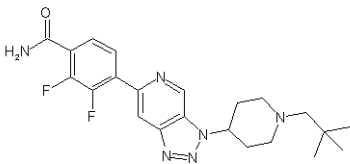
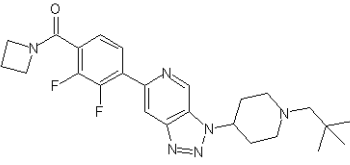
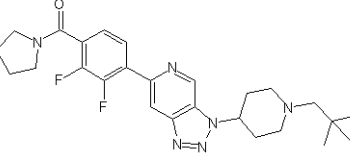
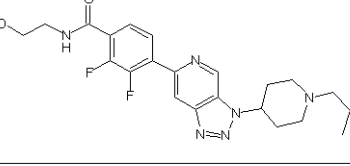
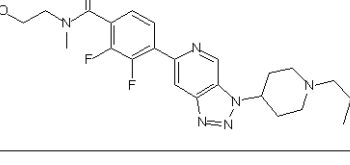
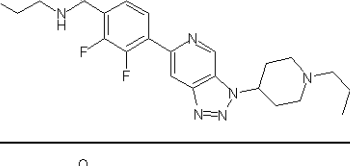
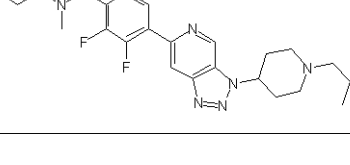
【 0 8 4 4】

以下の実施例 8 4 - 2 ~ 8 4 - 1 3 も、参考例 3 5 - G で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 4 - 1 ~ 6 4 - 2 に示す。

40

【 0 8 4 5】

【表 6 4 - 1】

実施例	構造	
84-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 1.20 (s, 9 H) 2.49 - 2.93 (m, 4 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H) 3.57 - 3.77 (m, 2 H) 3.84 - 4.00 (m, 2 H) 5.36 - 5.50 (m, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.92 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] $^+$ .
84-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_3$ ) $\delta$ ppm 1.06 - 1.33 (m, 9 H) 2.31 - 2.43 (m, 2 H) 2.46 - 3.99 (m, 10 H) 4.12 - 4.27 (m, 4 H) 5.34 - 5.56 (m, 1 H) 7.33 - 7.45 (m, 1 H) 7.83 - 7.95 (m, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] $^+$ .
84-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 1.20 (s, 9 H) 1.89 - 2.07 (m, 4 H) 2.53 - 2.91 (m, 4 H) 3.43 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.46 - 3.55 (m, 2 H) 3.57 - 3.74 (m, 4 H) 3.84 - 4.02 (m, 2 H) 5.35 - 5.49 (m, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 483[M+H] $^+$ .
84-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) $\delta$ ppm 0.93 (s, 9 H) 2.12 - 2.25 (m, 4 H) 2.43 - 2.65 (m, 4 H) 3.00 - 3.13 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 2 H) 3.68 - 3.76 (m, 2 H) 4.74 - 4.93 (m, 1 H) 6.98 - 7.11 (m, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 2 H) 8.51 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] $^+$ .
84-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 1.20 (s, 9 H) 2.51 - 2.91 (m, 4 H) 3.04 - 3.18 (m, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H) 3.58 - 3.81 (m, 6 H) 3.84 - 4.02 (m, 2 H) 5.35 - 5.51 (m, 1 H) 7.22 - 7.36 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 1 H) 8.37 - 8.52 (m, 1 H) 9.39 - 9.52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 502[M+H] $^+$ .
84-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) $\delta$ ppm 0.91 (s, 9 H) 2.12 - 2.20 (m, 2 H) 2.18 (s, 2 H) 2.27 - 2.32 (m, 1 H) 2.46 - 2.60 (m, 4 H) 3.01 - 3.09 (m, 2 H) 3.67 - 3.73 (m, 2 H) 3.85 - 3.90 (m, 2 H) 4.79 - 4.87 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.28 - 9.31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] $^+$ .
84-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) $\delta$ ppm 0.93 (s, 9 H) 2.13 - 2.26 (m, 4 H) 2.45 - 2.71 (m, 4 H) 3.02 - 3.12 (m, 5 H) 3.72 - 3.83 (m, 2 H) 3.92 - 3.99 (m, 2 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.44 - 8.51 (m, 1 H) 9.26 - 9.32 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] $^+$ .

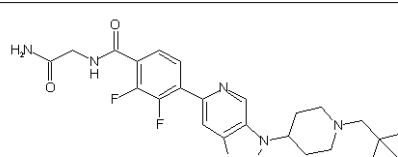
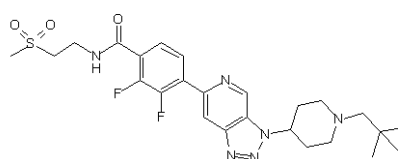
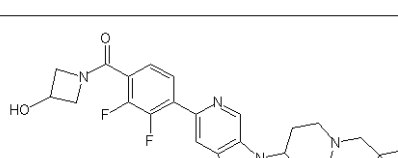
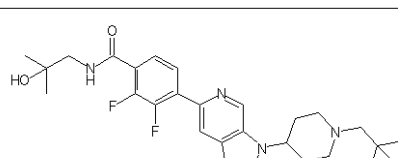
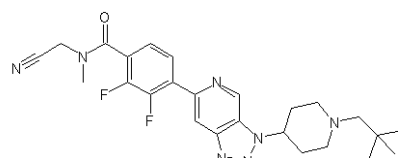
10

20

30

【 0 8 4 6 】

【表 6 4 - 2】

実施例	構造	
84-9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.20 (s, 9 H) 2.52 - 2.92 (m, 4 H) 3.44 - 3.56 (m, 2 H) 3.59 - 3.76 (m, 2 H) 3.88 - 3.98 (m, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 5.38 - 5.51 (m, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.88 - 7.97 (m, 1 H) 8.44 - 8.56 (m, 1 H) 9.42 - 9.52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> .
84-10		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.93 (s, 9 H) 2.11 - 2.23 (m, 4 H) 2.45 - 2.64 (m, 4 H) 3.03 (s, 3 H) 3.04 - 3.12 (m, 2 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 4.02 - 4.11 (m, 2 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 1 H) 7.88 - 8.02 (m, 2 H) 8.51 (t, J=1.2 Hz, 1 H) 9.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 535[M+H] <sup>+</sup> . MS ESI/APCI Dual nega: 533[M-H] <sup>-</sup> .
84-11		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.20 (s, 9 H) 2.51 - 2.89 (m, 4 H) 3.43 - 3.55 (m, 2 H) 3.57 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 - 4.04 (m, 4 H) 4.30 - 4.48 (m, 2 H) 4.81 - 4.71 (m, 1 H) 5.37 - 5.49 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.43 - 8.52 (m, 1 H) 9.42 - 9.52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] <sup>+</sup> .
84-12		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.20 (s, 9 H) 1.28 (s, 6 H) 2.52 - 2.91 (m, 4 H) 3.39 - 3.55 (m, 4 H) 3.58 - 3.77 (m, 2 H) 3.83 - 4.00 (m, 2 H) 5.37 - 5.51 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.43 - 8.54 (m, 1 H) 9.39 - 9.54 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 501[M+H] <sup>+</sup> .
84-13		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.93 (s, 9 H) 2.14 - 2.21 (m, 2 H) 2.19 (s, 2 H) 2.47 - 2.62 (m, 4 H) 3.04 - 3.10 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 4.56 (s, 2 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.31 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

