

明 細 書

発明の名称：

トリアジノン化合物及びT型カルシウムチャネル阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害作用をもつ新規トリアジノン化合物に関する。

背景技術

[0002] 電位依存性カルシウムチャネルは、細胞外から細胞内へのカルシウムイオンの流入を制御する膜貫通マルチサブユニットタンパク質である。この電位依存性カルシウムチャネルは、哺乳類細胞においてさらに多数のタイプに分類されている。その主要なタイプとしては、L型、T型、N型、P/Q型及びR型が知られており、骨格筋、心筋、肺、平滑筋及び脳を含めた種々の組織においてそれぞれの役割を果たしている。これらのタイプのうち、「T型」（又は「低閾値活性化型」）カルシウムチャネルは、これらがL型カルシウムチャネルのより長い（L＝長持ちする（long-lasting））開口時間と比べて、より短時間（T＝一時的な（transient））に開口する特性を持つためこう名付けられている。〔非特許文献1〕。

[0003] T型カルシウムチャネルはそのチャネル特性より、L型カルシウムチャネルの開口や、ナトリウムチャネルの活動電位変動の要因となっていることが知られている。ここで、ナトリウムチャネルの活動電位変動の異常（異常発火）による神経の過剰な興奮は、神経障害性疼痛の発生機序と考えられており、その異常発火にT型カルシウムチャネルが関与し、T型カルシウムチャネルを阻害することにより異常発火自体を抑え疼痛を抑制すると考えられている〔非特許文献2〕。

より詳細に説明すると、ヒトを含めた種々の哺乳動物から特定されているT型カルシウムチャネルには、 $\alpha 1G$ （Cav 3. 1）、 $\alpha 1H$ （Cav 3. 2）、および $\alpha 1I$ （Cav 3. 3）と呼ばれる3つのサブタイプがある。T

型カルシウムチャネルの3つのサブタイプの内 $\alpha 1H$ が、疼痛の伝達に関与する後根神経節(DRG)や脊髄後角に発現している[非特許文献2、非特許文献12]。 $\alpha 1H$ を欠損させたノックアウトマウスにおいて急性疼痛モデル(テイルクリップ、テイルフリップ、ホットプレート試験)、炎症性疼痛モデル(カプサイシン、ホルマリン誘発試験)、内臓痛モデル(酢酸、硫酸マグネシウム誘発)での鎮痛作用が報告されている。また、その際に一般行動に異常は認められていない[非特許文献3]。

さらに、 $\alpha 1H$ のアンチセンスを投与し脊髄にて発現を抑制することにより、神経障害性疼痛モデルラット(CCD)にて鎮痛作用が確認されている[り、非特許文献4]。また、DRGでの発現抑制を行った場合においても、神経障害性疼痛モデルラット(CCI)にて鎮痛作用が報告されている[非特許文献5]。

糖尿病性神経障害を伴う疼痛に対する作用として、ストレプトゾチン投与することにより作成した糖尿病性神経障害を伴う疼痛モデルラットのDRGにおいて、 $\alpha 1H$ の遺伝子発現が上昇しているという報告[非特許文献6]やT型カルシウムチャネル電流が増強しているという報告があり[非特許文献7]、これに $\alpha 1H$ のアンチセンスを髄腔内投与した場合においても、疼痛抑制作用が確認されている[非特許文献8]。また $\alpha 1H$ のノックアウトマウスに対してストレプトゾチンを投与した場合には疼痛発症が完全に抑えられ、糖尿病性モデルマウスであるob/obマウスにおいて、DRGでの $\alpha 1H$ の発現が上昇し、T型カルシウムチャネル阻害剤によって、鎮痛作用が得られていることが報告されている[非特許文献9]。以上の事実より、T型カルシウムチャネルの阻害作用を有する化合物は、疼痛治療としての利用が考えられる。

[0004] また、T型カルシウムチャネルは、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、癌性疼痛などの疼痛のほか、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、うつ病、不安、睡眠障害(sleep disorder)、睡眠障害(sleep disturbance)、精神病、統合失調症、心不整脈、

高血圧症、疼痛、癌、糖尿病、過活動性膀胱、慢性腎臓病、不妊および性的不全を含めた種々の疾患および障害に関連する病理に関係があるとされている〔非特許文献2、非特許文献3、非特許文献10、非特許文献11、非特許文献13、非特許文献14〕。

[0005] このような疾患の治療法には多数の問題があり、新規な医薬品の開発が望まれている。T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物についても、すでにいくつかの報告がなされているが（例えば特許文献1乃至3参照）、さらなる薬剤の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2009／146540号

特許文献2：国際公開第2011／115813号

特許文献3：国際公開第2011／035159号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：ニューロンの生理学 京都大学学術出版会 2009

非特許文献2：ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー 163巻、484-495頁（2011年）

非特許文献3：ジーンズ ブレイン アンド ビヘービア 6巻、425-431頁（2007年）

非特許文献4：アクタ ファーマコロジカ シニカ27巻（12号） 1547-1552頁（2006年）

非特許文献5：ジ エンボ ジャーナル 24巻 315-324頁（2005年）

非特許文献6：ジャーナル オブ ニューロケミストリー 119巻（3号） 594-603頁（2011年）

非特許文献7：ジャーナル オブ ニューロサイエス 28巻（12号） 3305-3316頁（2007年）

非特許文献8：ペイン 145巻（1-2号） 184-195頁（2009年）

)

非特許文献9：ダイアベータス 58巻 2656-2665頁(2009年)

非特許文献10：ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタルセラピューティクス 335巻 2号 409-417頁(2010年)

非特許文献11：ジャーナル オブ アシステッド リプロダクション アンド ジェネティクス 28巻 1号 23-30頁(2011年)

非特許文献12：ファーマコロジカルレビュー 83巻、117-161頁(2003年)

非特許文献13：ニューロロジー アンド ユーロダイナミクス 26巻 870-878頁 (2007年)

非特許文献14：ビージェユー インターナショナル 99巻(2号) 436-441頁 (2007年)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である新規なトリアジノン化合物を提供する。さらに本発明は、本発明の化合物を含有する医薬組成物も提供する。

課題を解決するための手段

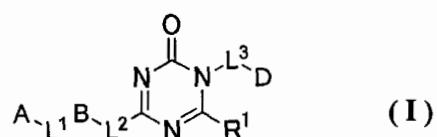
[0009] 本発明者らはT型電位依存性カルシウムチャネルの阻害薬を見出すべく、鋭意検討したところ本発明化合物が、高いT型電位依存性カルシウムチャネルの阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は以下を特徴とするものである。

[0010] (1)

式(1)：

[化1]



[式中、

R¹は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基

(該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基及びジC₁₋₆アルキルアミノ基は、無置換であるか、又は置換基群V⁸より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)

又はC₃₋₁₁シクロアルキル基

(該C₃₋₁₁シクロアルキル基は、無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)

を意味し、

L¹及びL²は、それぞれ独立して

単結合、

NR²、

O、

S、

SO、

SO₂

又は C_{1-6} アルキレン基

(該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の 1 つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^3 で置き換えられていてもよい。)

の何れかを意味し、

Bは、

C_{3-11} シクロアルキレン基、

C_{3-11} シクロアルケニレン基、

3-11 員ヘテロシクリレン基、

C_{6-14} アリーレン基、

5-10 員ヘテロアリーレン基

(該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11 員ヘテロシクリレン基、 C_{6-14} アリーレン基及び 5-10 員ヘテロアリーレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されており、

さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の 1 つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)、

C_{1-6} アルキレン基、

C_{2-6} アルケニレン基

又は C_{2-6} アルキニレン基

(該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されており、

さらに該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基中の 1 つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)

を意味し、ただし、 L^1 が単結合、 O 又は C_{1-6} アルキレン基であって、 L^2 が単結合又は C_{1-6} アルキレン基であるとき、 B は C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基又は C_{6-14} アリーレン基ではなく、 L^1 が単結合、 O 又は C_{1-6} アルキレン基であって、 L^2 が NR_2 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 であるとき、 B は C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基ではなく

A は、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基

(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルケニル基は無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-11} シクロアルキル基、

C_{3-11} シクロアルケニル基、

3-11員ヘテロシクリル基、

C_{6-14} アリール基

又は5-10員ヘテロアリール基

(該 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)

を意味し、

L^3 は、

C_{1-6} アルキレン基

(該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。)を意味し、

D は、

C_{3-1}^{11} シクロアルキル基、 C_{3-1}^{11} シクロアルケニル基、 $3-11$ 員ヘテロアルケニル基、 $3-11$ 員ヘテロシクリル基、 C_{6-14}^{14} アリール基、 $5-10$ 員ヘテロアリール基及び $5-10$ 員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)
 置換基で置換されている。 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6}^{6} アルキル基、 C_{2-6}^{6} アルケニル基
 (該 C_{1-6}^{6} アルキル基及び C_{2-6}^{6} アルケニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、
 C_{3-1}^{11} シクロアルキル基、 C_{3-1}^{11} シクロアルケニル基、 $3-11$ 員ヘテロシクリル基、 $3-11$ 員ヘテロアリール基、 $5-10$ 員ヘテロアリール基、 $5-10$ 員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。

)
 を意味し、置換基群 V^6 は、置換基群 V^8 を構成する各置換基、 C_{1-6}^{6} アルキル基、 C_{2-6}^{6} アルケニル基及び C_{2-6}^{6} アルキル基 (該 C_{1-6}^{6} アルキル基、 C_{2-6}^{6} アルケニル基及び C_{2-6}^{6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単

独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^8 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (該 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) 、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員ヘテロアリール基 (該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員ヘ

テロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及びC

$_{1-3}$ ハロアルキル基により構成される置換基群を意味する。]

で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(2)

L^3 が、 C_{1-3} アルキレン基である(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(3)

R^1 が水素原子又は C_{1-6} アルコキシ基(該 C_{1-6} アルコキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群 V^7 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(該 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカル

ボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する（1）又は（2）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（4）

R^1 が水素原子である（3）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（5）

R^1 が C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^0 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^0 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、置換基群 V^1 は、置換基群 V^0 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6}

シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する(1)又は(2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(6)

R^1 が C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又はハロゲン原子で置換されている。)である(5)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(7)

L^1 が単結合、 NR^{2a} 、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3a} で置き換えられていてもよい。)であり、

L^2 とBが、

L^2 が単結合であり、かつBが、3-11員ヘテロシクリレン基又は5-1

0員ヘテロアリーレン基（該3-11員ヘテロシクリレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）であるか、

又は、 L^2 が NR^{2b} 、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、C=O、C=S又は NR^{3b} で置き換えられていてもよい。）であり、かつBが、 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基又は5-10員ヘテロアリーレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）

、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれ

る1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味し、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基である（１）乃至（６）のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（８）

L^1 が単結合であり、

L^2 とBが、

L^2 が単結合であり、かつBが、４－７員ヘテロシクリレン基（該４－７員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該４－７員ヘテロシクリレン基中の１つのメチレン基は、１，１－ C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

又は、 L^2 が NR^{2c} 、O又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基中の１つのメチレン基は、O又は NR^{3c} で置き換えられていてもよい。）であり、かつBが、 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基又は４－７員ヘテロシクリレン基（該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び４－７員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び４－７員ヘテロシクリレン基中の１つのメチレン基は、１，１－ C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基により構成される置換基群を意味し、

R^{2c} 及び R^{3c} は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基である（７）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（９）

L^1 が単結合であり、

L^2 とBが、

L^2 が単結合であり、かつBが、4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

又は、 L^2 が $NR^{2\circ}$ 、O又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O又は $NR^{3\circ}$ で置き換えられていてもよい。）であり、かつBが、 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基により構成される置換基群を意味し、

$R^{2\circ}$ 及び $R^{3\circ}$ は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基である（1）乃至（6）のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（10）

Dが、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）

、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロア

リール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する（1）乃至（9）のいずれか一項に記載の記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（11）

Dが、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^4 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロ

アルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基又はC₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されている。）で置換されている。）により構成される置換基群を意味する（10）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（12）

Dが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基で置換されている。）である（11）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（13）

Dが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基は、1つ以上のC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基又はC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基（該C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及

びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基で置換されている。)で置換されており、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基で置換されていてもよい。)である(1)乃至(9)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(14)

Dが、5-6員ヘテロアリール基(該5-6員ヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(該C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基で置換されている。)で置換されている。)である(13)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(15)

Aが、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群V⁵は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群V¹から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基

(該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基又はC₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群V²は、置換基群V¹を構成する各置換基、C₁₋₆アルキル基及びC

$1-3$ ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する（１）乃至（１４）のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（１６）

Aが、フェニル基又は５－６員ヘテロアリール基（該フェニル基及び５－６員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる１つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基により構成される置換基群を意味する（１５）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

（１７）

（１）乃至（１６）の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するＴ型カルシウムチャネル阻害剤。

（１８）

（１７）に記載のＴ型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するＴ型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬。

（１９）

（１８）に記載のＴ型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有する神経障害性疼痛治療薬。

（２０）

（１）乃至（１９）の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体

若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

発明の効果

[0011] 本発明により、優れたT型カルシウムチャネル阻害作用を有し、特に神経障害性疼痛の予防又は治療に有用な、新規なトリアジノン化合物を提供することができた。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、さらに詳細に本発明を説明する。

尚、本発明中「*n*」はノルマル、「*i*」はイソ、「*s*」及び「*sec*」はセカンダリー、「*t*」及び「*tert*」はターシャリー、「*o*」はオルト、「*m*」はメタ、「*p*」はパラ、「Ph」はフェニル、「Bu」はブチル、「Boc」はターシャリーブトキシカルボニル、「Z」はベンジルオキシカルボニル、「Ts」は

ートルエンシルホニル、「Bn」はベンジルを意味する。

[0013] まず、本明細書における化学構造の記載に用いる用語を説明する。

[0014] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味する。

[0015] 「C₁₋₃アルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基及びイソプロピル基を意味する。

[0016] 「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個である直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などが挙げられる。

[0017] 「C₁₋₃アルキレン基」とは、メチレン基、エチレン基、プロパン-1, 3-ジイル基及びプロパン-1, 2-ジイル基を意味する。

[0018] 「C₁₋₆アルキレン基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた2価の置換基を意味し、具体例としては、メチレン基、エチレン基、プロパン-1, 3-ジイル基、プロパン-1, 2-

ジイル基、2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジイル基、ヘキサン-1, 6-ジイル基、3-メチルブタン-1, 2-ジイル基等が挙げられる。

[0019] 「C₁₋₃ハロアルキル基」とは、前記定義「C₁₋₃アルキル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味し、具体例としては、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-クロロ-n-プロピル基等が挙げられる。

[0020] 「C₁₋₆ハロアルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味し、具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル基、3-クロロ-n-プロピル基、4-クロロ-n-ブチル基等が挙げられる。

[0021] 「C₃₋₁₁シクロアルカン」とは、環を構成する炭素数が3乃至11個である、単環系、縮合環系、橋架け環系又はスピロ環系の脂肪族炭化水素環を意味し、具体例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、アダマンタン、ビスシクロ[3. 1. 0]オクタン、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、スピロ[5. 5]ウンデカン等が挙げられる。

[0022] 「C₃₋₁₁シクロアルキル基」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0023] 「C₃₋₁₁シクロアルキレン基」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0024] 「C₃₋₆シクロアルカン」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルカン」のうち、環を構成する炭素数が3乃至6個であるものを意味し、具体例としては

、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

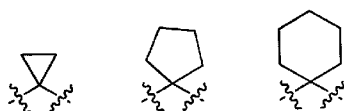
[0025] 「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは、前記定義「 C_{3-6} シクロアルカン」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0026] 「 C_{3-6} シクロアルキレン基」とは、前記定義「 C_{3-6} シクロアルカン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0027] 「 C_{3-7} シクロアルカン」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルカン」のうち、環を構成する炭素数が3乃至7個であるものを意味し、具体例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

[0028] 「1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基」とは、前記定義「 C_{3-7} シクロアルカン」から同一の炭素上の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。その具体例としては、以下の図で示される構造などが挙げられる。

[化2]



[0029] 「 C_{4-7} シクロアルカン」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルカン」のうち、環を構成する炭素原子数が4乃至7個であるものを意味し、具体例としては、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

[0030] 「 C_{4-7} シクロアルキレン基」とは、前記定義「 C_{4-7} シクロアルカン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0031] 「 C_{3-11} シクロアルケン」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルカン」の任意の結合のうち、1個以上の結合が二重結合である非芳香族性の環を意味し、具体例としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シク

ロヘキセン、シクロヘキサ-1, 3-ジエン、シクロヘキサ-1, 4-ジエン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2, 5-ジエン、スピロ[2. 5]オクト-4-エン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0032] 「 C_{3-11} シクロアルケニル基」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルケン」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。

[0033] 「 C_{3-11} シクロアルケニレン基」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルケン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0034] 「 C_{4-7} シクロアルケン」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルケン」のうち、環を構成する炭素原子数が4乃至7個であるものを意味する。

[0035] 「 C_{4-7} シクロアルケニレン基」とは、前記定義「 C_{4-7} シクロアルケン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0036] 「 C_{3-6} シクロアルケン」とは、前記定義「 C_{3-11} シクロアルケン」のうち、環を構成する炭素数が3乃至6個であるものを意味し、具体例としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン等が挙げられる。