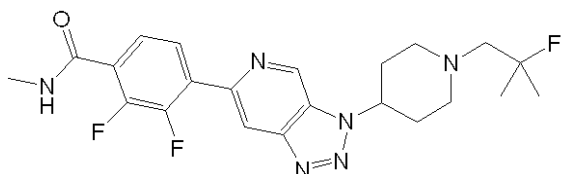
【 0 8 4 7 】

実施例 8 5 - 1

2, 3 - ジフルオロ - 4 - { 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - N - メチルベンズアミド

【 0 8 4 8 】

【 化 4 5 8 】



参考例 3 5 - H で得られた化合物 ( 0 . 1 M N , N - ジメチルホルムアミド溶液、 1 m l ) とメチルアミン塩酸塩 ( 2 0 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 1 2 . 6 m g ) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub> ) ppm 1.53 - 1.66 ( m, 6 H ) 2.54 - 2.88 ( m, 4 H ) 2 . 97 ( s, 3 H ) 3.42 - 4.14 ( m, 6 H ) 5.38 - 5.53 ( m, 1 H ) 7.59 - 7.63 ( m, 1 H ) 7.87 - 7.95 ( m, 1 H ) 8.47 ( s, 1 H ) 9.44 - 9.51 ( m, 1 H ) .

MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 8 4 9 】

以下の実施例 8 5 - 2 ~ 8 5 - 9 も、参考例 3 5 - H で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。

30

40

50

それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表65-1~65-2に示す。

【0850】

【表65-1】

実施例	構造	
85-2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.56 - 1.63 (m, 6 H) 2.53 - 2.89 (m, 4 H) 3.38 - 3.74 (m, 4 H) 3.75 - 4.06 (m, 2 H) 5.38 - 5.51 (m, 1 H) 7.69 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.92 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 433[M+H] <sup>+</sup> .
85-3		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.55 - 1.64 (m, 6 H) 2.35 - 2.58 (m, 2 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 2.76 - 2.91 (m, 2 H) 3.45 - 3.69 (m, 4 H) 3.83 - 4.02 (m, 2 H) 4.09 (t, J=8.3 Hz, 2 H) 4.18 - 4.27 (m, 2 H) 5.42 - 5.52 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.86 - 7.98 (m, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+H] <sup>+</sup> .
85-4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.53 - 1.65 (m, 6 H) 1.92 - 2.07 (m, 4 H) 2.57 - 2.88 (m, 4 H) 3.36 - 3.69 (m, 8 H) 3.83 - 4.07 (m, 2 H) 5.42 - 5.52 (m, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.43 - 9.53 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H] <sup>+</sup> .
85-5		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.56 - 1.64 (m, 6 H) 2.57 - 2.70 (m, 2 H) 2.71 - 2.90 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.48 - 3.69 (m, 8 H) 3.82 - 4.07 (m, 2 H) 5.43 - 5.52 (m, 1 H) 7.60 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] <sup>+</sup> .
85-6		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.56 - 1.63 (m, 6 H) 2.57 - 2.83 (m, 2 H) 2.76 - 2.88 (m, 2 H) 3.05 - 3.18 (m, 3 H) 3.27 - 3.43 (m, 3 H) 3.44 - 3.82 (m, 8 H) 3.84 - 4.07 (m, 2 H) 5.40 - 5.53 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.44 - 8.50 (m, 1 H) 9.45 - 9.51 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 505[M+H] <sup>+</sup> .
85-7		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.55 - 1.65 (m, 6 H) 2.54 - 2.88 (m, 4 H) 3.36 - 3.81 (m, 8 H) 3.85 - 4.07 (m, 2 H) 5.34 - 5.54 (m, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.41 - 8.54 (m, 1 H) 9.42 - 9.54 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【0851】

【表65-2】

実施例	構造	
85-8		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.56 - 1.62 (m, 6 H) 2.54 - 2.65 (m, 2 H) 2.73 - 2.85 (m, 2 H) 3.37 - 3.68 (m, 4 H) 3.77 - 4.04 (m, 4 H) 4.34 - 4.46 (m, 2 H) 4.63 - 4.69 (m, 1 H) 5.39 - 5.49 (m, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 8.45 - 8.51 (m, 1 H) 9.45 - 9.51 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+H] <sup>+</sup> .
85-9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.56 - 1.64 (m, 6 H) 2.55 - 2.69 (m, 2 H) 2.73 - 2.88 (m, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.35 - 3.75 (m, 4 H) 3.79 - 4.05 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 1 H) 7.39 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.96 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+H] <sup>+</sup> .

40

【0852】

実施例 86 - 1

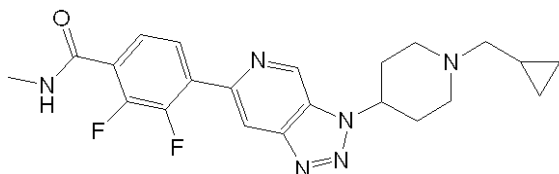
4 - { 3 - [ 1 - (シクロプロピルメチル)ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 ,

50

3] トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル}-2,3-ジフルオロ-N-メチル  
ベンズアミド

【0853】

【化459】



参考例 35 - I で得られた化合物 (0.06 M N, N - ジメチルホルムアミド溶液、  
0.83 ml) とメチルアミン塩酸塩 (10 mg) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作  
にて反応及び精製を行い、表題化合物 (3.6 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) ppm 0.46 - 0.54 (m, 2 H) 0.77 - 0.88 (m, 2 H) 1  
.17 - 1.25 (m, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 4 H) 2.92 - 3.00 (m, 3 H) 3.15 - 3.24 (m, 2  
H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.92 - 4.02 (m, 2 H) 5.39 - 5.49 (m, 1 H) 7.59 - 7.64 (m  
, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.46 - 9.50 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] $^+$ .

【0854】

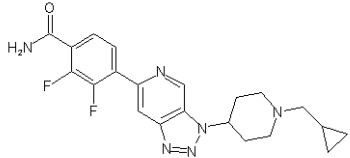
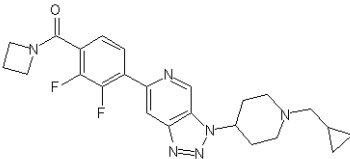
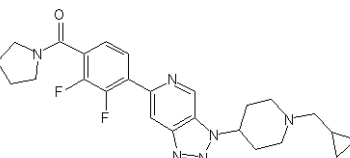
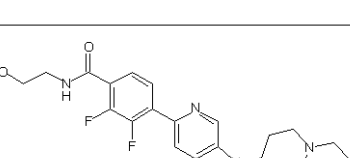
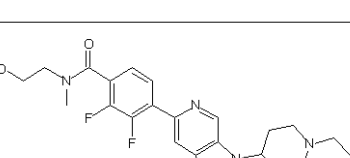
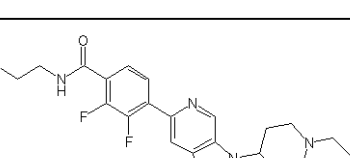
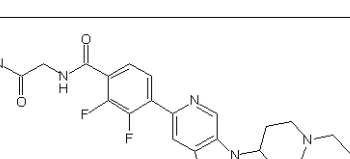
以下の実施例 86 - 2 ~ 86 - 10 も、参考例 35 - I で得られた化合物と対応するア  
ミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 74 - 1 に記載された方法に準拠して合成した  
。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 66 - 1 ~ 66 - 2 に示す。

【0855】

10

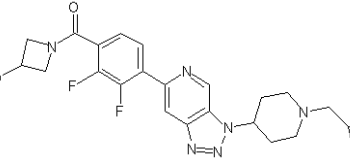
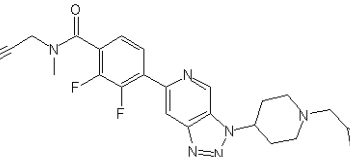
20

【表 6 6 - 1】

実施例	構造	
86-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.48 - 0.54 (m, 2 H) 0.78 - 0.88 (m, 2 H) 1.15 - 1.24 (m, 1 H) 2.59 - 2.77 (m, 4 H) 3.15 - 3.21 (m, 2 H) 3.32 - 3.43 (m, 2 H) 3.93 - 4.01 (m, 2 H) 5.40 - 5.49 (m, 1 H) 7.66 - 7.71 (m, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] $^+$ .
86-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.43 - 0.56 (m, 2 H) 0.77 - 0.88 (m, 2 H) 1.17 - 1.26 (m, 1 H) 2.48 - 2.58 (m, 2 H) 2.60 - 2.82 (m, 4 H) 3.16 - 3.22 (m, 2 H) 3.33 - 3.44 (m, 2 H) 3.91 - 4.29 (m, 6 H) 5.39 - 5.49 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.45 - 8.52 (m, 1 H) 9.45 - 9.52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+H] $^+$ .
86-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.44 - 0.52 (m, 2 H) 0.78 - 0.86 (m, 2 H) 1.24 - 1.32 (m, 1 H) 1.90 - 2.06 (m, 4 H) 2.58 - 2.77 (m, 4 H) 3.14 - 3.19 (m, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.39 - 3.43 (m, 2 H) 3.59 - 3.65 (m, 2 H) 3.91 - 4.00 (m, 2 H) 5.36 - 5.47 (m, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 8.44 - 8.49 (m, 1 H) 9.43 - 9.49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H] $^+$ .
86-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.48 - 0.54 (m, 2 H) 0.80 - 0.89 (m, 2 H) 1.16 - 1.26 (m, 1 H) 2.59 - 2.78 (m, 4 H) 3.16 - 3.21 (m, 2 H) 3.41 (s, 5 H) 3.57 - 3.65 (m, 4 H) 3.94 - 4.03 (m, 2 H) 5.39 - 5.50 (m, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 1 H) 8.48 - 8.52 (m, 1 H) 9.46 - 9.50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] $^+$ , 493[M+Na] $^+$ .
86-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.47 - 0.54 (m, 2 H) 0.79 - 0.87 (m, 2 H) 1.16 - 1.25 (m, 1 H) 2.60 - 2.80 (m, 4 H) 3.02 - 3.25 (m, 5 H) 3.34 - 3.43 (m, 5 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.60 - 3.81 (m, 2 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 5.40 - 5.49 (m, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 8.43 - 8.52 (m, 1 H) 9.46 - 9.51 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] $^+$ .
86-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.47 - 0.56 (m, 2 H) 0.80 - 0.88 (m, 2 H) 1.17 - 1.26 (m, 1 H) 2.60 - 2.82 (m, 4 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.53 - 3.57 (m, 2 H) 3.72 - 3.77 (m, 2 H) 3.92 - 4.10 (m, 2 H) 5.39 - 5.51 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.88 - 7.94 (m, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 1 H) 9.48 - 9.50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] $^+$ .
86-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.46 - 0.55 (m, 2 H) 0.79 - 0.88 (m, 2 H) 1.15 - 1.25 (m, 1 H) 2.61 - 2.77 (m, 4 H) 3.15 - 3.21 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 2 H) 3.94 - 4.01 (m, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 5.40 - 5.49 (m, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 470[M+H] $^+$ .

【 0 8 5 6 】

【表 6 6 - 2】

実施例	構造	
86-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.46 - 0.54 (m, 2 H) 0.76 - 0.88 (m, 2 H) 1.16 - 1.26 (m, 1 H) 2.60 - 2.77 (m, 4 H) 3.13 - 3.21 (m, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 3.92 - 4.03 (m, 4 H) 4.33 - 4.46 (m, 2 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 5.40 - 5.48 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] $^+$ .
86-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm 0.47 - 0.54 (m, 2 H) 0.80 - 0.87 (m, 2 H) 1.17 - 1.26 (m, 1 H) 2.60 - 2.79 (m, 4 H) 3.14 (s, 3 H) 3.17 - 3.21 (m, 2 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.93 - 4.02 (m, 2 H) 4.59 - 4.68 (m, 2 H) 5.38 - 5.50 (m, 1 H) 7.31 - 7.46 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 1 H) 8.47 - 8.55 (m, 1 H) 9.43 - 9.54 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] $^+$ .