[0037] 「 C_{3-6} シクロアルケニレン基」とは、前記定義「 C_{3-6} シクロアルケン」から異なった炭素上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。

[0038] 「 C_{2-6} アルケニル基」とは、少なくとも1個の二重結合を有し、炭素数が2乃至6個である直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル（ビニル）基、1-プロペニル基、2-プロペニル（アリル）基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル（ホモアリル）基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられる。

[0039] 「 C_{2-6} アルケニレン基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた2価の置換基を意味し、具体例としては

、エテニル基、プロパー 1-エン-1-イル基、プロパー 2-エン-1-イル基、プロパー 1-エン-2-イル基、ブター 1-エン-1-イル基、ブター 2-エン-1-イル基、ブター 3-エン-1-イル基、ペンター 1-エン-1-イル基、ペンター 4-エン-1-イル基、ヘキサ-1-エン-1-イル基、ヘキサ-5-エン-1-イル基、4-メチルペンター 3-エン-1-イル基、ペンター 2, 4-ジエン-1-イル基などが挙げられる。

[0040] 「 C_{2-6} ハロアルケニル基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」の任意の位置の水素原子がフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味する。

[0041] 「 C_{2-6} アルキニル基」とは、少なくとも 1 個の三重結合を有し、炭素数が 2 乃至 6 個である直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。

[0042] 「 C_{2-6} アルキニレン基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」から任意の位置の水素原子を 1 個取り除いた 2 価の置換基を意味する。具体例としては、エチニレン基、1-プロピニレン基、2-プロピニレン基、1-ブチニレン基、2-ブチニレン基、3-ブチニレン基、4-ペンチニレン基、5-ヘキシニレン基等が挙げられる。

[0043] 「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、炭素数が 1 乃至 6 個である直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、 t -ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基、 n -ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0044] 「 C_{3-6} シクロアルコキシ基」とは、1 個の前記「 C_{3-6} シクロアルキル基」が-O-に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が

挙げられる。

[0045] 「C₁₋₃アルコキシ基」とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基を意味する。

[0046] 「C₁₋₆ハロアルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味し、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルーエトキシ基、3-クロロ-n-プロピルオキシ基、4-クロロ-n-ブトキシ基等が挙げられる。

[0047] 「C₁₋₃ハロアルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₃アルコキシ基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味し、具体例としてはトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3-クロロ-n-プロピルオキシ基等が挙げられる。

[0048] 「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」とは、環を構成する原子が全て炭素原子であり、炭素数が6乃至14個であり、単環式又は多環式の芳香族炭化水素環を意味し、単環式の芳香族炭化水素環と、単環式のシクロアルカン又はシクロアルケンからなる二環式縮合環も含まれる。具体例としては、ベンゼン、ペントレン、ナフタレン、アズレン、アントラセン、フェナントレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0049] 「C₆₋₁₄アリール基」とは、前記定義「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」から芳香環上の任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。

[0050] 「C₆₋₁₄アリーレン基」とは、前記定義「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」から

芳香環上の任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。

[0051] 「5－10員芳香族複素環」とは、環を構成する原子の数が5乃至10個であり、環を構成する原子中に1乃至5個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有する単環系又は縮合環系の芳香族複素環を意味し、具体例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、イミダゾピリジン、イミダゾチアゾール、イミダゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾール、インドリン、イソインドリン、インダゾリン、ピロロピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ピリドピリミジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、チエノフラン等が挙げられる。

[0052] また、この「5－10員芳香族複素環」がC=N二重結合を有する場合はそのN-オキシド体も含む。

[0053] 「NHを含む5－10員芳香族複素環」とは前述定義「5－10員芳香族複素環」のうちNHを有するものを意味し、具体例としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、プリン、プテリジン、ベンズイミダゾール、インドリン、イソインドリン、インダゾリン、ピロロピリジン等が挙げられる。

[0054] 「5－10員ヘテロアリール基」とは、前記定義「5－10員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。

- [0055] 「NHを含む5－10員ヘテロアリール基」とは、前記定義「5－10員ヘテロアリール基」のうちNHを有するものを意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。
- [0056] 「5－10員ヘテロアリーレン基」とは、前記定義「5－10員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。
- [0057] 「NHを含む5－10員ヘテロアリーレン基」とは、前記定義「5－10員ヘテロアリーレン基」のうちNHを有するものを意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。
- [0058] 「5－6員芳香族複素環」とは、前記定義「5－10員芳香族複素環」のうち、環を構成する原子数が5乃至6個であり、単環式であるものを意味し、具体例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。
- [0059] 「5－6員ヘテロアリール基」とは、前記定義「5－6員芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。
- [0060] 「3－11員非芳香族複素環」とは、
- 1) 環を構成する原子数が3乃至11個であり、
 - 2) 環を構成する原子中に1乃至5個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有し、
 - 3) 環中にカルボニル基、チオカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
 - 4) 環を構成する原子中に硫黄原子が含まれる場合、その硫黄原子はスルフィニル基又はスルホニル基であってもよく、
 - 5) 単環系、縮合環系（縮合環系は、非芳香族環どうしで縮合していても、

1 個の非芳香族環に芳香族環が縮合していても良い。) 、橋架け環系又はスピロ環系の非芳香族性の複素環を意味し、

具体例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、チアゾリジン、1, 4-ジオキサソラン、イミダゾリン、チアゾリン、1, 2-ベンゾピラン、イソクロマン、クロマン、インドリン、イソインドリン、アザインダン、アザテトラヒドロナフタレン、アザクロマン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チオフェン、3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセパン、インダン-1-オン、6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタピラジン、6, 7-ジヒドロ-5 H- [1] ピリジン、6, 7-ジヒドロ-5 H- [1] ピリジン、5, 6-ジヒドロ-4 H-シクロペンタ [b] チオフェン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チオフェン、3, 4-ジヒドロ-2 H-ナフタレン-1-オン、2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン、3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] オキセピン-5-オン、ピリドン、1-H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3 H) -チオン等が挙げられる。

[0061] 「NHを含む3-11員非芳香族複素環」とは、前記定義「3-11員非芳香族複素環」のうちNHを有するものを意味し、具体例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、イミダゾリン、チアゾリン、インドリン、イソインドリン、アザインダン、アザテトラヒドロナフタレン、アザクロマン、6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタピラジン、6, 7-ジヒドロ-5 H- [1] ピリジン、6, 7-ジヒドロ-5 H- [1] ピリジン、2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン、3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリン-1-オン、ピリドン、1-H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3 H) -チオン等が挙げられる。

[0062] 「3-1-1員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「3-1-1員非芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。

[0063] 「NHを含む3-1-1員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「3-1-1員ヘテロシクリル基」のうちNHを有するものを意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。

[0064] 「3-1-1員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「3-1-1員非芳香族複素環」から同一原子上でない任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよいが、非芳香族環に芳香族環が縮合した縮合環系の場合は、非芳香族環側で置換する。

[0065] 「NHを含む3-1-1員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「3-1-1員ヘテロシクリレン基」のうちNHを有するものを意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。

[0066] 「4-7員非芳香族複素環」とは、

- 1) 環を構成する原子数が4乃至7個であり、
- 2) 環を構成する原子中に1乃至3個のヘテロ原子（該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を意味する。）を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- 4) 環を構成する原子中に硫黄原子が含まれる場合、その硫黄原子はスルフィニル基又はスルホニル基であってもよい、

単環の非芳香族性の複素環を意味し、具体例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピロリジノン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペラジン、ピペラジノン、ピペリジン、ピペリジノン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン、ジアゼピン、オキセタン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、オキセパン、ホモモルホリン等が挙げられる。

- [0067] 「4-7員ヘテロシクリル基」とは、前記定義「4-7員非芳香族複素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。
- [0068] 「4-7員ヘテロシクリレン基」とは、前記定義「4-7員非芳香族複素環」から同一原子上でない任意の位置の水素原子を2個取り除いた2価の置換基を意味する。なお、それらの結合位置は特に限定されず、所望の位置で結合してよい。
- [0069] 「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」が-S-に結合した基を意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基等が挙げられる。
- [0070] 「C₃₋₆シクロアルキルチオ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」が-S-に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。
- [0071] 「C₁₋₆ハロアルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルチオ基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味する。
- [0072] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、t-ブチルスルホニル基、n-ペンチルスルホニル基、n-ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。
- [0073] 「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルス

ルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、*n*-ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、*t*-ブチルスルホニルアミノ基、*n*-ペンチルスルホニルアミノ基、*n*-ヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0074] 「C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、イソプロピルスルホニルオキシ基、*n*-ブチルスルホニルオキシ基、イソブチルスルホニルオキシ基、*t*-ブチルスルホニルオキシ基、*n*-ペンチルスルホニルオキシ基、*n*-ヘキシルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0075] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0076] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニルアミノ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルスルホニルアミノ基、シクロブチルスルホニルアミノ基、シクロペンチルスルホニルアミノ基、シクロヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0077] 「C₃₋₆シクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルスルホニルオキシ基、シクロブチルスルホニルオキシ基、シクロペンチルスルホニルオキシ基、シクロヘキシルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0078] 「C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及

びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味する。

[0079] 「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0080] 「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0081] 「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる2個の前記「C₁₋₆アルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ-n-ブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-t-ブチルアミノ基、ジ-n-ペンチルアミノ基、ジ-n-ヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-n-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-t-ブチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-n-ペンチルアミノ基、N-n-ヘキシル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-n-プロピルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基、N-n-ブチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-イソブチルアミノ基、N-t-ブチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-n-ペンチルアミノ基、N-エチル-N-n-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0082] 「モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロア

ルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0083] 「ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる2個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、ジシクロプロピルアミノ基、ジシクロブチルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0084] 「C₁₋₆アルキルカルボニル基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基が挙げられる。

[0085] 「C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基が挙げられる。

[0086] 「C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルカルボニル基」の任意の位置の水素原子が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換された置換基を意味する。

[0087] 「モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基」とは、1個の前記「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、n-プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、n-ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、t-ブチルアミノカルボニル基、n-ペンチルアミノカルボニル基、n-ヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。

[0088] 「ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基」とは、1個の前記「ジC₁₋₆アル

キルアミノ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、具体例としては、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-プロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、ジ-*t*-ブチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ペンチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ヘキシルアミノカルボニル基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノカルボニル基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノカルボニル基、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニル基、*N*-イソブチル-*N*-メチルアミノカルボニル基、*N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニル基、*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノカルボニル基、*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノカルボニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル基、*N*-エチル-*N*-イソプロピルアミノカルボニル基、*N*-*n*-ブチル-*N*-エチルアミノカルボニル基、*N*-エチル-*N*-イソブチルアミノカルボニル基、*N*-*t*-ブチル-*N*-エチルアミノカルボニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノカルボニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-ヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。

[0089] 「C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルカルボニル基」がアミノ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、*n*-プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、*n*-ブチルカルボニルアミノ基、イソブチルカルボニルアミノ基、*t*-ブチルカルボニルアミノ基、*n*-ペンチルカルボニルアミノ基、*n*-ヘキシルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0090] 「C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキルカルボニル基」がオキシ基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、*n*-ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、*t*-ブチルカルボニルオキシ基、*n*-ペ

ンチルカルボニルオキシ基、*n*-ヘキシルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

[0091] 「モノC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基」とは、1個の前記「モノC₁₋₆アルキルアミノ基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、*n*-プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、*n*-ブチルアミノスルホニル基、イソブチルアミノスルホニル基、*t*-ブチルアミノスルホニル基、*n*-ペンチルアミノスルホニル基、*n*-ヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。

[0092] 「ジC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基」とは、1個の前記「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」がスルホニル基に結合した基を意味し、具体例としては、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、ジ-*n*-プロピルアミノスルホニル基、ジイソプロピルアミノスルホニル基、ジ-*n*-ブチルアミノスルホニル基、ジイソブチルアミノスルホニル基、ジ-*t*-ブチルアミノスルホニル基、ジ-*n*-ペンチルアミノスルホニル基、ジ-*n*-ヘキシルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノスルホニル基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-イソブチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノスルホニル基、*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-プロピルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-イソプロピルアミノスルホニル基、*N*-*n*-ブチル-*N*-エチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-イソブチルアミノスルホニル基、*N*-*t*-ブチル-*N*-エチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノスルホニル基、*N*-エチル-*N*-*n*-ヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。

[0093] 本発明中、Bの結合形式について説明する。

式(1)において明らかに示されていることであるが、本発明中、Bを表

す式において、紙面左側は L^1 と、右側は L^2 と、それぞれ結合していることを意味する。

[0094] 次に本発明における各置換基の好ましい構造を挙げる。

[0095] 置換基 R^1 は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基及び C_{1-6} アルキル基は無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である。

置換基 R^1 は、より好ましくは水素原子又は C_{1-6} アルコキシ基である。

置換基 R^1 は、さらにより好ましくは水素原子である。

その他の様態として、置換基 R^1 は、より好ましくは C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は無置換であるか、又はハロゲン原子で置換されている。）である。この置換基 R^1 における C_{1-6} アルキル基は、さらにより好ましくはメチル基である。

[0096] 次に、 L^1 、 L^2 及び B の組み合わせにおける好ましい構造を説明する。

L^1 、 L^2 及び B の組み合わせについて、好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、かつ B が C_{4-7} シクロアルキレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

L^1 又は L^2 のいずれかが単結合であり、かつ L^1 又は L^2 の他方が NR^{2d} （式中 R^{2d} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味する。）、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は C_{1-3} アルキレン基（該 C_{1-3} アルキレン基の1つのメチレン基は、 O 、 S 、 SO_2

、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3d} （式中 R^{3d} は R^{2d} と同じ定義を意味する。）で置き換えられていてもよい。）であり、かつ B が C_{4-7} シクロアルキレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

L^1 及び L^2 がそれぞれ独立して NR^{2e} （式中 R^{2e} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味する。）、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は C_{1-3} アルキレン基（該 C_{1-3} アルキレン基中の1つのメチレン基は、 O 、 S 、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3e} （式中 R^{3e} は R^{2e} と同じ定義を意味する。）で置き換えられていてもよい。）であり、かつ B が C_{4-7} シクロアルキレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

L^1 及び L^2 がそれぞれ独立して NR^{2f} （式中 R^{2f} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味する。）、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 であり（ただし、 L^1 が O であるとき、 L^2 は NR^{2f} ではない。）、

B が C_{1-6} アルキレン基、（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である。

[0097] L^1 、 L^2 及びBの組み合わせについて、より好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、かつBが4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）であるか、

L^1 又は L^2 のいずれかが単結合であり、かつ L^1 又は L^2 の他方が NR^{2e} （式中 R^{2e} は水素原子又はメチル基を意味する。）又はOであり、かつBが C_{4-7} シクロアルキレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）であるか、

L^1 及び L^2 がそれぞれ独立して NR^{2g} （式中 R^{2g} は水素原子又はメチル基を意味する。）であり、かつBが C_{4-7} シクロアルキレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）であるか、

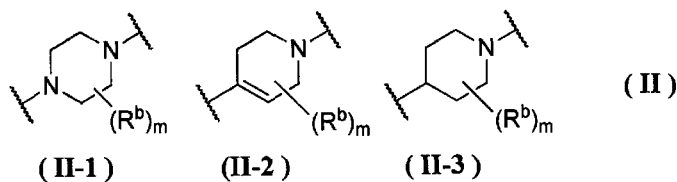
L^1 が NR^{2h} （式中 R^{2h} は水素原子かメチル基を表す。）であり、かつ L^2 が NR^{2i} （式中 R^{2i} は水素原子かメチル基を表す。）又は酸素原子であり、かつBが C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）である。

[0098] L^1 、 L^2 及びBの組み合わせについて、さらにより好ましくは、

L^1 及び L^2 が単結合であって、Bが図(11)に記載の式(11-1)から式

(11-3)

[化3]

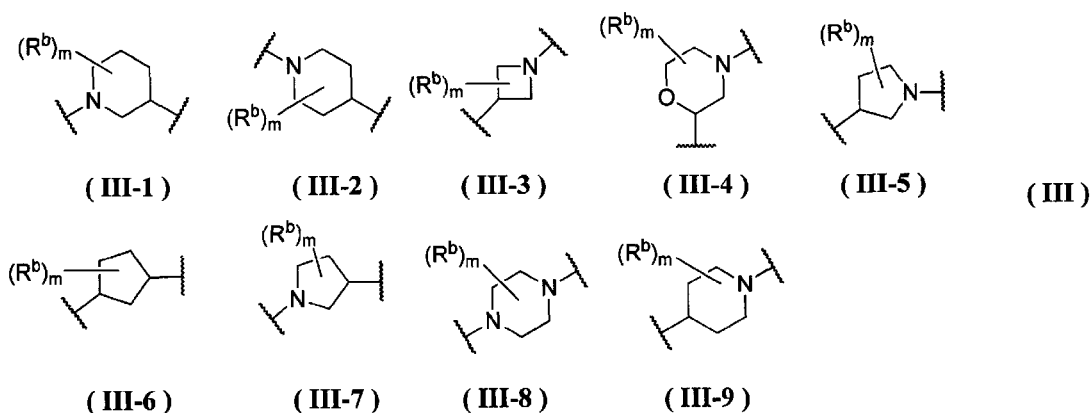


(式中 m は0又は1であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味する。)のいずれかであるか、