10

20

30

40

50



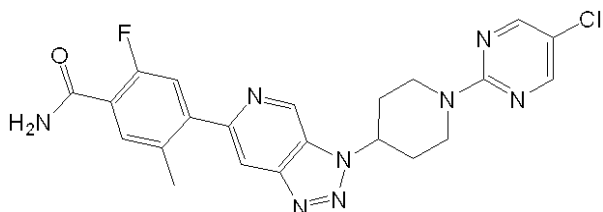
【 0 8 5 7 】

実施例 8 7 - 1

4 - { 3 - [ 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 6 - イル } - 2 - フルオロ - 5 - メチルベンズアミド

【 0 8 5 8 】

【 化 4 6 0 】



10

参考例 3 5 - J で得られた化合物 ( 1 0 m g ) と 2 8 % アンモニア水溶液 ( 1 . 9 5 m g ) を用いて、実施例 5 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 2 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.33 - 2.53 ( m, 7 H) 3.23 - 3.32 ( m, 2 H) 4.96 - 5.03 ( m, 2 H) 5.12 - 5.20 ( m, 1 H) 5.81 ( br. s., 1 H) 6.70 - 6.78 ( m, 1 H) 7.28 - 7.32 ( m, 1 H) 8.07 - 8.10 ( m, 2 H) 8.30 ( s, 2 H) 9.22 - 9.26 ( m, 1 H).

MS ESI posi: 467[M+H]<sup>+</sup>.

20

【 0 8 5 9 】

以下の実施例 8 7 - 2 ~ 8 7 - 1 0 も、参考例 3 5 - J で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 7 4 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6 7 - 1 ~ 6 7 - 2 に示す。

【 0 8 6 0 】

【表 67 - 1】

実施例	構造	
87-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.32 - 2.41 (m, 7 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 4.16 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.24 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.22 (d, J=10.3 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 507[M+H] <sup>+</sup> , 529[M+Na] <sup>+</sup> .
87-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.33 - 2.41 (m, 5 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.04 - 3.21 (m, 3 H) 3.24 - 3.43 (m, 5 H) 3.44 - 3.79 (m, 4 H) 4.95 - 5.03 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.22 - 9.25 (m, 1 H). MS ESI posi: 539[M+H] <sup>+</sup> .
87-4		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.35 - 2.41 (m, 5 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 2 H) 3.67 - 3.73 (m, 2 H) 3.88 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 8.04 - 8.08 (m, 2 H) 8.30 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 511[M+H] <sup>+</sup> .
87-5		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.32 - 2.41 (m, 5 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.05 - 3.22 (m, 3 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.44 - 3.98 (m, 4 H) 4.96 - 5.03 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 8.03 - 8.06 (m, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.24 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI posi: 525[M+H] <sup>+</sup> .
87-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 2.16 - 2.25 (m, 2 H) 2.32 - 2.38 (m, 5 H) 3.26 - 3.32 (m, 2 H) 3.87 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 4.78 - 4.84 (m, 2 H) 5.45 - 5.53 (m, 1 H) 7.13 (br. s, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.72 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.34 - 8.38 (m, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 9.62 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 524[M+H] <sup>+</sup> , 546[M+Na] <sup>+</sup> . MS ESI nega: 558[M+Cl] <sup>-</sup> .
87-7		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.34 - 2.58 (m, 9 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.92 - 3.98 (m, 2 H) 3.98 - 4.04 (m, 2 H) 4.22 - 4.28 (m, 1 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.30 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.24 (d, J=1.0 Hz, 1 H). MS ESI posi: 541[M+H] <sup>+</sup> .
87-8		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.96 - 2.19 (m, 2 H) 2.33 - 2.41 (m, 5 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.36 - 3.88 (m, 4 H) 4.49 - 4.66 (m, 1 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 5.13 - 5.20 (m, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 8.03 - 8.05 (m, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 537[M+H] <sup>+</sup> , 559[M+Na] <sup>+</sup> .

【 0 8 6 1 】

【表 67 - 2】

実施例	構造	
87-9		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.24 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 2.34 - 2.41 (m, 5 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 2 H) 4.03 - 4.10 (m, 2 H) 4.31 - 4.36 (m, 1 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 4.72 - 4.78 (m, 1 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.23 (d, J=10.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 523[M+H] <sup>+</sup> , 545[M+Na] <sup>+</sup> .
87-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 2.35 (s, 3 H) 2.36 - 2.41 (m, 2 H) 2.42 - 2.50 (m, 2 H) 3.23 - 3.32 (m, 5 H) 3.41 (s, 3 H) 3.44 (t, J=5.4 Hz, 2 H) 3.55 (t, J=5.4 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=5.4 Hz, 2 H) 3.77 - 3.88 (m, 2 H) 4.96 - 5.03 (m, 2 H) 5.12 - 5.19 (m, 1 H) 7.22 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI posi: 583[M+H] <sup>+</sup> , 605[M+Na] <sup>+</sup> .

【 0 8 6 2 】

実施例 88 - 1

10

20

30

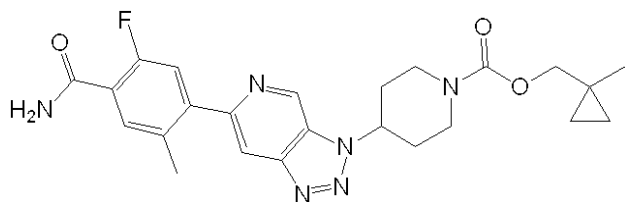
40

50

(1 - メチルシクロプロピル)メチル 4 - [ 6 - ( 4 - カルバモイル - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 3 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 8 6 3 】

【 化 4 6 1 】



10

参考例 35 - K で得られた化合物 ( 10 m g ) と塩化アンモニウム ( 3 . 4 m g ) を用いて、実施例 74 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 ( 0 . 9 m g ) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.34 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.27 - 2.51 (m, 7 H) 3.07 - 3.29 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.42 - 4.51 (m, 2 H) 5.01 - 5.12 (m, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 6.76 - 6.85 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 2 H) 9.28 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H]<sup>+</sup>.

【 0 8 6 4 】

20

以下の実施例 88 - 2 ~ 88 - 15 も、参考例 35 - K で得られた化合物と対応するアミンを用いて、実施例 5 - 1 または実施例 74 - 1 に記載された方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 68 - 1 ~ 68 - 2 に示す。

【 0 8 6 5 】

【表 68 - 1】

実施例	構造	
88-2		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.34 - 0.40 (m, 2 H) 0.48 - 0.54 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 1.22 - 1.31 (m, 3 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 3.07 - 3.26 (m, 2 H) 3.50 - 3.58 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.40 - 4.50 (m, 2 H) 5.00 - 5.09 (m, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 9.23 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 495[M+H] <sup>+</sup> .
88-3		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.42 (m, 2 H) 0.50 - 0.58 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 2.27 - 2.47 (m, 7 H) 2.34 (s, 3 H) 3.06 - 3.25 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.12 - 4.18 (m, 2 H) 4.20 - 4.26 (m, 2 H) 4.39 - 4.51 (m, 2 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 8.04 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=0.8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 507[M+H] <sup>+</sup> .
88-4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.35 - 0.43 (m, 2 H) 0.48 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.86 - 2.08 (m, 4 H) 2.26 - 2.53 (m, 4 H) 2.34 (s, 3 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 3.64 - 3.78 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.39 - 4.54 (m, 2 H) 4.99 - 5.14 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 9.25 - 9.35 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 521[M+H] <sup>+</sup> .
88-5		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.26 - 2.53 (m, 4 H) 2.39 (s, 3 H) 3.05 - 3.30 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 2 H) 3.67 - 3.77 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.00 - 5.14 (m, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 8.01 - 8.12 (m, 2 H) 9.30 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 525[M+H] <sup>+</sup> .
88-6		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.34 - 0.43 (m, 2 H) 0.46 - 0.54 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H) 2.27 - 2.47 (m, 7 H) 3.02 - 3.49 (m, 10 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.39 - 4.52 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 9.22 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 539[M+H] <sup>+</sup> .
88-7		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.37 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.25 - 2.65 (m, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 3.10 - 3.27 (m, 2 H) 3.66 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 - 3.92 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 5.01 - 5.14 (m, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 8.02 - 8.11 (m, 2 H) 9.28 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 511[M+H] <sup>+</sup> .
88-8		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.43 (m, 2 H) 0.49 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.27 - 2.53 (m, 7 H) 3.06 - 3.11 (m, 3 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 3.85 - 4.05 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.40 - 4.54 (m, 2 H) 5.00 - 5.15 (m, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 1 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.28 - 9.37 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 525[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

【 0 8 6 6 】

【表 68 - 2】

実施例	構造	
88-9		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.44 (m, 2 H) 0.49 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.24 - 2.54 (m, 4 H) 2.37 (s, 3 H) 3.09 - 3.31 (m, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 4.38 - 4.54 (m, 2 H) 4.94 - 5.23 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 524[M+H] <sup>+</sup> .
88-10		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.34 - 0.44 (m, 2 H) 0.47 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.26 - 2.49 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.09 - 3.27 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.00 - 4.08 (m, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 1 H) 7.99 - 8.05 (m, 1 H) 8.07 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 573[M+H] <sup>+</sup> .
88-11		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.44 (m, 2 H) 0.49 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.29 - 1.42 (m, 3 H) 2.24 - 2.53 (m, 4 H) 2.39 (s, 3 H) 3.07 - 3.28 (m, 2 H) 3.64 - 3.87 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.28 - 4.55 (m, 3 H) 4.99 - 5.14 (m, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 8.01 - 8.07 (m, 1 H) 8.08 - 8.11 (m, 1 H) 9.31 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 525[M+H] <sup>+</sup> .
88-12		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.44 (m, 2 H) 0.49 - 0.57 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.54 (m, 5 H) 2.37 (s, 3 H) 2.60 - 2.75 (m, 1 H) 3.09 - 3.40 (m, 5 H) 3.48 - 3.59 (m, 1 H) 3.97 (s, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 4.96 - 5.18 (m, 2 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.99 - 8.07 (m, 1 H) 8.11 - 8.17 (m, 1 H) 9.38 - 9.45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 585[M+H] <sup>+</sup> .
88-13		$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.35 - 0.44 (m, 2 H) 0.48 - 0.55 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.28 - 2.49 (m, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 4.04 - 4.10 (m, 2 H) 4.31 - 4.38 (m, 1 H) 4.41 - 4.53 (m, 3 H) 4.73 - 4.79 (m, 1 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 9.25 (d, J=1.2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 523[M+H] <sup>+</sup> .
88-14		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.43 (m, 2 H) 0.50 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.26 - 2.56 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 3.09 - 3.31 (m, 5 H) 3.97 (s, 2 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 5.05 - 5.19 (m, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 8.13 - 8.17 (m, 1 H) 9.46 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 520[M+H] <sup>+</sup> .
88-15		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta$ ppm 0.36 - 0.44 (m, 2 H) 0.49 - 0.56 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 2.24 - 2.53 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 3.08 - 3.29 (m, 2 H) 3.38 - 3.49 (m, 2 H) 3.63 - 3.90 (m, 6 H) 3.97 (s, 2 H) 4.39 - 4.54 (m, 2 H) 5.03 - 5.18 (m, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 9.44 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 537[M+H] <sup>+</sup> .

10

20

30

40

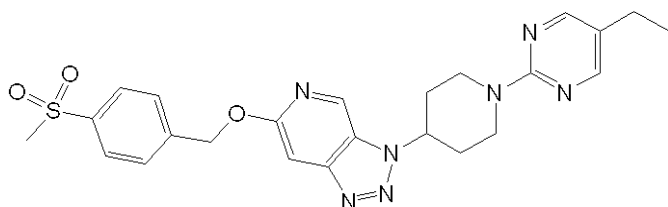
【 0 8 6 7 】

実施例 89 - 1

3 - [ 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] オキシ } - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【 0 8 6 8 】

## 【化 4 6 2】



参考例 18 で得られた化合物 (100 mg) と 4 - (メチルスルホニル) ベンジルアルコール (242 mg) を用いて、実施例 29 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (24 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 2.27 - 2.32 (m, 2 H) 2.33 - 2.41 (m, 2 H) 2.51 (q,  $J=7.5$  Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.15 - 3.22 (m, 2 H) 4.95 - 5.00 (m, 2 H) 5.01 - 5.07 (m, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 7.38 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H) 7.67 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.94 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 8.22 (s, 2 H) 8.72 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H).

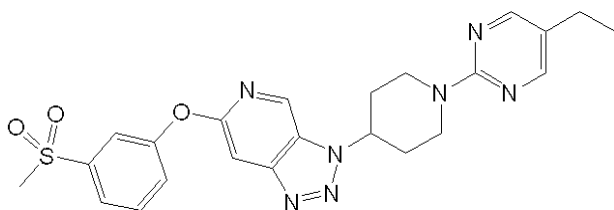
MS ESI/APCI Dual posi: 494[M+H]<sup>+</sup>.