L^1 又は L^2 のいずれかが単結合であり、かつ L^1 又は L^2 の他方が NR^{2j} (式中 R^{2j} は水素原子又はメチル基を意味する。)又は酸素原子であり、かつ B が図(III)に記載の式(III-1)から式

(III-9)

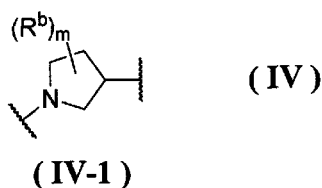
[化4]



(式中 m が0又は1であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味する。)のいずれかであるか、

L^1 及び L^2 がそれぞれ独立して NR^{2k} (式中 R^{2k} は水素原子又はメチル基を意味する。)であり、かつ B が図(IV)に記載の式(IV-1)

[化5]



(式中 m が0又は1であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味す

る。)であるか、

L^1 が NR^{2i} (式中 R^{2i} は水素原子又はメチル基を表す。)であり、
かつ L^2 が NR^{2m} (式中 R^{2m} は R^{2k} と同じ定義を意味する。)又は酸素原子
であり、かつBがエチレン基である。

その他の様態として、 L^1 、 L^2 及びBの組み合わせについて、好ましくは
、 L^1 及び L^2 が単結合であり、

Bが、4-7員ヘテロシクリレン基 (該4-7員ヘテロシクリレン基は、ア
ミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6}
アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、
置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換さ
れていてもよく、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン
基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)である
か、

L^1 が単結合であり、 L^2 が NR^{2c} 、O又は C_{1-6} アルキレン基 (該 C_{1-6} アル
キレン基中の1つのメチレン基は、O又は NR^{3c} で置き換えられていてもよ
い。)であり、

Bが、 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基又は4-7員
ヘテロシクリレン基 (該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレ
ン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミ
ノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から
選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異
なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-6} シ
クロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレ
ン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換え
られてもよい。)であり、

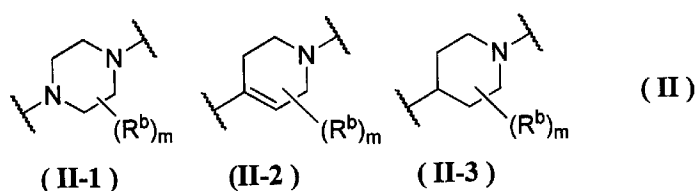
R^{2c} 及び R^{3c} は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハ
ロアルキル基である。

[0099] L^1 、 L^2 及びBの組み合わせについて、より好ましくは、 L^1 及び L^2 が単

結合であって、かつBが4－7員ヘテロシクリレン基（該4－7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基又はC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群V³より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）である。

[0100] L¹、L²及びBの組み合わせについて、さらにより好ましくは、L¹及びL²が単結合であって、Bが図（II）に記載の式（II-1）から式（II-3）

[化6]



（式中mは1であり、R^bはアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基又はC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基である。）のいずれかである。

[0101] Aは、好ましくは3－11員ヘテロシクリル基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基又は5－10員ヘテロアリール基（該3－11員ヘテロシクリル基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基及び5－10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である。

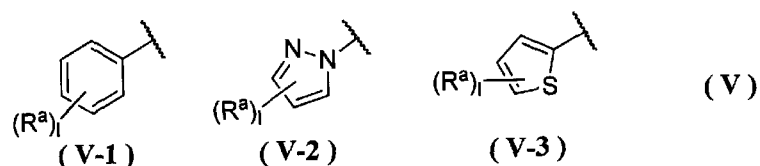
Aは、より好ましくは4－7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5－6員ヘテロアリール基（該4－7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5－6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V³より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である。

Aは、より好ましくは、フェニル基又は5－6員ヘテロアリール基（該フェニル基及び5－6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V³より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。

)である。

Aは、さらにより好ましくは図(V)に記載の式(V-1)から式(V-3)

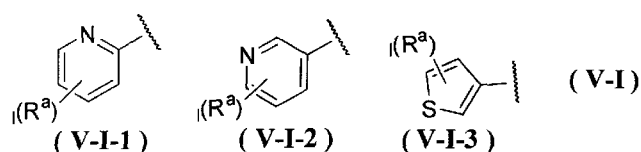
[化7]



(式中 l が0乃至3であり、 R^a は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 l が2又は3のとき、 R^a は同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

[0102] その他の様態として、Aは、さらにより好ましくは図(V-I)に記載の式(V-I-1)から式(V-I-3)

[化8]



(式中 l が0乃至3であり、 R^a は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 l が2又は3のとき、 R^a は同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

[0103] L^3 は、好ましくは C_{1-3} アルキレン基(該 C_{1-3} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-3} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。)である。

L^3 は、より好ましくはメチレン基である。

[0104] Dは、好ましくは3-11員ヘテロシクリル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異

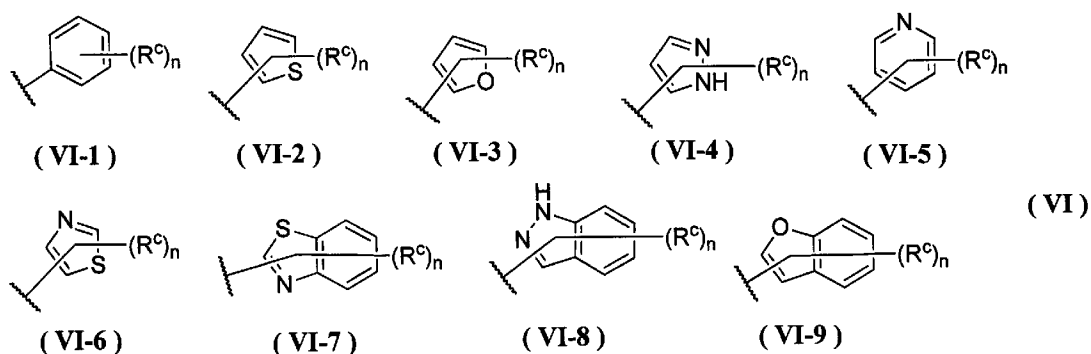
なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、より好ましくは4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-10員ヘテロアリール基(該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、さらにより好ましくはフェニル基又は5-10員ヘテロアリール基(該フェニル基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V³より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である。

Dは、特に好ましくは図(VI)に記載の式(VI-1)から式(VI-9)

[化9]



(式中 n は0乃至3であり、 R^n は置換基群V³より選ばれる置換基を意味し、 n が2又は3のとき、 R^n は同一であっても異なってもよい。)のいずれかである。

その他の様態として、Dは、好ましくは3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、1つ以上の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(該 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されている。)で置換されており、かつ、置換基群

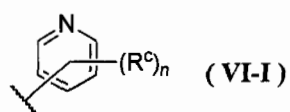
V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよい。)である。

Dは、より好ましくは4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-10員ヘテロアリール基(該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-10員ヘテロアリール基は、1つ以上のC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基又はC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(該C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基及びC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆ハロアルコキシ基で置換されている。)で置換されており、かつ置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよい。)である。

Dは、さらにより好ましくは5-6員ヘテロアリール基(該5-6員ヘテロアリール基は、1つ以上のC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(該C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、ハロゲン原子で置換されている。)で置換されている。)である。

Dは、特に好ましくは図(VI)に記載の式(VI-1)

[化10]



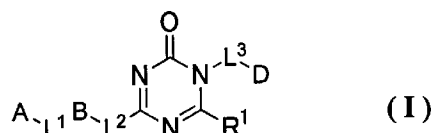
(式中nは1であり、R^cはC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(該C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基はハロゲン原子で置換されている。)である。)

のいずれかである。

[0105] 本発明の、T型カルシウムチャネル阻害剤、T型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療又は／及び改善薬に用いる好ましい化合物としては以下に示すものが挙げられる。

[0106] 1) 式(I)

[化11]



[式中、

R^1 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基及び C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して単結合、 NR^{2n} （式中 R^{2n} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-11} シクロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{3-11} シクロアルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味する。）
、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、 O 、 S 、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3n} （式中 R^{3n} は R^{2n} と同じ定義を意味する。）で置き換えられていてもよい。）の何れかを意味し、

L^1 、 L^2 と B は、

L^1 及び L^2 がそれぞれ独立して単結合、 NR^{2o} （式中 R^{2o} は R^{2n} と同じ定義を意味する。）
、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基であって、
 B が、 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基又は5-10員ヘテロアリーレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていても

よく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)であるか、

L^1 が NR^{2p} (式中 R^{2p} は R^{2n} と同じ定義を意味する。)、S、SO又は SO_2 であって、

L^2 が NR^{2q} (式中 R^{2q} は R^{2n} と同じ定義を意味する。)、O、S、SO又は SO_2 の何れかであって、Bが C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)であり、

L^3 は、 C_{1-6} アルキレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基の1つのメチレン基は $C=O$ 又は $C=S$ によって置き換えられていてもよい。)を意味し、

Aは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルケニル基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^7 により単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

Dは、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-11員ヘテロシ

クリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)]

で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0107] 2) L^3 がメチレン基である上記1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0108] 3) R^1 が水素原子又は C_{1-3} アルコキシ基(該 C_{1-3} アルコキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記1)又は2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0109] 4) R^1 が水素原子である上記3)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

5) R^1 が C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^9 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記1)又は2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

6) R^1 が C_{1-3} アルキル基(該 C_{1-3} アルキル基は無置換であるか、又はハロゲン原子で置換されている。)である上記5)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

7) R^1 がメチル基である上記6)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0110] 8) D が、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)である上記1)乃至7)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体

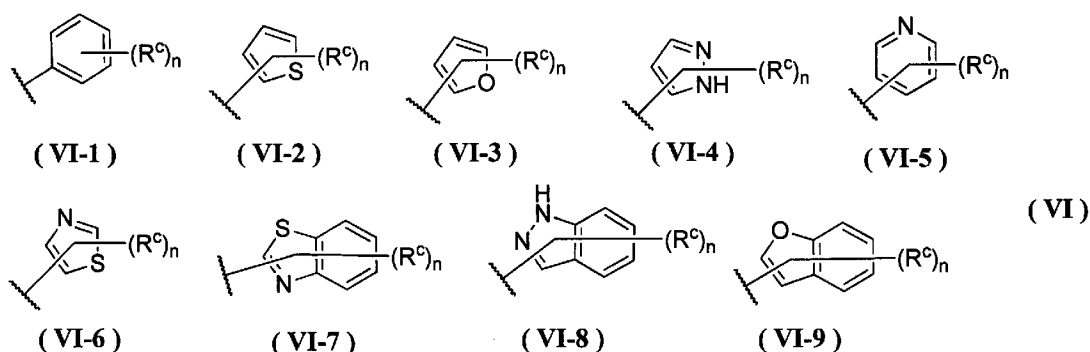
若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0111] 9) Dが、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-10員ヘテロアリール基（該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記8)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0112] 10) Dがフェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記9)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0113] 11) Dが式(VI)に示す構造の何れかであり、 n が0乃至3であり、 R^c は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 n が2又は3のとき、 R^c は同一であっても異なってもよい上記1)乃至9)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化12]



[0114] 12) n が1又は2であり、 R^c は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 n が2のとき、 R^c は同一であっても異なってもよい上記11)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

13) Dが、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、1つ以上の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されている。）で置換されており、かつ、置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよい。）である上記8)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

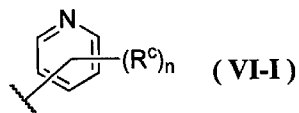
[0115] 14) Dが、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-10員ヘテロアリール基（該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-10員ヘテロアリール基は、1つ以上の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されている。）で置換されており、かつ、置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよい。）である上記13)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0116] 15) Dが、5-6員ヘテロアリール基（該5-6員ヘテロアリール基は、1つ以上の C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子で置換されている。）で置換されており、かつ、置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されてもよい。）である上記14)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0117] 16) Dが式(VI-1)に示す構造であり、 n が1であり、 R° は C_{1-6} ア

ルキルスルホニルオキシ基（該 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基はハロゲン原子で置換されている。）である、上記15）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化13]



[0118] 17) Aが、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 により単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記1)乃至16)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0119] 18) Aが、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記17)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

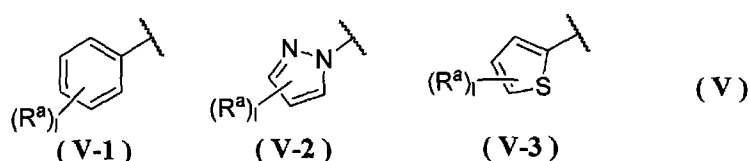
[0120] 19) Aが、フェニル基（該フェニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記18)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0121] 20) Aが、5-6員ヘテロアリール基（該5-6員ヘテロアリール基は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記18)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0122] 2 1) Aが、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基又は C_{2-6} アルケニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基及び C_{2-6} アルケニル基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）である上記1)乃至16)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0123] 2 2) Aが式(V)の構造の何れかであり、 l が0乃至2であり、 R^a は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 n が2のとき、 R^a は同一であっても異なってもよい。上記1)乃至18)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

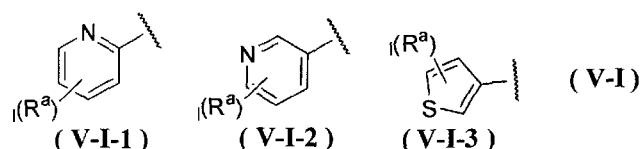
[化14]



[0124] 2 3) l が1又は2であり、 R^a は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 n が2のとき、同一であっても異なってもよい上記2 2)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0125] 2 4) Aが式(V-I)の構造の何れかであり、 l が0乃至2であり、 R^a は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 n が2のとき、 R^a は同一であっても異なってもよい。上記1)乃至18)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化15]



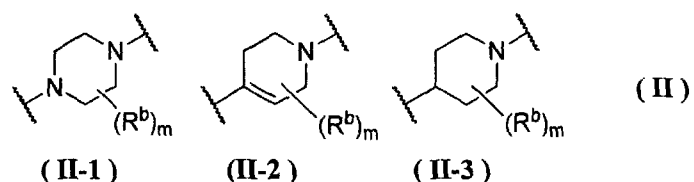
25)

L^1 及び L^2 が単結合であり、 B が C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基、 C_{6-14} アリーレン基又は5-10員ヘテロアリーレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基、 C_{6-14} アリーレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である、上記1)乃至24)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0126] 26) B が4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）である、上記25)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0127] 27) B が式 (I I) に示す構造の何れかであり、 m が0乃至3であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、 m が2又は3のとき、 R^b は同一であっても異なってもよい上記1)乃至26)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化16]



[0128] 28) m が0又は1である上記27)に記載の化合物、該化合物の互変異性

体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0129] 29)

L^1 及び L^2 が単結合であり、 B が C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基又は5-10員ヘテロアリーレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である、上記1)乃至24)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

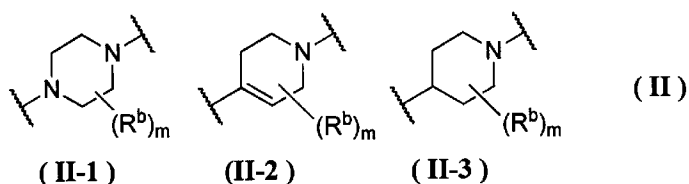
[0130] 30)

B が4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。）である、上記29)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0131] 31)

B が式 (I I) に示す構造の何れかであり、 m が1であり、 R^b は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基である、上記30)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化17]



3 2)

L^1 が単結合であり、

L^2 が NR^{2r} （式中 R^{2r} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）を意味する。）、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、 O 、 S 、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3r} （式中 R^{3r} は R^{2r} と同じ定義を意味する。）で置き換えられていてもよい。）であり、

B が C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基又は3-11員ヘテロシクリレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基及び3-11員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である、上記1)乃至24)いずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0132] 3 3) L^2 が NR^{2s} （式中 R^{2s} は水素原子又はメチル基を意味する。）、 O 又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、 O 、 S 、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3s} （式中 R^{3s} は R^{2s} と同じ定義を意味する。）で置

き換えられていてもよい。)であり、

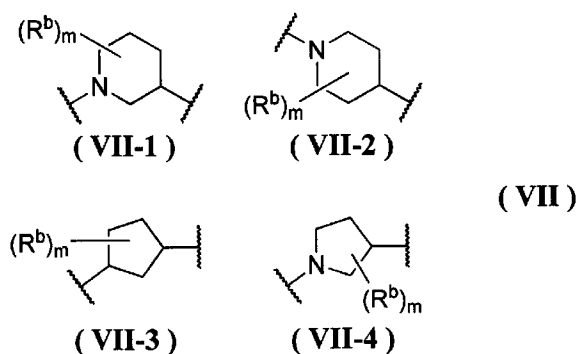
Bが4-7員ヘテロシクリレン基(該4-7員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。)である、上記32)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0133] 34) L^2 が NR^{2+} (式中 R^{2+} は水素原子又はメチル基を意味する。)、O又は C_{1-6} アルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は NR^{3+} (式中 R^{3+} は R^{2+} と同じ定義を意味する。)で置き換えられていてもよい。)であり、