## 実施例 89 - 2

3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - [3 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] ピリジン

## 【0869】

## 【化 4 6 3】



参考例 18 で得られた化合物 (100 mg) と 3 - メタンスルホニルフェノール (53.4 mg) を用いて、実施例 29 - 1 と同様の操作にて反応及び精製を行い、表題化合物 (106 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (t,  $J=7.7$  Hz, 3 H) 2.30 - 2.44 (m, 4 H) 2.51 (q,  $J=7.7$  Hz, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 3.17 - 3.25 (m, 2 H) 4.96 - 5.02 (m, 2 H) 5.05 - 5.13 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 3 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 8.23 (s, 2 H) 8.77 - 8.81 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H]<sup>+</sup>, 502[M+Na]<sup>+</sup>.

## 【0870】

## 試験例 1

本発明による化合物をヒト GPR119 発現細胞に添加し、同細胞の cAMP 産生量を指標として GPR119 アゴニスト活性の評価を行った。

## 【0871】

## (1) ヒト GPR119 発現細胞の構築

ヒト GPR119 (NM\_178471) はヒト MTC 多組織 cDNA パネル (Clontech) を鋳型とし、KOD-plus polymerase を用いたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により増幅した。ヒト GPR119 増幅産物をインサートとして p cDNA5 / FRT / TO (Invitrogen) に組み込み、Flp-In T-Rex システムを用いてテトラサイクリン用量依存的にヒト GPR119 遺伝子を発現誘導可能な細胞株を作製した。

## 【0872】

## (2) 細胞内 cAMP 産生亢進の測定法

10

20

30

40

50

当該細胞株に最終濃度10 ng/mlのテトラサイクリンを添加し、ヒトGPR119を発現誘導した。発現誘導刺激24時間後に細胞を回収し、アッセイ用緩衝液(D-MEM (Invitrogen)、1mM 3-Isobutyl-1-Methylxanthine (Sigma)、0.01%ウシ血清アルブミン (Sigma))に懸濁した後に5000 cells/15  $\mu$ lで96穴ハーフエリアプレート(コーニング)に播種した。アッセイバッファーに溶解した被検化合物溶液15  $\mu$ lを各ウェルに添加し、37で30分間インキュベートした後にcAMP HiRangeキット(Cisbio)のプロトコールに従いEnVisionにて時間分解蛍光(Ex:320nm、Em:665nm、620nm)を測定した。測定された蛍光強度からanti-cAMP-CryptateとcAMP-d2のRatio値を算出した。Ratio値の解析にはXLF 10  
Fitを使用し、cAMP標準曲線を作成した後に被検化合物存在下における各ウェルのcAMP濃度を算出した。被検化合物高用量下の最大cAMP濃度(Emax)からDMSO存在下のcAMP濃度を差し引いた値より、最大に活性化されたGPR119活性を100%として、50%活性化する化合物濃度(EC<sub>50</sub>)を算出した。なお、被検化合物の最大活性化率(Emax)を算出できない場合、DMSO存在下のcAMP濃度を100%として、被検化合物存在下のcAMP濃度上昇率(%stimulation)を算出した。

【0873】

(3) 結果

本発明の化合物について上記試験を行った測定結果をもとに算出したGPR119アゴニスト活性を表69-1~69-10に示す。 20

【0874】

【表 6 9 - 1】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
1-1	31
1-2	45
1-3	57
2-1	13
2-2	56
2-3	505
3-1	91
3-2	14
3-3	51
3-4	19
3-5	59
3-6	45
3-7	95
3-8	110
3-9	180
3-10	343
3-11	446
3-12	42
3-13	20
3-14	30
4-1	51
4-2	126
4-3	19
4-4	21
4-5	403
5-1	41
5-2	68
5-3	41
6-1	40
7-1	108

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
7-2	144
8-1	70
8-2	3423
9-1	34
9-2	29
10-1	102
10-2	229
11-1	63
11-2	17
11-3	18
11-4	215
11-5	277
11-6	24
11-7	104
11-8	141
12-1	14
12-2	5
13-1	140
13-2	31
13-3	43
13-4	20
13-5	34
13-6	54
13-7	9
13-8	11
13-9	32
13-10	144
13-11	17
13-12	15
13-13	19

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
13-14	33
13-15	10
13-16	32
13-17	134
13-18	181
13-19	59
13-20	29
13-21	228
14-1	52
14-2	30
14-3	21
14-4	130
14-5	121
14-6	238
14-7	159
14-8	251
14-9	26
14-10	65
14-11	100
14-12	50
15-1	3
15-2	24
15-3	33
15-4	107
15-5	134
15-6	550
15-7	168
15-8	658
15-9	23
15-10	58

10

20

30

【 0 8 7 5 】



【表 6 9 - 2】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
16-1	4767
16-2	139
16-3	75
16-4	2408
16-5	112
16-6	36
16-7	414
16-8	2368
16-9	2272
16-10	885
16-11	133
17-1	35
17-2	115
17-3	81
17-4	124
17-5	33
18-1	25
18-2	65
18-3	31
18-4	82
18-5	106
18-6	25
18-7	167
18-8	145
18-9	28
18-10	147
18-11	104
18-12	58
18-13	215
18-14	180

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
19-1	79
19-2	42
19-3	106
19-4	40
19-5	19
19-6	127
19-7	262
19-8	65
19-9	83
19-10	57
19-11	58
19-12	228
19-13	81
19-14	76
19-15	127
19-16	292
19-17	178
19-18	301
19-19	1706
19-20	14
19-21	16
19-22	18
19-23	21
19-24	26
19-25	18
19-26	104
19-27	29
19-28	11
19-29	11
19-30	20

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
19-31	21
19-32	22
19-33	23
19-34	25
19-35	63
19-36	38
19-37	19
19-38	22
19-39	35
19-40	40
19-41	22
19-42	33
19-43	20
19-44	87
19-45	39
19-46	11
19-47	8
19-48	8
19-49	12
19-50	9
19-51	16
19-52	15
19-53	33
19-54	48
19-55	30
19-56	22
19-57	12
19-58	42
19-59	18
19-60	32

10

20

30

【 0 8 7 6 】

【表 6 9 - 3】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
19-61	23
19-62	261
19-63	122
19-64	113
19-65	3297
19-66	156
19-67	171
19-68	159% at 200nM
20-1	35
20-2	1709
20-3	51
20-4	949
20-5	458
20-6	12
20-7	18
20-8	59
20-9	132
21-1	101
21-2	135
21-3	533
21-4	2768
22-1	20
23-1	13
24-1	7
24-2	4
24-3	14
24-4	14
24-5	22
25-1	122
25-2	79