Bが C_{4-7} シクロアルキレン基又は C_{4-7} シクロアルケニレン基(該 C_{4-7} シクロアルキレン基及び C_{4-7} シクロアルケニレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。)である、上記32)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0134] 35) Bが式(VII)に示す構造の何れかであり、mが0乃至3であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、mが2又は3のとき、 R^b は同一であっても異なってもよい上記1)乃至24)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化18]



[0135] 36) m が0又は1である上記35)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0136] 37) L^1 が NR^{2u} (式中 R^{2u} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味する。)、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、C=O、C=S又は NR^{3u} (式中 R^{3u} は R^{2u} と同じ定義を意味する。)で置き換えられていてもよい。)であり、

L^2 が単結合であり、

Bが C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基又は3-11員ヘテロシクリレン基 (該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基及び3-11員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられていてもよい。)である上記1)乃至24)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

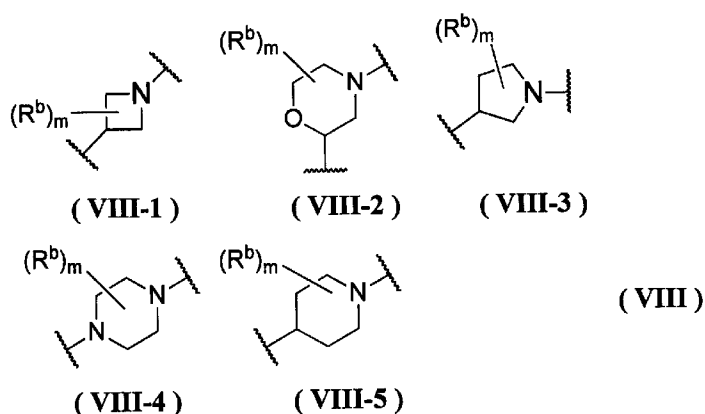
[0137] 38) L^1 が NR^{2v} (式中 R^{2v} は水素原子又はメチル基を意味する。)、O又は C_{1-6} アルキレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、C=O、C=S又は NR^{3v} (式中 R^{3v} は R^{2v} と同じ定義を意味する。)で置き換えられていてもよい。)であり、

Bが4-7員ヘテロシクリレン基 (該4-7員ヘテロシクリレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の

置換基で置換されていてもよい。)である、上記37)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0138] 39) Bが式(VIII)の構造の何れかであり、mが0乃至3であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、mが2又は3のとき、 R^b は同一であっても異なってもよい上記37)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化19]



[0139] 40) mが0又は1である上記39)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0140] 41) L^1 及び L^2 はそれぞれ独立して NR^{2w} (式中 R^w は水素原子又は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味する。)、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、C=O、C=S又は NR^{3w} (式中 R^{3w} は R^{2w} と同じ定義を意味する。)で置き換えられていてもよい。)の何れかであり、

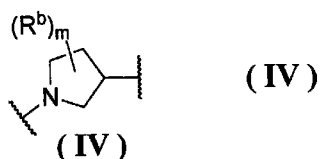
Bは C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基、 C_{6-14} アリーレン基又は5-10員ヘテロアリーレン

基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基、 C_{6-14} アリーレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である、上記1)乃至24)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0141] 42) L^1 及び L^2 がそれぞれ独立して $NR^{2\times}$ （式中 $R^{2\times}$ は水素原子又はメチル基を意味する。）、O又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は $NR^{3\times}$ （式中 $R^{3\times}$ は $R^{2\times}$ と同じ定義を意味する。）で置き換えられていてもよい。）であり、
Bが C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基又は3-11員ヘテロシクリレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基及び3-11員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）である、上記41)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0142] 43) Bが式(IV)に示す構造であり、mが0乃至3であり、 R^b は置換基群 V^3 より選ばれる置換基を意味し、mが2又は3のとき、 R^b は同一であっても異なってもよい上記41)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化20]



[0143] 4 4) m が0又は1である上記4 3)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0144] 4 5) L^1 が NR^{2x} (式中 R^{2x} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味する。)、 S 、 SO 又は SO_2 の何れかであり、

L^2 が NR^{2y} (式中 R^{2y} は R^{2x} と同じ定義を意味する。)、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 の何れかであり、

B は C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基、(該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。)である、上記1)乃至2 4)のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0145] 4 6) L^1 が NR^{2z} (式中 R^{2z} は水素原子又はメチル基を意味する。)であり、

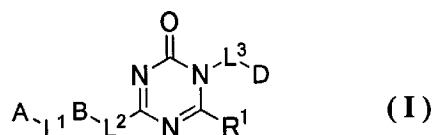
L^2 が NR^{2aa} (式中 R^{aa} は R^z と同じ定義を意味する。)又は O であり、

B が C_{1-6} アルキレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基は無置換であるか、又は置換基群 V^4 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。)である、上記4 5)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0146] 4 7) B がエチレン基である上記4 6)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0147] 4 8) 式 (I)

[化21]

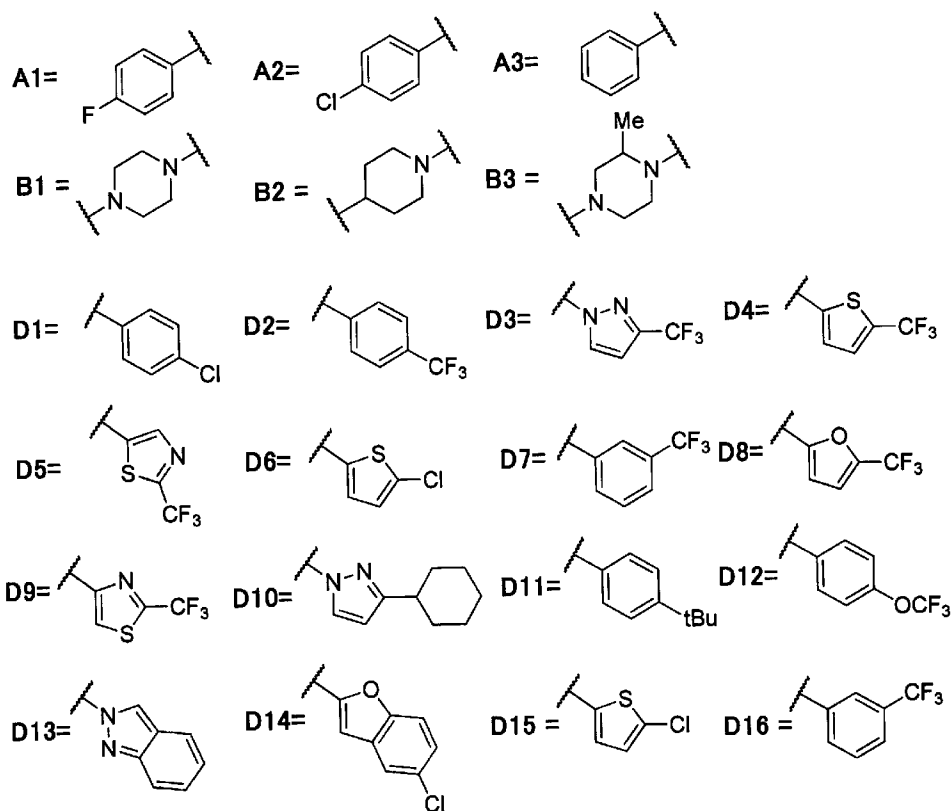


で表され、

R¹が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、A、B及びDが以下に示す（表1）に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

なお（表1）における記号は以下の置換基を示す。

[0148] [化22]



[0149] (表1)

A B D A B D A B D

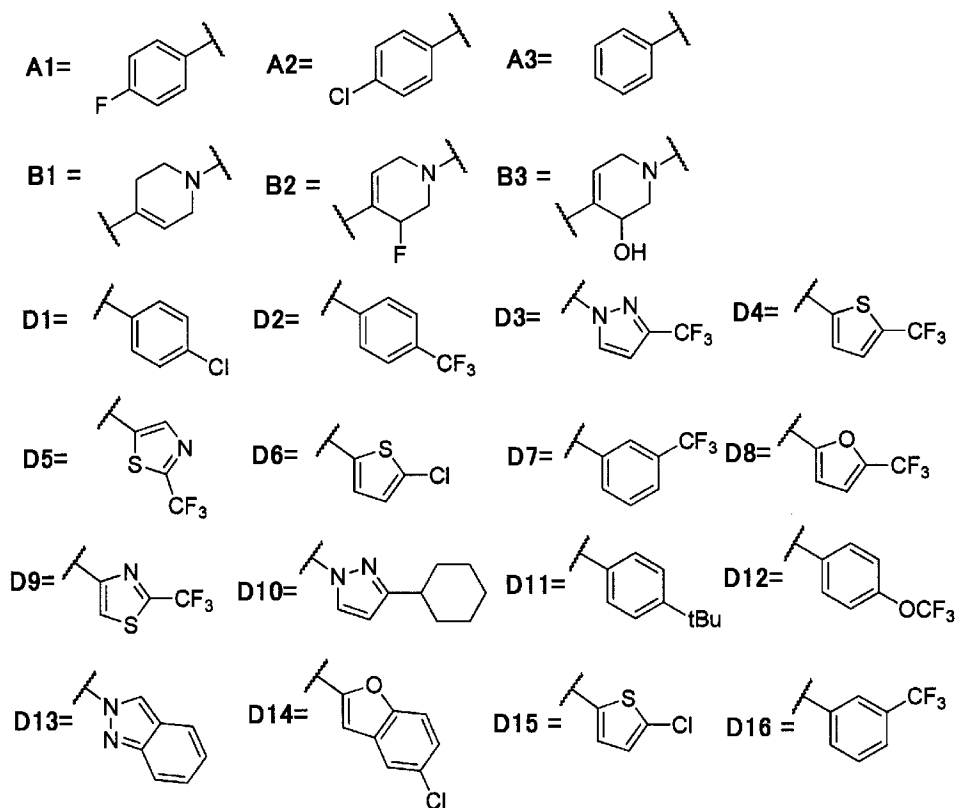
A 1	B 1	D 1	A 1	B 1	D 2	A 1	B 1	D 3
A 1	B 1	D 4	A 1	B 1	D 5	A 1	B 1	D 6
A 1	B 1	D 7	A 1	B 1	D 8	A 1	B 1	D 9
A 1	B 1	D 1 0	A 1	B 1	D 1 1	A 1	B 1	D 1 2
A 1	B 1	D 1 3	A 1	B 1	D 1 4	A 1	B 1	D 1 5
A 1	B 1	D 1 6	A 2	B 1	D 1	A 2	B 1	D 2
A 2	B 1	D 3	A 2	B 1	D 4	A 2	B 1	D 5
A 2	B 1	D 6	A 2	B 1	D 7	A 2	B 1	D 8
A 2	B 1	D 9	A 2	B 1	D 1 0	A 2	B 1	D 1 1
A 2	B 1	D 1 2	A 2	B 1	D 1 3	A 2	B 1	D 1 4
A 2	B 1	D 1 5	A 2	B 1	D 1 6	A 3	B 1	D 1
A 3	B 1	D 2	A 3	B 1	D 3	A 3	B 1	D 4
A 3	B 1	D 5	A 3	B 1	D 6	A 3	B 1	D 7
A 3	B 1	D 8	A 3	B 1	D 9	A 3	B 1	D 1 0
A 3	B 1	D 1 1	A 3	B 1	D 1 2	A 3	B 1	D 1 3
A 3	B 1	D 1 4	A 3	B 1	D 1 5	A 3	B 1	D 1 6
A 1	B 2	D 1	A 1	B 2	D 2	A 1	B 2	D 3
A 1	B 2	D 4	A 1	B 2	D 5	A 1	B 2	D 6
A 1	B 2	D 7	A 1	B 2	D 8	A 1	B 2	D 9
A 1	B 2	D 1 0	A 1	B 2	D 1 1	A 1	B 2	D 1 2
A 1	B 2	D 1 3	A 1	B 2	D 1 4	A 1	B 2	D 1 5
A 1	B 2	D 1 6	A 2	B 2	D 1	A 2	B 2	D 2
A 2	B 2	D 3	A 2	B 2	D 4	A 2	B 2	D 5
A 2	B 2	D 6	A 2	B 2	D 7	A 2	B 2	D 8
A 2	B 2	D 9	A 2	B 2	D 1 0	A 2	B 2	D 1 1
A 2	B 2	D 1 2	A 2	B 2	D 1 3	A 2	B 2	D 1 4
A 2	B 2	D 1 5	A 2	B 2	D 1 6	A 3	B 2	D 1

A 3	B 2	D 2	A 3	B 2	D 3	A 3	B 2	D 4
A 3	B 2	D 5	A 3	B 2	D 6	A 3	B 2	D 7
A 3	B 2	D 8	A 3	B 2	D 9	A 3	B 2	D 10
A 3	B 2	D 11	A 3	B 2	D 12	A 3	B 2	D 13
A 3	B 2	D 14	A 3	B 2	D 15	A 3	B 2	D 16
A 1	B 3	D 1	A 1	B 3	D 2	A 1	B 3	D 3
A 1	B 3	D 4	A 1	B 3	D 5	A 1	B 3	D 6
A 1	B 3	D 7	A 1	B 3	D 8	A 1	B 3	D 9
A 1	B 3	D 10	A 1	B 3	D 11	A 1	B 3	D 12
A 1	B 3	D 13	A 1	B 3	D 14	A 1	B 3	D 15
A 1	B 3	D 16	A 2	B 3	D 1	A 2	B 3	D 2
A 2	B 3	D 3	A 2	B 3	D 4	A 2	B 3	D 5
A 2	B 3	D 6	A 2	B 3	D 7	A 2	B 3	D 8
A 2	B 3	D 9	A 2	B 3	D 10	A 2	B 3	D 11
A 2	B 3	D 12	A 2	B 3	D 13	A 2	B 3	D 14
A 2	B 3	D 15	A 2	B 3	D 16	A 3	B 3	D 1
A 3	B 3	D 2	A 3	B 3	D 3	A 3	B 3	D 4
A 3	B 3	D 5	A 3	B 3	D 6	A 3	B 3	D 7
A 3	B 3	D 8	A 3	B 3	D 9	A 3	B 3	D 10
A 3	B 3	D 11	A 3	B 3	D 12	A 3	B 3	D 13
A 3	B 3	D 14	A 3	B 3	D 15	A 3	B 3	D 16

[0150] 49) R¹が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の（表1）に記載（但し、49）の場合、表中のA1～A3、B1～B3及びD1～D16は下記の置換基を表す。）の組み合わせからなる式（I）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化23]

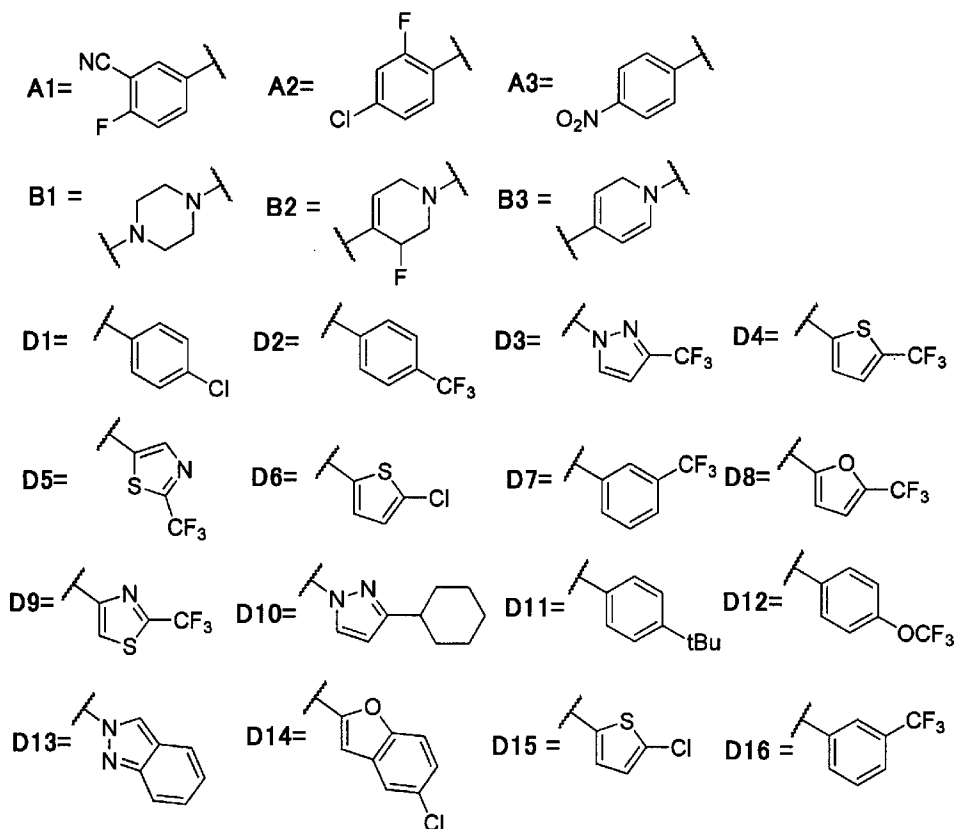


[0151] 50) R^1 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、50)の場合、表中のA1～A3、B1～B3及びD1～D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0152]

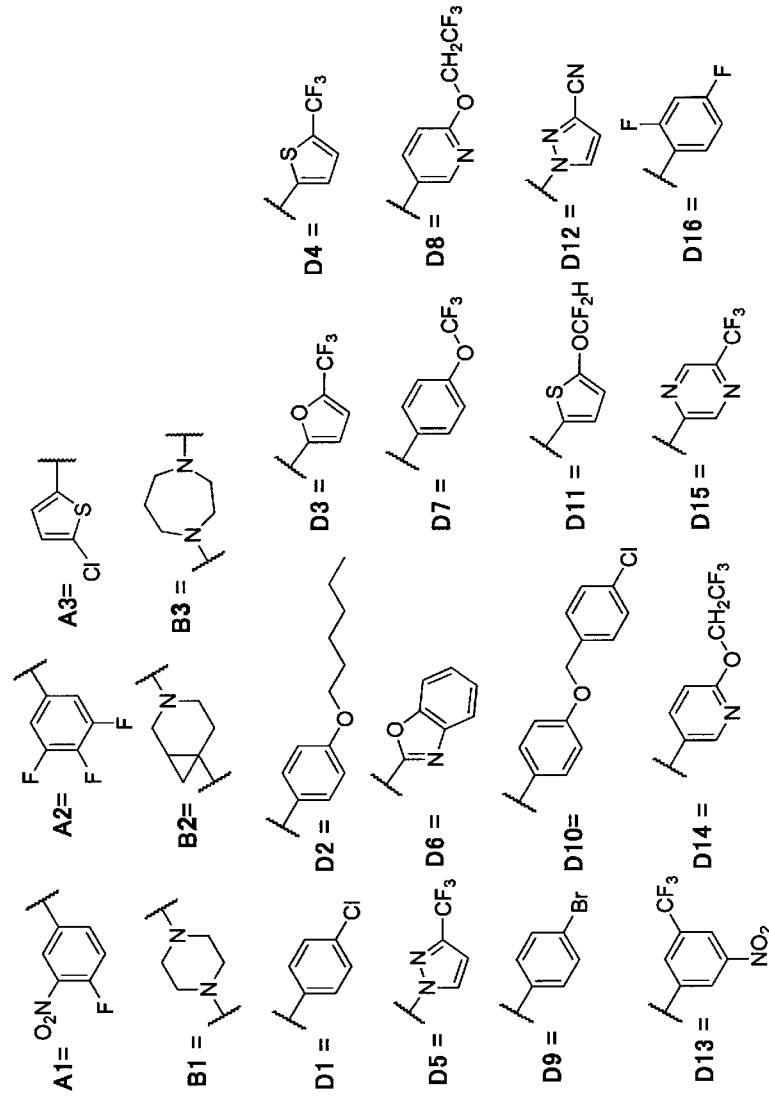
[化24]



[0153] 5 1) R^1 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、5 1)の場合、表中のA1～A3、B1～B3及びD1～D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

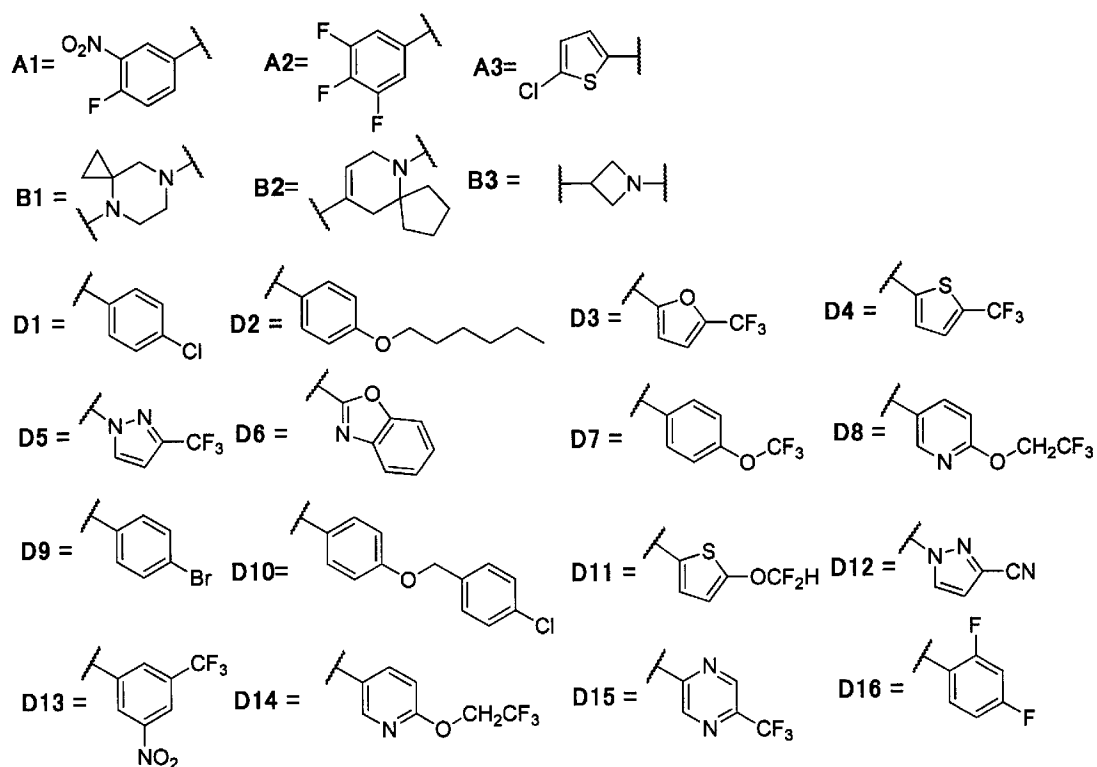
[化25]



[0154] 5 2) R¹が水素原子であり、L¹及びL²が単結合であり、L³がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の（表1）に記載（但し、5 2）の場合、表中のA 1～A 3、B 1～B 3及びD 1～D 1 6は下記の置換基を表す。）の組み合わせからなる式（I）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

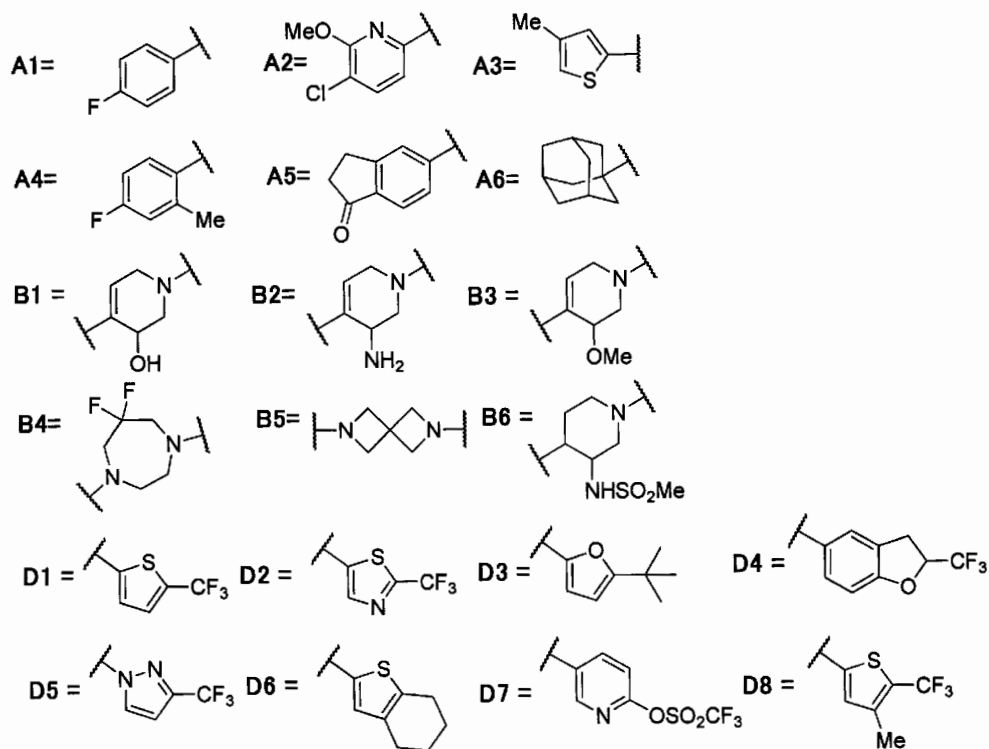
[化26]



[0155] 5 3) R^1 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが下記の（表2）に記載の組み合わせからなる式（I）に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化27]



(表2)

A B D			A B D			A B D		
A 1	B 1	D 1	A 1	B 1	D 2	A 1	B 1	D 3
A 1	B 1	D 4	A 1	B 1	D 5	A 1	B 1	D 6
A 1	B 1	D 7	A 1	B 1	D 8	A 2	B 1	D 1
A 2	B 1	D 2	A 2	B 1	D 3	A 2	B 1	D 4
A 2	B 1	D 5	A 2	B 1	D 6	A 2	B 1	D 7
A 2	B 1	D 8	A 3	B 1	D 1	A 3	B 1	D 2
A 3	B 1	D 3	A 3	B 1	D 4	A 3	B 1	D 5
A 3	B 1	D 6	A 3	B 1	D 7	A 3	B 1	D 8
A 4	B 1	D 1	A 4	B 1	D 2	A 4	B 1	D 3
A 4	B 1	D 4	A 4	B 1	D 5	A 4	B 1	D 6

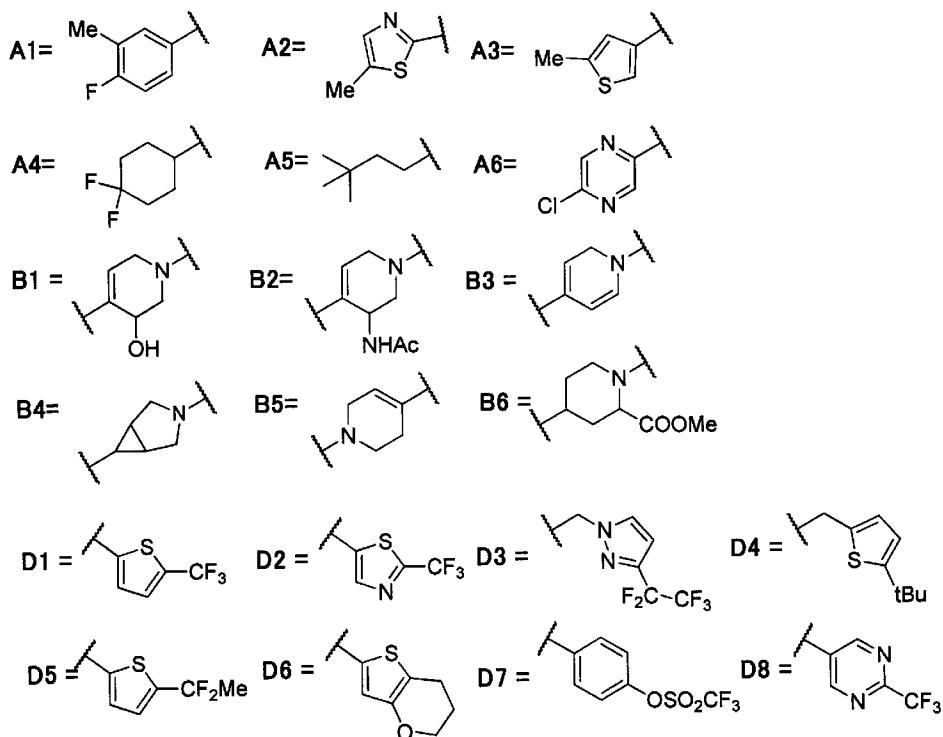
A 4	B 1	D 7	A 4	B 1	D 8	A 5	B 1	D 1
A 5	B 1	D 2	A 5	B 1	D 3	A 5	B 1	D 4
A 5	B 1	D 5	A 5	B 1	D 6	A 5	B 1	D 7
A 5	B 1	D 8	A 6	B 1	D 1	A 6	B 1	D 2
A 6	B 1	D 3	A 6	B 1	D 4	A 6	B 1	D 5
A 6	B 1	D 6	A 6	B 1	D 7	A 6	B 1	D 8
A 1	B 2	D 1	A 1	B 2	D 2	A 1	B 2	D 3
A 1	B 2	D 4	A 1	B 2	D 5	A 1	B 2	D 6
A 1	B 2	D 7	A 1	B 2	D 8	A 2	B 2	D 1
A 2	B 2	D 2	A 2	B 2	D 3	A 2	B 2	D 4
A 2	B 2	D 5	A 2	B 2	D 6	A 2	B 2	D 7
A 2	B 2	D 8	A 3	B 2	D 1	A 3	B 2	D 2
A 3	B 2	D 3	A 3	B 2	D 4	A 3	B 2	D 5
A 3	B 2	D 6	A 3	B 2	D 7	A 3	B 2	D 8
A 4	B 2	D 1	A 4	B 2	D 2	A 4	B 2	D 3
A 4	B 2	D 4	A 4	B 2	D 5	A 4	B 2	D 6
A 4	B 2	D 7	A 4	B 2	D 8	A 5	B 2	D 1
A 5	B 2	D 2	A 5	B 2	D 3	A 5	B 2	D 4
A 5	B 2	D 5	A 5	B 2	D 6	A 5	B 2	D 7
A 5	B 2	D 8	A 6	B 2	D 1	A 6	B 2	D 2
A 6	B 2	D 3	A 6	B 2	D 4	A 6	B 2	D 5
A 6	B 2	D 6	A 6	B 2	D 7	A 6	B 2	D 8
A 1	B 3	D 1	A 1	B 3	D 2	A 1	B 3	D 3
A 1	B 3	D 4	A 1	B 3	D 5	A 1	B 3	D 6
A 1	B 3	D 7	A 1	B 3	D 8	A 2	B 3	D 1
A 2	B 3	D 2	A 2	B 3	D 3	A 2	B 3	D 4
A 2	B 3	D 5	A 2	B 3	D 6	A 2	B 3	D 7
A 2	B 3	D 8	A 3	B 3	D 1	A 3	B 3	D 2

A 3	B 3	D 3	A 3	B 3	D 4	A 3	B 3	D 5
A 3	B 3	D 6	A 3	B 3	D 7	A 3	B 3	D 8
A 4	B 3	D 1	A 4	B 3	D 2	A 4	B 3	D 3
A 4	B 3	D 4	A 4	B 3	D 5	A 4	B 3	D 6
A 4	B 3	D 7	A 4	B 3	D 8	A 5	B 3	D 1
A 5	B 3	D 2	A 5	B 3	D 3	A 5	B 3	D 4
A 5	B 3	D 5	A 5	B 3	D 6	A 5	B 3	D 7
A 5	B 3	D 8	A 6	B 3	D 1	A 6	B 3	D 2
A 6	B 3	D 3	A 6	B 3	D 4	A 6	B 3	D 5
A 6	B 3	D 6	A 6	B 3	D 7	A 6	B 3	D 8
A 1	B 4	D 1	A 1	B 4	D 2	A 1	B 4	D 3
A 1	B 4	D 4	A 1	B 4	D 5	A 1	B 4	D 6
A 1	B 4	D 7	A 1	B 4	D 8	A 2	B 4	D 1
A 2	B 4	D 2	A 2	B 4	D 3	A 2	B 4	D 4
A 2	B 4	D 5	A 2	B 4	D 6	A 2	B 4	D 7
A 2	B 4	D 8	A 3	B 4	D 1	A 3	B 4	D 2
A 3	B 4	D 3	A 3	B 4	D 4	A 3	B 4	D 5
A 3	B 4	D 6	A 3	B 4	D 7	A 3	B 4	D 8
A 4	B 4	D 1	A 4	B 4	D 2	A 4	B 4	D 3
A 4	B 4	D 4	A 4	B 4	D 5	A 4	B 4	D 6
A 4	B 4	D 7	A 4	B 4	D 8	A 5	B 4	D 1
A 5	B 4	D 2	A 5	B 4	D 3	A 5	B 4	D 4
A 5	B 4	D 5	A 5	B 4	D 6	A 5	B 4	D 7
A 5	B 4	D 8	A 6	B 4	D 1	A 6	B 4	D 2
A 6	B 4	D 3	A 6	B 4	D 4	A 6	B 4	D 5
A 6	B 4	D 6	A 6	B 4	D 7	A 6	B 4	D 8
A 1	B 5	D 1	A 1	B 5	D 2	A 1	B 5	D 3
A 1	B 5	D 4	A 1	B 5	D 5	A 1	B 5	D 6