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
25-3	48
25-4	44
25-5	171
25-6	97
25-7	34
26-1	35
26-2	53
27-1	21
27-2	9
27-3	7
28-1	273
29-1	17
29-2	25
30-1	19
31-1	103
32-1	443
32-2	420
32-3	148
32-4	405
32-5	97
33-1	1026
33-2	568
33-3	831
33-4	373
33-5	113
34-1	882
34-2	113
35-1	44
35-2	31

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
35-3	20
35-4	6
36-1	397
37-1	17
37-2	6
37-3	123
37-4	96
38-1	88
38-2	116
38-3	762
38-4	132% at 20 μ M
38-5	144% at 20 μ M
39-1	144
40-1	38
40-2	10
40-3	33
40-4	13
40-5	46
40-6	334
40-7	117
40-8	456
40-9	42
40-10	142
40-11	708
40-12	19
40-13	1957
40-14	174% at 10 μ M
40-15	5198
40-16	770
40-17	34

10

20

30

【 0 8 7 7 】

40

【表 6 9 - 4】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)	実施例	EC <sub>50</sub> (nM)	実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
40-18	65	42-2	7	45-4	41
40-19	68	42-3	15	45-5	14
41-1	15	42-4	29	45-6	9
41-2	8	42-5	28	46-1	13
41-3	36	43-1	46	46-2	64
41-4	332% at 10 μ M	43-2	27	46-3	28
41-5	1536	43-3	197	46-4	617
41-6	47	43-4	95	46-5	91
41-7	36	43-5	33	46-6	34
41-8	29	43-6	142	46-7	144
41-9	30	43-7	30	46-8	304% at 10 μ M
41-10	61	43-8	54	46-9	35
41-11	14	43-9	23		
41-12	22	43-10	40	47-1	17
41-13	2174	43-11	27	47-2	177
41-14	58	43-12	21	48-1	42
41-15	351% at 8 μ M	43-13	24	48-2	11
41-16	924	44-1	29	48-3	50
41-17	101	44-2	8	48-4	21
41-18	172	44-3	9	48-5	23
41-19	383	44-4	18	48-6	36
41-20	423	44-5	9	49-1	53
41-21	173% at 10 μ M	44-6	9	49-2	12
41-22	286	44-7	30	49-3	12
41-23	283% at 10 μ M	44-8	16	49-4	22
41-24	25	44-9	6	49-5	10
41-25	2260	44-10	54	49-6	33
41-26	1455	45-1	11	49-7	2627
41-27	42	45-2	25	49-8	25
42-1	16	45-3	11	49-9	27

10

20

30

40

【 0 8 7 8 】

【表 6 9 - 5】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
49-10	21
49-11	31
49-12	12
49-13	82
49-14	68
49-15	66
49-16	13
49-17	23
49-18	25
49-19	26
50-1	55
50-2	123
50-3	120
50-4	136
50-5	83
50-6	64
50-7	237
50-8	2372
51-1	28
51-2	895
51-3	166
51-4	220
51-5	46
51-6	27
51-7	28
51-8	22
52-1	21
52-2	21
52-3	28
53-1	12

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
53-2	15
53-3	36
53-4	34
54-1	68
54-2	42
54-3	93
54-4	20
54-5	44
54-6	245
54-7	525
55-1	97
55-2	88
55-3	126
55-4	31
55-5	33
55-6	186
56-1	52
56-2	92
56-3	210
56-4	19
56-5	10
56-6	14
56-7	13
56-8	16
56-9	35
56-10	15
56-11	21
56-12	15
56-13	46
56-14	17

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
56-15	32
56-16	22
56-17	22
56-18	49
56-19	24
56-20	21
56-21	24
56-22	19
56-23	23
57-1	8
57-2	15
57-3	27
57-4	11
57-5	21
57-6	21
57-7	13
57-8	9
57-9	7
57-10	19
57-11	13
57-12	22
57-13	15
57-14	13
57-15	12
57-16	31
57-17	7
57-18	11
57-19	8
57-20	11
57-21	10

10

20

30

【 0 8 7 9 】

【表 69 - 6】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)	実施例	EC <sub>50</sub> (nM)	実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
57-22	7	61-5	59	68-5	29
57-23	16	61-6	39	68-6	211
58-1	33	61-7	92	68-7	24
58-2	17	61-8	56	68-8	84
58-3	21	61-9	205	68-9	79
58-4	29	61-10	56	68-10	127
59-1	61	62-1	266	68-11	154
59-2	139	63-1	494	68-12	583
59-3	128	63-2	512	68-13	59
59-4	107	63-3	198	69-1	66
59-5	1075	63-4	99	69-2	37
59-6	183	63-5	68	69-3	38
59-7	220	64-1	17	69-4	26
59-8	516			69-5	45
59-9	92			69-6	544% at 2 $\mu$ M
59-10	7	65-1	81	69-7	14
59-11	7	66-1	35	69-8	2
59-12	52	66-2	168	69-9	52
60-1	8	66-3	317% at 20 $\mu$ M	69-10	224
60-2	37	66-4	415% at 20 $\mu$ M	69-11	157
60-3	22	66-5	120	69-12	34
60-4	12	66-6	39	69-13	45
60-5	11	66-7	51	69-14	19
60-6	67	66-8	201	69-15	22
60-7	55	66-9	412	69-16	41
60-8	14	67-1	192	69-17	814
61-1	44	68-1	56	69-18	245
61-2	177	68-2	33	69-19	32
61-3	51	68-3	25	69-20	35
61-4	93	68-4	19	69-21	394

10

20

30

【 0 8 8 0 】

【表 69 - 7】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
69-22	1007
69-23	29
69-24	1178
69-25	374
69-26	51
69-27	317% at 20 μ M
69-28	697
69-29	22
69-30	29
69-31	343
69-32	491
69-33	1023
69-34	1139
69-35	28
69-36	10
69-37	32
69-38	12
69-39	36
69-40	56
69-41	25
69-42	21
69-43	22
69-44	17
69-45	5
69-46	6
69-47	100
69-48	73
69-49	59
69-50	309
69-51	2232

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
69-52	1464
69-53	1064
69-54	297
69-55	257
69-56	96
69-57	541
69-58	202% at 20 μ M
69-59	292
69-60	771
69-61	322
69-62	306
69-63	282
69-64	812
70-1	11
70-2	53
70-3	723
70-4	36
70-5	13
70-6	4
70-7	217
70-8	376
70-9	32
71-1	13
71-2	33
71-3	31
71-4	32
71-5	16
71-6	54
71-7	71
71-8	45