A 1	B 5	D 7	A 1	B 5	D 8	A 2	B 5	D 1
A 2	B 5	D 2	A 2	B 5	D 3	A 2	B 5	D 4
A 2	B 5	D 5	A 2	B 5	D 6	A 2	B 5	D 7
A 2	B 5	D 8	A 3	B 5	D 1	A 3	B 5	D 2
A 3	B 5	D 3	A 3	B 5	D 4	A 3	B 5	D 5
A 3	B 5	D 6	A 3	B 5	D 7	A 3	B 5	D 8
A 4	B 5	D 1	A 4	B 5	D 2	A 4	B 5	D 3
A 4	B 5	D 4	A 4	B 5	D 5	A 4	B 5	D 6
A 4	B 5	D 7	A 4	B 5	D 8	A 5	B 5	D 1
A 5	B 5	D 2	A 5	B 5	D 3	A 5	B 5	D 4
A 5	B 5	D 5	A 5	B 5	D 6	A 5	B 5	D 7
A 5	B 5	D 8	A 6	B 5	D 1	A 6	B 5	D 2
A 6	B 5	D 3	A 6	B 5	D 4	A 6	B 5	D 5
A 6	B 5	D 6	A 6	B 5	D 7	A 6	B 5	D 8
A 1	B 6	D 1	A 1	B 6	D 2	A 1	B 6	D 3
A 1	B 6	D 4	A 1	B 6	D 5	A 1	B 6	D 6
A 1	B 6	D 7	A 1	B 6	D 8	A 2	B 6	D 1
A 2	B 6	D 2	A 2	B 6	D 3	A 2	B 6	D 4
A 2	B 6	D 5	A 2	B 6	D 6	A 2	B 6	D 7
A 2	B 6	D 8	A 3	B 6	D 1	A 3	B 6	D 2
A 3	B 6	D 3	A 3	B 6	D 4	A 3	B 6	D 5
A 3	B 6	D 6	A 3	B 6	D 7	A 3	B 6	D 8
A 4	B 6	D 1	A 4	B 6	D 2	A 4	B 6	D 3
A 4	B 6	D 4	A 4	B 6	D 5	A 4	B 6	D 6
A 4	B 6	D 7	A 4	B 6	D 8	A 5	B 6	D 1
A 5	B 6	D 2	A 5	B 6	D 3	A 5	B 6	D 4
A 5	B 6	D 5	A 5	B 6	D 6	A 5	B 6	D 7
A 5	B 6	D 8	A 6	B 6	D 1	A 6	B 6	D 2

に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化29]



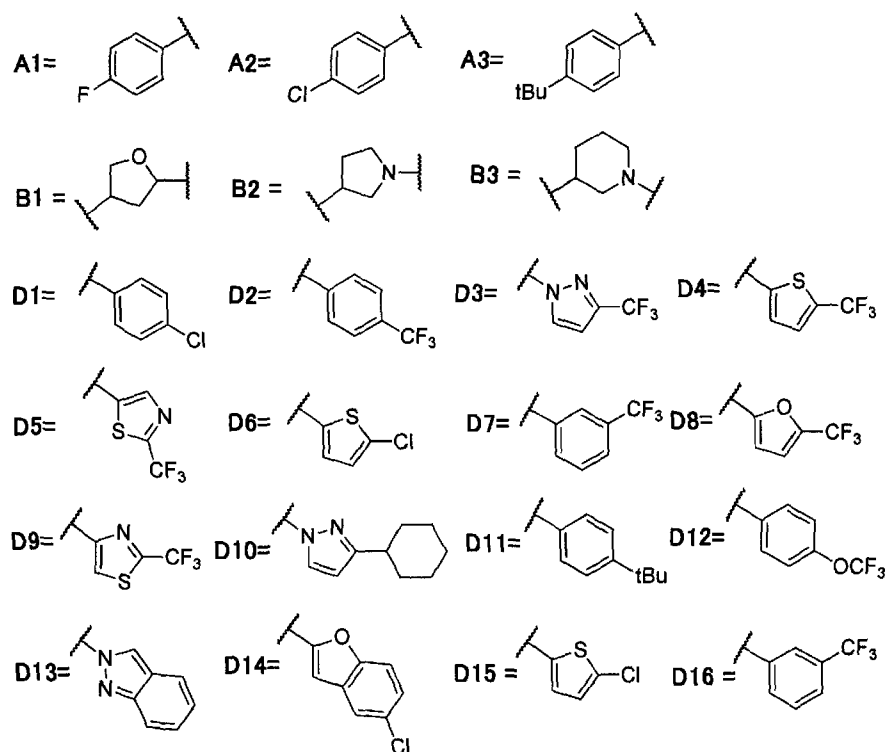
[0158] 56) L^1 が SO_2 である、上記48)から55)の記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0159] 57) L^1 がCOである、上記48)から55)の記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0160] 58) R^1 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、58)の場合、表中のA1～A3、B1～B3及びD1～D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化30]



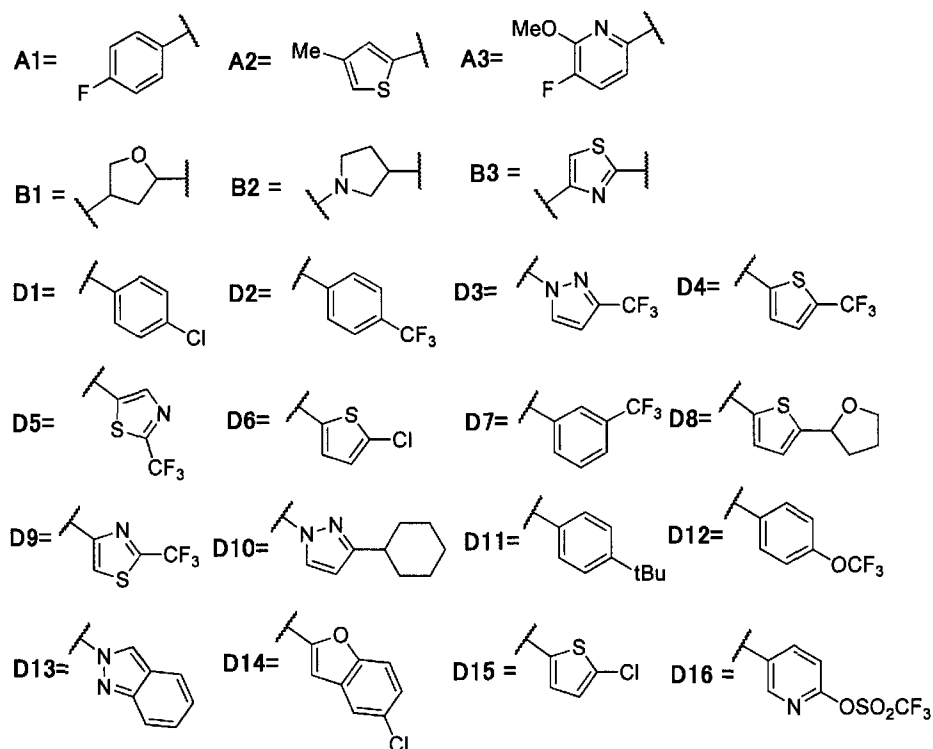
[0161] 59) L^1 がNHである、上記58)記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0162] 60) L^1 がOである、上記58)記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0163] 61) R^1 が水素原子であり、 L^1 及び L^2 が単結合であり、 L^3 がメチレン基であり、

A、B及びDが上記の(表1)に記載(但し、61)の場合、表中のA1～A3、B1～B3及びD1～D16は下記の置換基を表す。)の組み合わせからなる式(1)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[化31]



6 2) L^2 がNHである、上記6 1) 記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0164] 6 3) L^2 がOである、上記6 1) 記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

6 4) L^2 がNHCH₂である、上記6 1) 記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0165] 6 5) R^1 がメトキシ基である上記4 8) 乃至6 4) いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0166] 6 6) R^1 がn-ブトキシ基である上記4 8) 乃至6 4) いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に

許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0167] 67) R¹がトリフルオロメトキシ基である上記48)乃至64)いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

68) R¹がトリフルオロメチル基である上記48)乃至64)いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

69) R¹がメチル基である上記48)乃至64)いずれか一項に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[0168] 70) L³が1, 2-エチレンである上記48)乃至69)に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

71)

1)乃至70)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤。

72)

71)に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬。

73)

71)に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有する神経障害性疼痛治療薬。

74)

1)乃至70)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

[0169] 本発明には、本発明の式（１）で示される化合物が、例えば環内、環外を問わずそれらの互変異性、幾何異性を経由して存在することに加えて、その混合物或いはそれぞれの異性体の混合物として存在することも含む。又、不斉中心が存在する場合、或いは異性化の結果、不斉中心が生じる場合はそれぞれの光学異性体及び任意の比率の混合物として存在することも含む。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、任意の割合で含んだものも含む。例えば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、例えば分別結晶法やカラムクロマトグラフィー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。

[0170] 本発明の式（１）で示される化合物又はその製薬上許容される塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物として存在することができるが、これら結晶形や水和物及びそれらの混合物も本発明の範囲に含有される。またアセトン、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノールなどの有機溶媒を含む溶媒和物として存在することもあるが、これらの形態はいずれも本発明の範囲に含有される。

[0171] 本発明には、本発明の式（１）の医薬的に許容され得る塩も含む。

本発明の式（１）で示される化合物は、必要に応じて医薬的に許容され得る塩に変換することも、又は生成した塩から遊離させることもできる。本発明の医薬的に許容され得る塩としては、例えば、

アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、

アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウムなど）、

アンモニウム、

有機塩基、

アミノ酸、

無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸など）又は

有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、ベンゼンスルホ

ン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩が挙げられる。

[0172] 本発明には、本発明の式（I）で示される化合物のプロドラッグも含む。

プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する医薬品化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理的条件下のインビボ（*in vivo*）において分解され薬理的に活性な医薬品化合物へと誘導される化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法及び製造する方法は、例えば デザイン オブ プロドラッグス（エルゼビア、アムステルダム 1985）（Design of Prodrugs (Elsevier, Amsterdam 1985)）に記載されている。本発明の場合、水酸基を有する場合は、その化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物又は適当なハロゲン化アルキルオキシカルボニル化合物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましい構造としては $-O-COC_2H_5$ 、 $-O-CO(t-Bu)$ 、 $-O-COC_{15}H_{31}$ 、 $-O-CO(m-CO_2Na-Ph)$ 、 $-O-COCH_2CH_2CO_2Na-OCOC(H)(NH_2)CH_3$ 、 $-O-COCH_2N(CH_3)_2$ 又は $-O-CH_2OC(=O)CH_3$ などがあげられる。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物、適当な混合酸無水物又は適当なハロゲン化アルキルオキシカルボニル化合物とを反応させることにより製造されるプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましい構造としては、 $-N-CO(CH_2)_{20}OCH_3$ 、 $-N-COCH(NH_2)CH_3$ 、 $-N-CH_2OC(=O)CH_3$ 等があげられる。

[0173] 本発明のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経皮吸収剤又は注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、又は他の治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的

、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。

すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性若しくは油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、又は使用前に水若しくは他の適当な溶媒で調製するドラッグシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤或いは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合又は坐剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、ステアロール、グリセロセラチン、ウイテップゾール、ステアリン酸ナトリウム又はそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性若しくは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、フロピレングリコールなどの溶解剤又は溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

[0174] 本発明の医薬組成物は、活性成分としての本発明の化合物（又は薬学的に

許容されるこれらの塩）、薬学的に許容される担体、及び場合によって1種又は複数のさらなる治療薬又はアジュバントを含む。このようなさらなる治療薬は、例えば、(i)カンナビノイド受容体作用薬又は拮抗薬、(ii)麻薬性鎮痛薬（オピオイド系鎮痛薬）、(iii)セロトニン（5-HT）受容体作用薬又は拮抗薬、(iv)ナトリウムチャネル遮断薬、(v)NMDA受容体作用薬又は拮抗薬、(vi)ナトリウムチャネル遮断薬、(vii)NK1拮抗薬、(viii)非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、(ix)選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）及び/又は選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SSNR1）、(x)三環系抗うつ薬、(xi)GABA受容体作用薬、(xii)リチウム、(xiii)バルプロ酸塩、(xiv)ニューロンチン（ガバペンチン）、(xv)プレガバリン、(xvi)フロピレングリコール受容体作用薬又は拮抗薬、(xvii)ノイロトロピン、(xviii)カプサイシン（TRPV1）受容体作用薬又は拮抗薬、(xix)C

G R P 受容体拮抗薬、 $\times \times$) ステロイド、 $\times \times i$) ビスホスホン酸塩及び $\times \times i i$) ヒスタミン受容体拮抗薬を含むことができる。当該組成物には、経口、直腸、局所、及び非経口（皮下、筋内、及び静脈内を含めて）投与に好適な組成物が含まれるが、任意の所与の場合で最も好適な経路は、特定の宿主、及びそれに対して活性成分が投与される状態の性質及び重篤性によって決まる。医薬組成物は、単位剤形で好都合に与えることができ、薬剤学の技術分野でよく知られた方法のいずれかによって調製することができる。

[0175] 本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤又は直腸内投与では0.1～1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg～500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定される。

[0176] 本発明の化合物又は医薬組成物を使用する対象疾患としては、T型カルシウムチャネルが関与する疾患全般が考えられる。

対象疾患としては、第1に疼痛が挙げられる。

より限定した対象疾患としては、慢性疼痛が挙げられ、

さらに限定した対象疾患としては、神経障害性疼痛が挙げられる。

[0177] より詳細に説明すると、疼痛は神経障害性、炎症性、癌性及び内臓痛を含めた慢性及び急性疼痛などに分類され、その原因疾患としては、糖尿病性神経障害、外傷性神経障害、神経圧迫、絞扼、脊髄損傷、脳卒中、線維筋痛症、手根管症候群、変形性関節症、関節リウマチ及び多発性硬化症、带状疱疹、単純ヘルペス、梅毒、癌化学療法、HIV及びHIV治療により誘発される神経障害、慢性関節痛、带状疱疹後神経痛、神経腫疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、術後痛、断端痛、歯痛、神経叢ニューロパチー、舌咽神経痛、喉頭神経痛、片頭痛、癌性ニューロパチー、多発性ニューロパチー、カウザルギー、腰背部痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）並びに視床痛が挙げられる。しかし、ここに挙げた原因以外に由来する疼痛も本願発明の対象疾患に含まれる。

[0178] また、疼痛以外の疾患としては、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患、膀胱機能の障害に伴う疾患、脳卒中、そう痒、アトピー性皮膚炎、高血圧症、虚血性心疾患、心房細動、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、慢性腎臓病、不妊及び性的不全が挙げられ、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患としてはてんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病及び睡眠障害等が挙げられ、膀胱機能の障害に伴う疾患としては過活動性膀胱等が挙げられる。

[0179] 当該化合物は、てんかん、ならびに部分及び全身性強直発作の治療のための臨床用途も有する。これらは、脳卒中又は神経外傷により引き起こされた虚血性状態下の神経保護にも有用であり、多発性硬化症を治療するためにも有用である。本化合物は、頻脈性不整脈の治療に有用である。さらに、当該化合物は、うつ病又はより詳しくは抑うつ障害、例えば、突発性又は再発性大うつ病性障害及び気分変調性障害又は双極性障害、例えば、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害及び気分循環性障害などの気分障害；広場恐怖を伴う又はこれを伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を有さない広場恐怖、特定恐怖症、例えば、特定動物恐怖、対人恐怖、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害及び急性ストレス障害を含めたストレス障害、及び全般性不安障害などの不安障害を含む精神神経障害の治療に有用である。

[0180] ヒトなどの霊長類に加えて、様々な他の哺乳類を本発明の方法により治療することができる。例えば、それだけに限らないが、齧歯類（例えば、マウスなど）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、又はネコなどを含めた哺乳類の種を治療することができる。また、本方法は、鳥類（例えば、ニワトリ）などの他の種においても実行することができる。

[0181] 特にうつ病又は不安の治療に用いる場合、本発明の化合物は、ノルエピネフリン再摂取阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬（RIMA）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNR

1)、 α -アドレナリン受容体拮抗薬、非定型抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、5-HT_{1A}作動薬又は拮抗薬、特に5-HT_{1A}部分的作動薬、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)拮抗薬、及び薬学的に許容されるこれらの塩などの他の抗うつ薬又は抗不安薬と併せて使用することができる。

[0182] さらに、本発明の化合物は、上記に引用された状態及び障害を予防、ならびにカルシウムチャネル活性に関連する他の状態及び障害を予防するために、予防的に有効な用量レベルで投与することができる。

[0183] 当該化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、又は懸濁液は、局所使用に用いることができる。洗口剤及び含嗽剤は、本発明の目的のための局所使用の範囲内に含まれる

[0184] 本発明化合物は、以下に示す方法によって合成することができるが、下記製造法は一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。

[0185] 本発明化合物の一般的な製造方法においては、反応を円滑に進行させる上で、酸又は塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合があり、また、マイクロウェーブ照射下で反応を行うことが有効な場合がある。

以下に示す一般的製造方法のうち、スキーム(1)乃至(3)、(6)乃至(8)、(11)乃至(15)、(18)乃至(20)においては、反応を円滑に進行させる上で、特に炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

以下に示す一般的製造方法のうち、スキーム(4)、(10)、(15)、(16)においては、反応を円滑に進行させる上で、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウムやトリエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

以下に示す一般的製造方法のうち、式(5)、(12)においては、反応を円滑に進行させる上で、特に酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸もしくは

は p-トルエンスルホン酸等のブレンステッド酸触媒や、チタンテトラクロライド、トリフルオロホウ素ジエチルエーテル錯体又はスカンジウムトリフレート等のルイス酸を用いて反応を行うことが有効な場合がある。

[0186] 以下に示す一般的製造方法において、各試薬および各原料化合物は、原料化合物のうちの一つの化合物を基準として、等モル量又は過剰モル量を適宜用いることができる。

[0187] 以下に示す本発明化合物の一般的製造法の中では、各工程における中間体及び最終生成物の一般式が示されるが、それらの中間体及び最終生成物の一般式概念には、保護基で保護された誘導体も含まれる。ここにおいて保護基で保護された誘導体とは、必要に応じて、加水分解、還元、酸化、脱水、ハロゲン化、アルキル化などを行うことにより目的物に誘導可能な化合物のことを意味し、例えば化合物を有機合成化学上許容な保護基で保護したものが含まれる。

保護及び脱保護は、一般的に知られている保護基を用いて、保護・脱保護反応（例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第4版（Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth edition）、グリーン（T.W.Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（2006年）など参照）を行うことにより実施することができる。

加水分解、還元、酸化、脱水、ハロゲン化は、一般的に知られている官能基変換法（例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第2版（Comprehensive Organic Transformations, Second Edition）、ラロック（R.C.Larock）著、ワイリー・バイシーエイチ（Wiley-VCH）（1999年）など参照）を行うことにより実施することができる。

[0188] （一般的製造方法における記号について）

以下に示す一般的製造方法においては、特に断りが無い場合、図中の各記号は以下の意味を示す。

式中の R^1 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、A、B 及び D は、一般式（I）と同じ意味を

示す。

R^Lは、ハロゲン原子、メタンシルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホ

ニルオキシ基等の脱離基を示す。

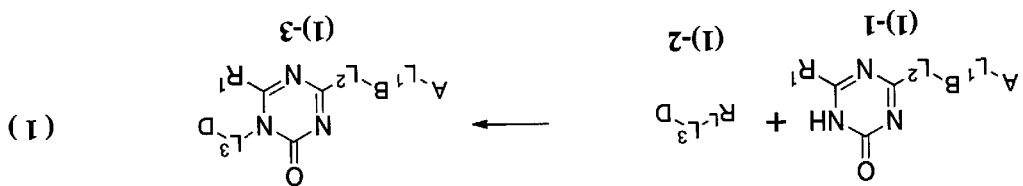
Xはハロゲン原子を示す。

R^Pは水素原子又はBoc基やZ基等の保護基を示す。

[0189] 式(1)で示される化合物のうち化合物(1)-3は、例えば以下のスキ

ーム(1)の製造法により製造することができる。

[化32]



化合物(1)-3は、化合物(1)-1と化合物(1)-2を用い、適切な

溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

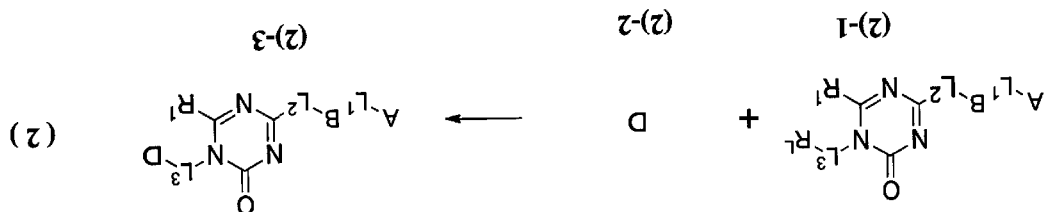
[0190] 式(1)で示される化合物のうち化合物(2)-3は、例えば以下のスキ

ーム(2)の製造法により製造することができる。(スキーム中、DはNH

を含む3-11員非芳香族複素環又はNHを含む5-10員芳香族複素環を

示す。)

[化33]



化合物(2)-3は化合物(2)-1と化合物(2)-2を用いて、適切な

溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0191] 式(1)で示される化合物のうち化合物(3)-3は、例えば以下のスキ

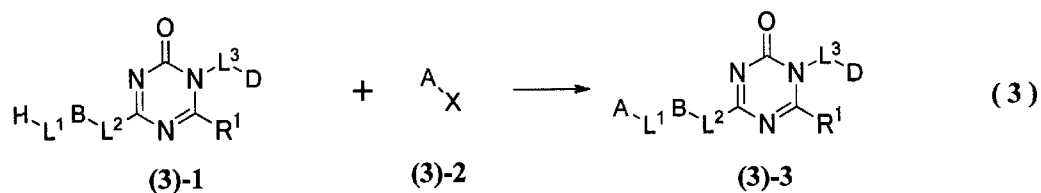
ーム(3)の製造法により製造することができる。(スキーム中、L¹は単結

合、S、NR²又はOを示し、L¹が単結合であるときはBはNHを含む3-

11員ヘテロシクリル基又はNHを含む5-10員ヘテロアリール基を

示す。)

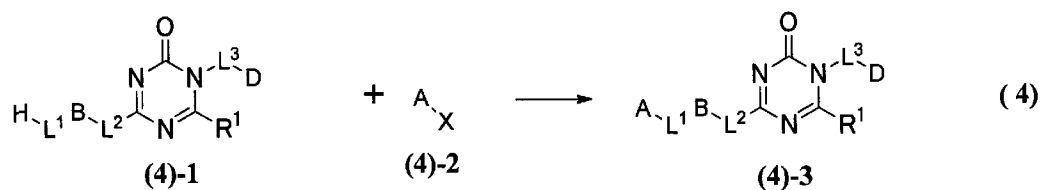
[化34]



化合物(3)-3は、化合物(3)-1と等量若しくは過剰量のハロゲン誘導体(3)-2を用いて、銅粉又は銅塩の存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0192] 式(1)で示される化合物のうち化合物(4)-3は、例えば以下のスキーム(4)の製造法により製造することができる。(スキーム中、L¹は単結合、S、NR²又はOを示し、L¹が単結合であるときはBはNHを含む3-11員ヘテロシクリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示す。)

[化35]

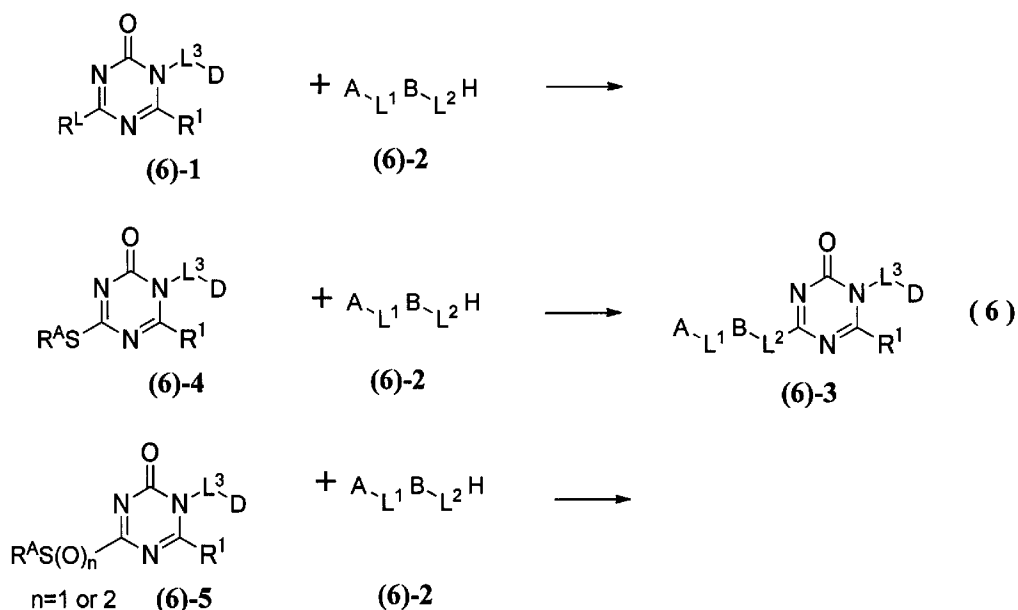


化合物(4)-3は化合物(4)-1と化合物(4)-2を用いて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド又はビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム触媒存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。また、ブッフバルト・ハートウィグ反応で用いられる反応条件(例えば、アドバンスド・シンセシス・アンド・キャタリシス、第346巻、1599-1626ページ、2004年(Advanced Synthesis & Catalysis, 2000, 346, pp. 1599-1626)など参照)を行うことにより実施することもできる。特に限定されないが、トリス(ジベンジ

式(1)で示される化合物のうち化合物(6)－3は、例えば以下のスキーム(6)の製造法により製造することができる。(スキーム中、 L^2 は単結合又はS、 NR^2 、Oを示し、 L^2 が単結合であるときはBはNHを含む3－11員ヘテロシクリン基又はNHを含む5－10員ヘテロアリールン基を示し、 R^A は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は無置換であるか、又は置換であるか)を示す。

置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)又はドデシル基を示す。)

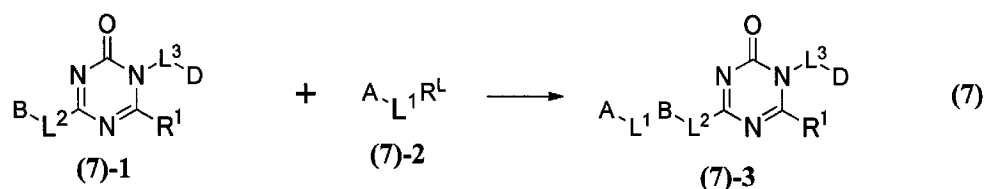
[化37]



化合物(6)-3は化合物(6)-1、(6)-4又は(6)-5と化合物(6)-2を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0195] 式(1)で示される化合物のうち化合物(7)-3は、例えば以下のスキーム(7)の製造法により製造することができる。(スキーム中、BはNHを含む3-11員ヘテロシリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示す。)

[化38]

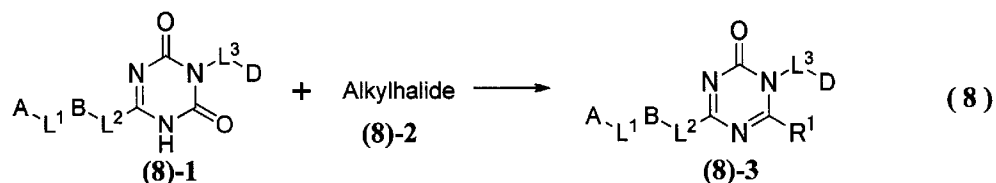


化合物(7)-3は化合物(7)-1と化合物(7)-2を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0196] 式(1)で示される化合物のうち化合物(8)-3は、例えば以下のスキ

ーム (8) の製造法により製造することができる。(スキーム中、 R^1 は C_{1-6} アルコキシ基を示し、その他の記号は前記定義に同じである。)

[化39]

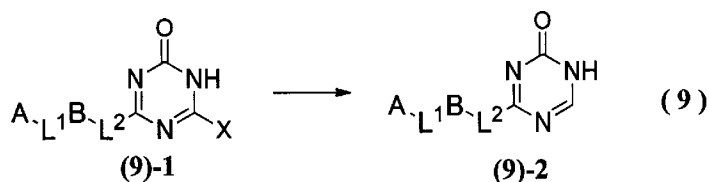


化合物 (8) - 3 は化合物 (8) - 1 に対し、アルキルハライド (8) - 2 を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0197] 原料合成 1

化合物 (9) - 2 は、例えば以下のスキーム (9) の製造法により製造することができる。(スキーム中、Xはハロゲン原子を示す。)

[化40]

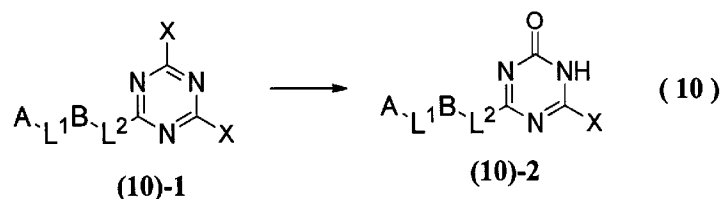


化合物 (9) - 2 は化合物 (9) - 1 を、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下でパラジウムなどを用いた接触水素添加反応することで合成することができる。

[0198] 原料合成 2

化合物 (10) - 2 は、例えば以下のスキーム (10) の製造法により製造することができる。(スキーム中、Xはハロゲン原子を示す。)

[化41]

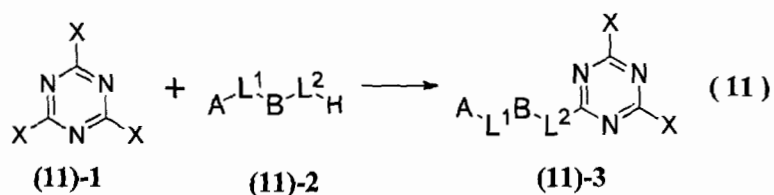


化合物(10)-2は化合物(10)-1を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で、水酸化ナトリウムなどの塩基を用いて加水分解反応することで合成することができる。

[0199] 原料合成3

化合物(11)-3は、例えば以下のスキーム(11)の製造法により製造することができる。(スキーム中、Xはハロゲン原子を示し、 L^2 は単結合、 NR^2 、O、S、SO又は SO_2 を示し、 L^2 が単結合の時、BはNHを含む3-11員ヘテロシリレン基又はNHを含む5-10員ヘテロアリーレン基を示す。)

[化42]

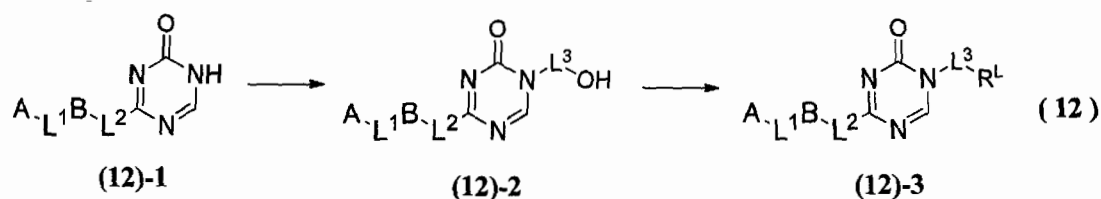


化合物(11)-3は化合物(11)-1と化合物(11)-2を、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0200] 原料合成4

化合物(12)-3は、例えば以下のスキーム(12)の製造法により製造することができる。(スキーム中、 L^3 は CH_2 を示す。)

[化43]



化合物(12)-2は化合物(12)-1と、ホルムアルデヒド又はパラホルムアルデヒドを適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応させることで得ることができる。

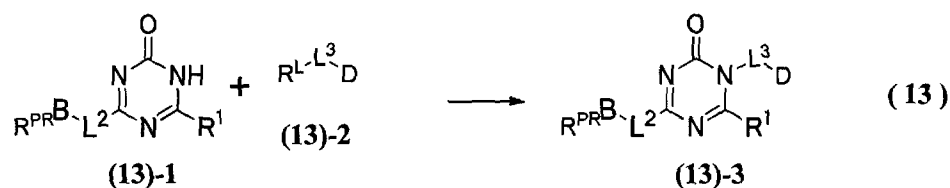
化合物(12)-3は、化合物(12)-2を塩化チオニルなどでハロゲン化するか、又はp-トルエンスルホン酸クロリドやメタンスルホン酸クロ

リドなどでスルホン酸エステル化することで合成することができる。

[0201] 原料合成 5

化合物 (13) - 3 は、例えば以下のスキーム (13) の製造法により製造することができる。

[化44]



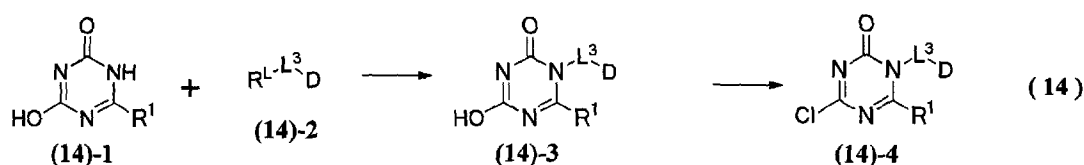
化合物 (13) - 3 は、化合物 (13) - 1 と化合物 (13) - 2 を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応することで得ることができる。

化合物 (13) - 3 において、 R^{PR} が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことで R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

[0202] 原料合成 6

化合物 (14) - 4 は、例えば以下のスキーム (14) の製造法により製造することができる。

[化45]



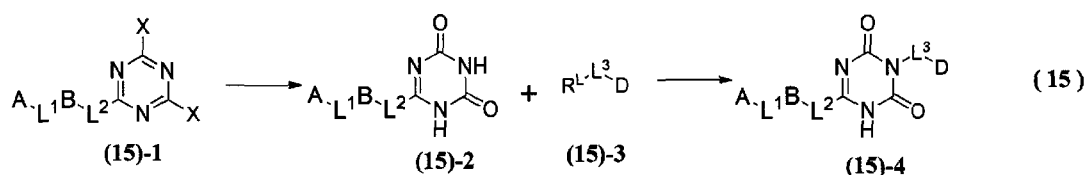
化合物 (14) - 3 は、化合物 (14) - 1 と化合物 (14) - 2 を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物 (14) - 4 は化合物 (14) - 3 を等量もしくは過剰量のオキシ塩化リンと適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