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
71-9	31
72-1	15
72-2	6
72-3	72
72-4	54
72-5	66
72-6	60
73-1	2
73-2	47
73-3	37
73-4	32
73-5	29
74-1	19
74-2	25
74-3	8
74-4	21
74-5	53
74-6	39
74-7	69
74-8	61
74-9	34
74-10	70
74-11	86
74-12	64
74-13	103
74-14	77
74-15	93
75-1	18
75-2	60
75-3	18

10

20

30

【 0 8 8 1 】

【表 6 9 - 8】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
75-4	96
75-5	98
75-6	431
75-7	73
75-8	101
75-9	18
75-10	37
75-11	24
75-12	50
75-13	39
75-14	102
75-15	56
75-16	96
75-17	19
75-18	47
75-19	29
75-20	58
75-21	118
75-22	206
75-23	74
75-24	155
75-25	13
75-26	26
75-27	16
75-28	40
75-29	60
75-30	219
75-31	120
75-32	297
75-33	10

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
75-34	29
75-35	11
75-36	27
75-37	47
75-38	201
75-39	94
75-40	182
75-41	83
75-42	135
75-43	64
75-44	213
75-45	27
75-46	55
75-47	54
75-48	68
75-49	19
75-50	45
75-51	77
75-52	103
75-53	15
75-54	35
75-55	22
75-56	93
75-57	9
75-58	34
75-59	17
75-60	33
76-1	101
76-2	300
76-3	362

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
76-4	105
76-5	209
76-6	186
76-7	121
76-8	223
76-9	225
76-10	637
76-11	448
76-12	226
76-13	193
76-14	571
77-1	97
77-2	125
77-3	204
77-4	168
77-5	93
77-6	162
77-7	213
77-8	99
77-9	37
77-10	33
77-11	61
77-12	65
77-13	311
77-14	241
77-15	400
77-16	243
78-1	2
78-2	5
78-3	9

10

20

30

【 0 8 8 2 】

【表 69 - 9】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
78-4	6
78-5	9
78-6	23
78-7	10
78-8	31
78-9	38
78-10	25
78-11	19
78-12	25
78-13	51
79-1	16
79-2	78
79-3	36
79-4	59
79-5	70
79-6	155
79-7	89
79-8	171
79-9	94
80-1	28
80-2	36
80-3	23
80-4	85
80-5	66
80-6	58
80-7	53
80-8	29
80-9	94
80-10	135
80-11	183

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
80-12	202
80-13	84
80-14	63
80-15	160
80-16	219
80-17	108
80-18	106
80-19	107
80-20	215
80-21	85
80-22	201
81-1	29
81-2	57
81-3	43
81-4	145
81-5	56
81-6	37
81-7	59
81-8	25
81-9	80
81-10	137
81-11	221
81-12	259
81-13	201
81-14	175
81-15	166
81-16	279
81-17	29
82-1	57
82-2	194

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
82-3	79
82-4	135% at 6 $\mu$ M
82-5	260
82-6	175
82-7	146
82-8	184
82-9	97
82-10	778
82-11	573
82-12	105
82-13	437
82-14	834
82-15	122
82-16	854
83-1	523
83-2	199
83-3	141
83-4	636
83-5	246
83-6	1079
84-1	6
84-2	6
84-3	27
84-4	6
84-5	17
84-6	11
84-7	41
84-8	225
84-9	66
84-10	134

10

20

30

【 0 8 8 3 】



【表 69 - 10】

実施例	EC <sub>50</sub> (nM)	実施例	EC <sub>50</sub> (nM)	実施例	EC <sub>50</sub> (nM)
84-11	45	86-6	380% at 20 μM	88-3	88
84-12	72	86-7	3412	88-4	65
84-13	5	86-8	1667	88-5	96
85-1	53	86-9	1357	88-6	91
85-2	120	86-10	356	88-7	264
85-3	137	87-1	8	88-8	388
85-4	129	87-2	14	88-9	149
85-5	857	87-3	14	88-10	235
85-6	212	87-4	50	88-11	110
85-7	501	87-5	76	88-12	197
85-8	393	87-6	31	88-13	443
85-9	96	87-7	130	88-14	109
86-1	859	87-8	80	88-15	164
86-2	1508	87-9	83	89-1	26
86-3	2077	87-10	38	89-2	64
86-4	152	88-1	67		
86-5	266% at 20 μM	88-2	81		

10

20

## 【0884】

本発明化合物の製剤例を以下に示す。

## 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表される化合物	10mg	
	乳糖	700mg	
	コーンスターチ	274mg	
	HPC-L	16mg	
			1000mg

30

式 (I) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

## 【0885】

## 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式 (I) で表される化合物	10mg	
	乳糖	79mg	
	コーンスターチ	10mg	
	ステアリン酸マグネシウム	1mg	
			100mg

40

式 (I) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 【0886】

50

## 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 ( I ) で表される化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	H P C - L	3mg
		150mg

式 ( I ) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C - L ) 水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい ( 12 / 60 メッシュ ) で篩過し整粒し、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 8 8 7 】

## 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 ( I ) で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	CMC-Na	15mg
		150mg

式 ( I ) で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC - Na ( カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩 ) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し 150 mg の錠剤を得る。

【 0 8 8 8 】

## 製剤例 5

静脈用製剤は次のように製造する。

式 ( I ) で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 ml の速度で患者に静脈内投与される。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 8 8 9 】

本発明は、優れた G P R 1 1 9 アゴニスト作用を有し、糖尿病に由来する疾病等の予防又は治療に有効な医薬品を提供することによって、患者の負担を軽減し、医薬品産業の発達に寄与することが期待される。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
		C 0 7 D 401/04	

(72)発明者 小橋 陽平  
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 川村 円  
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 塩澤 史康  
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 清水 由紀  
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 川部 憲一  
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 濱田 まこと  
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB06 BB08 CC22 CC29 CC42  
CC47 DD02 DD04 DD10 DD22 DD42 EE01  
4C065 AA05 BB03 BB05 CC01 DD03 DD04 EE02 HH06 HH07 JJ01  
JJ03 KK09 LL01 PP03 PP04 PP07 PP08 PP10 PP13 PP14  
PP20  
4C086 AA01 AA02 BC37 BC42 BC60 BC61 BC62 CB05 GA02 GA07  
GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZC35 ZC41

## 【要約の続き】

で表される5又は6員のヘテロアリアルを示す。]

【選択図】なし