[0203] 原料合成 7

化合物(15)-4は、例えば以下のスキーム(15)の製造法により製造することができる。

[化46]



化合物(15)-4は、化合物(15)-1の加水分解反応と、それに続く化合物(15)-3との反応により得ることができる。

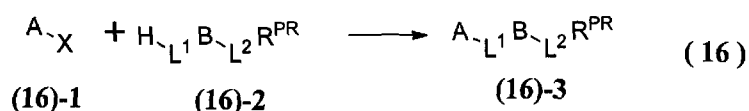
化合物(15)-2は、化合物(15)-1を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の塩基を用いて加水分解反応を行うことで合成することができる。

化合物(15)-4は、化合物(15)-2と化合物(15)-3を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

[0204] 原料合成8

化合物(16)-3は、例えば以下のスキーム(16)の製造法により製造することができる。

[化47]



化合物(16)-1と化合物(16)-2をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド又はビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム触媒存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで得ることができる。また、ブッフバルト・ハートウィグ反応で用いられる反応条件(例えば、アドバンスド・シンセシス・アンド・キャタリシス、第346巻、1599-1626ページ、200

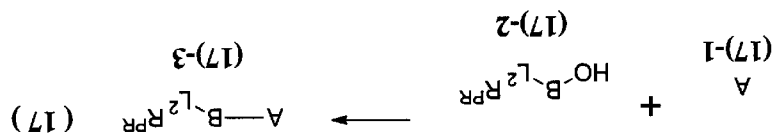
4年 (Advanced Synthesis & Catalysis, 2000, 346, p. 1599-1626) など参照) を行うことにより実施することもできる。特に限定されないが、トリス (ジベンジリデン) パラセトシ) ジパラジウム (0)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、酢酸パラジウム (II) 等と4, 5-ビス (ジフェニルホスフィン) -9, 9-ジメチルキサンテン (Xantphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2', 6'-ジメトキシビフェニル (SPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2', 4', 6'-トリイソプロピルピロエニル (XPhos) 等を適宜組み合わせて用いることができる。

化合物 (16) -3 において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0205] 原料合成 9

化合物 (17) -3 は、例えば以下のスキーム (17) の製造法により製造することができる (スキーム中、AはNHを含む3-11員非芳香族複素環又はNHを含む5-10員芳香族複素環を示す)。

[化48]



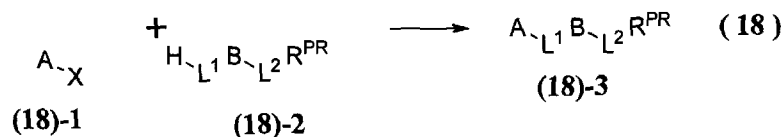
化合物 (17) -3 は、化合物 (17) -1 と化合物 (17) -2、光延試薬及びホスフィン試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、-78℃から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。光延試薬の例としては、アゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル等が挙げられ、ホスフィン試薬の例としては、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等が挙げられる。

化合物 (17) -3 において、R^{PR}が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことでR^{PR}が水素原子である化合物を得ることができる。

[0206] 原料合成 10

化合物(18)-3は、例えば以下のスキーム(18)の製造法により製造することができる(スキーム中、 L^1 はS、 NR^2 、Oを示す。)

[化49]



化合物(18)-1と化合物(18)-2を、等量若しくは過剰量の水素化ナトリウムや水素化リチウムなどの塩基と共に、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(18)-3において、 R^{PR} が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことで R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

[0207] 原料合成11

化合物(19)-3は、例えば以下のスキーム(19)の製造法により製造することができる(スキーム中、 L^1 はS、 NR^2 、Oを示す。)

[化50]



化合物(19)-3は、化合物(19)-1と化合物(19)-2との反応により得ることができる。

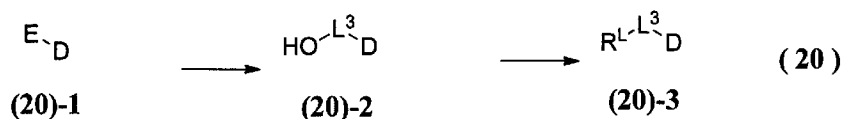
化合物(19)-1と化合物(19)-2を適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(19)-3において、 R^{PR} が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことで R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

[0208] 原料合成12

化合物(20)-3は例えば以下のスキーム(20)の製造法により製造することができる(スキーム中、Eは C_{1-6} アルコキシカルボニル基、又はカルボキシ基を示す。)

[化51]



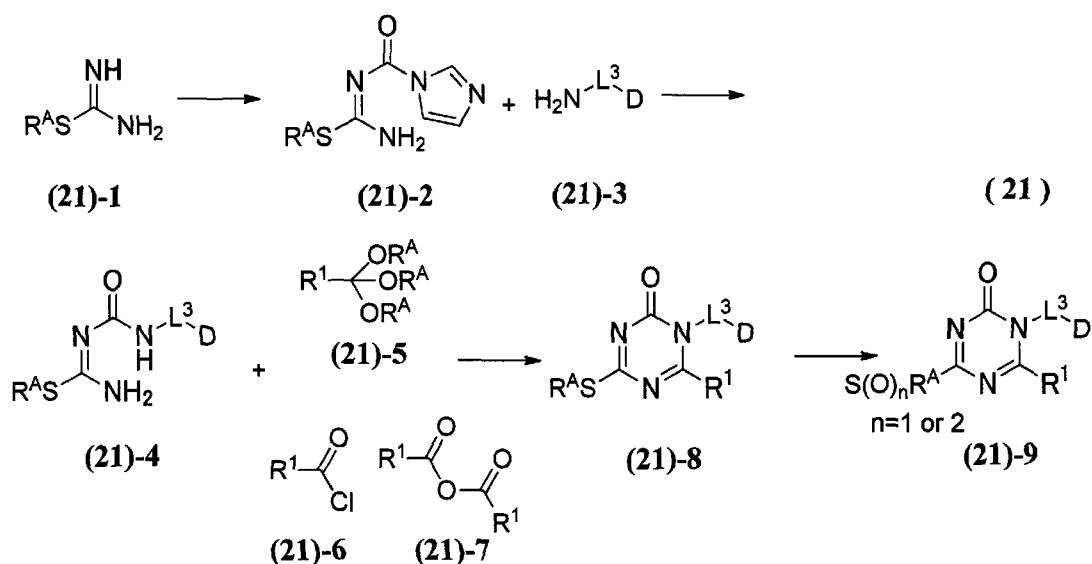
化合物(20)-2は化合物(20)-1と等量もしくは過剰量のボラン-T H F 錯体、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

化合物(20)-3は化合物(20)-2を等量もしくは過剰量の塩化チオニルなどの塩素化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成するか、又は、p-トルエンスルホン酸クロリドやメタンスルホン酸クロリドなどのスルホン酸クロリドを用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で合成することができる。

[0209] 原料合成13

化合物(21)-8及び(21)-9は、例えば以下のスキーム(21)の製造法により製造することができる。(スキーム中、R^AはC₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)又はドデシル基を示す。))。

[化52]



化合物(21)-2は、化合物(21)-1と1, 1'-カルボニルジイミダゾールを用い適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(21)-4は化合物(21)-2と(21)-3とを適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(21)-8は化合物(21)-4と化合物(21)-5に示すようなオルトエステルとを適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うこと又は(21)-4と化合物(21)-6及び(21)-7に示すような酸クロリド又は酸無水物とを適切な溶媒中、又は無溶媒下、必要に応じて、オキシ塩化リン等の脱水試薬を用い、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

化合物(21)-9は化合物(21)-8とメタクロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム又はオキソン等の酸化剤とを適切な溶媒中、又は無溶媒下、0度から加熱還流下で反応を行うことで合成することができる。

[0210] 式(1)で示される化合物は上記方法に限らず、トリアジン化合物の一般合成法を用いて合成することができる。トリアジン化合物の一般的合成法と

しては以下の文献が知られている。新編 ヘテロ環化合物 応用編（講談社 2004年）167～195ページ。

[0211] 合成の方法：

本発明の化合物は、以下に提供するスキーム及び実施例に提供する手順に従って調製することができる。置換基は、別に定義される、又は当業者に別に明らかである場合を除いて上述の式におけるものと同一である。

[0212] 本発明の新規な化合物は、例えば、Advanced Organic Chemistry、March、第5版、John Wiley and Sons、New York、NY、2001年；Advanced Organic Chemistry、Carey及びSundberg、A巻及びB巻、第3版、Plenum Press, Inc.、New York、NY、1990年；Protective groups in Organic Synthesis、Green及びWuts、第2版、John Wiley and Sons、New York、NY、1991年；Comprehensive Organic Transformations、Larock、VCH Publishers, Inc.、New York、NY、1988年；Handbook of Heterocyclic Chemistry、Katritzky及びPozharskii、第2版、Pergamon、New York、NY、2000年及びこれらに引用された参考文献に記載されたものなどの当業者に知られた技術を用いて容易に合成することができる。本発明における新規な化合物の合成に使用される他の参考文献には、Buckwaldら、Tetrahedron、2004年、60巻、7397–7403頁；Liら、Tetrahedron Lett.、2004年、45巻、4257–4260頁；Jeanら、J. Org. Chem.、2004年、69巻、8893–8902頁が含まれる。本化合物のための出発原料は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI

) ; S i g m a C h e m i c a l C o . (S t . L o u i s , M O) ;
L a n c a s t e r S y n t h e s i s (W i n d h a m , N . H .) ;
R y a n S c i e n t i f i c (C o l u m b i a , S . C .) ; M a y
b r i d g e (C o r n w a l l , U K) ; M a t r i x S c i e n t i
f i c (C o l u m b i a , S . C .) ; A r c o s , (P i t t s b u r
g h , P A) 及び T r a n s W o r l d C h e m i c a l s (R o c k
v i l l e , M D) を含めた商業的供給源から容易に調達できる化学前駆物
質の標準の合成変換を用いて調製することができる。

[0213] 化合物を合成するための本明細書に記載される手順には、官能基の保護、
脱保護の操作及び（再結晶化、蒸留、カラムクロマトグラフィー、フラッシ
ュクロマトグラフィー、中圧カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラ
フィー（TLC）、円形クロマトグラフィー及び高圧液体クロマトグラフィー
（HPLC）などの）精製の1つ又は複数のステップが含まれ得る。生成
物は、プロトン及び炭素13核磁気共鳴（¹H及び¹³C NMR）、赤外
及び紫外分光法（IR及びUV）、X線結晶構造解析、元素分析ならびにH
PLC及び質量分析法（HPLC-MS）を含めた化学分野で周知の種々の
技術を用いて特徴付けることができる。官能基の保護、脱保護の操作、精製
、構造同定及び定量化の方法は、化学合成の当業者に周知である。

[0214] 本反応の化合物の合成に用いる好適な溶媒は、反応物の1つ又は全てを少
なくとも部分的に溶解し、反応物又は生成物のいずれかと不利に反応しない
ものである。好適な溶媒の具体例は、芳香族炭化水素（例えば、トルエン、
キシレン）、ハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩
化炭素、クロロベンゼン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、ジイソ
プロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジグリム、テトラヒ
ドロフラン、ジオキサン、アニソール）、ニトリル（例えば、アセトニトリ
ル、プロピオニトリル）、ケトン（例えば、2-ブタノン、ジエチルケトン
、tert-ブチルメチルケトン）、アルコール（例えば、メタノール、エ
タノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブ

タノール)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)及び水である。2種以上の溶媒の混合物も使用することができる。

- [0215] 本発明の化合物の合成に用いる好適な塩基は、一般的に、アルカリ金属水素化物及びアルカリ土類金属水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び水素化カルシウムなど)、アルカリ金属アミド(例えば、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)、カリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)、リチウムアミド、ナトリウムアミド及びカリウムアミドなど)、アルカリ金属炭酸塩及びアルカリ土類金属炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸水素セシウムなど)、アルカリ金属アルコキシド及びアルカリ土類金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド及びマグネシウムエトキシドなど)、アルカリ金属アルキル(メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウムなど)、アルキルマグネシウムハロゲン化物、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、コリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなど)、及び二環式アミン(1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)など)である。

- [0216] 以下のスキームに記載された化合物に存在する官能基は、適切な場合、当業者にとって利用可能な標準の官能基変換技術を用いてさらに操作して、本発明に記載された所望の化合物を得ることができる。

- [0217] 他の変形又は改変は、当業者には明らかであるが、本発明の範囲及び教示

に含まれる。本発明は、以下の特許請求の範囲に記載されたもの以外に限定されるものではない。

実施例

[0218] 以下に参考合成例、合成例、試験例、製剤例を示し本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、実施例中、NMRは核磁気共鳴スペクトルを、LC/MSは液体クロマトグラフィー／質量分析を、(v/v)は(体積／体積)を、図中のR_fとの記載は参考合成例を、Exとの記載は合成例を意味する。

Morphologyは形状を意味する。

¹H-NMRデータが記載してある場合には、300MHzで測定し、テトラメチルシランを内部標準としたシグナルの化学シフト δ (単位: ppm) (分裂パターン、積分値)を表す。「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「quint」はクインテット、「sextet」はセクステット、「septet」はセプテット、「dd」はダブルダブルット、「ddd」はダブルダブルダブルット、「m」はマルチプレット、「br」はブロード、「J」はカップリング定数、「CDCl₃」は重クロロホルム、「DMSO-d₆」は重ジメチルスルホキシドを意味する。

マイクロウェーブ反応装置はバイオタージ製 Initiator sixty を用いた。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、山善製 Hi-F l a s h カラム、メルク製シリカゲル 60 又は富士シリシア化学製 P S Q 60 B の何れかを用いた。

シリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、山善製 Hi-F l a s h アミノカラム又は富士シリシア化学製 D M 1 0 2 0 を用いた。

シリカゲル薄層クロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、メルク製 P L C プレートを用いた。

アミノ系薄層クロマトグラフィーでの精製は、特に記述がない場合は、富

士シリシア化学製PLCP5 Plates NHを用いた。

分取高速液体クロマトグラフィーでの精製は、特に記載がない場合は、島津6A分取高速液体クロマトグラフィーシステムを用いた。

LC/MSは以下の条件で、ESI（エレクトロスプレーイオン化）法を用いて測定し、「ESI⁺」はESI正イオンモード、「ESI⁻」はESI負イオンモード、「LC/MS:cond.」はLC/MSの分析条件、「RT」は保持時間を意味する。

[0219] LC/MS 条件1：

装置：Waters micromass ZQ

カラム：Waters SunFire C18 (3.5 μ m、4.6 $\times$ 20 mm)

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

使用した溶媒

A液：0.1%ギ酸水溶液

B液：0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液

使用した溶離条件：

流速0.4 mL/min、A液とB液の混合比を90/10(v/v)で測定開始し、3分間でA液とB液の混合比を15/85(v/v)に直線的に変えた。

その後2分間A液とB液の混合比を15/85(v/v)に固定し、その後0.5分間でA液とB液の混合比を90/10(v/v)、流速0.5 mL/minに直線的に変え、その後2.5分間固定した。

[0220] LC/MS 条件2

装置：Thermo LTQ XL

カラム：Waters AQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm)

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

使用した溶媒

A液：0.1%ギ酸水溶液

B液：0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液

使用した溶離条件：

流速0.6 mL/min、A液とB液の混合比を90/10(v/v)に固定して測定開始し、0.5分後に2.5分間でA液とB液の混合比を10/90(v/v)に直線的に変えた。

その後0.7分間A液とB液の混合比を10/90(v/v)に固定し、その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10(v/v)、流速0.8 mL/minに直線的に変え、その後1分間固定した。

その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10(v/v)、流速0.6 mL/minに直線的に変えた。

[0221] LC/MS 条件3

装置：Waters Aquity SQD

カラム：Waters AQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm)

カラム温度：40℃

使用した溶媒

A液：0.1%ギ酸水溶液

B液：0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液

使用した溶離条件：

流速0.6 mL/min、A液とB液の混合比を90/10(v/v)に固定して測定開始し、0.5分後に1.5分間でA液とB液の混合比を10/90(v/v)に直線的に変えた。

その後0.3分間A液とB液の混合比を10/90(v/v)に固定し、その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10(v/v)、流速0.8 mL/minに直線的に変え、その後1分間固定した。

その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10(v/v)、流速0.6 mL/minに直線的に変えた。

[0222] 参考合成例 1

2, 4-ジクロロ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-

イル] - 1, 3, 5-トリアジン

1, 3, 5-トリクロロトリアジン(19.6 g, 107 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(150 mL)に0℃で炭酸ナトリウム (24.5 g, 232 mmol)を加え0℃で5分間攪拌した。反応液に1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン2塩酸塩 (15.8 g, 62.6 mmol)を2回に分けて加え、室温で3日間攪拌した。反応終了後、水(20 mL)を加え、1M塩酸でpH 7にした。得られた固体をろ取、水で洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物(20.8 g, 定量的)を得た。

[0223] 参考合成例 2

6-クロロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例1で合成した2, 4-ジクロロ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン (21.0 g, 63 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (200 mL)に室温で1M水酸化ナトリウム水溶液 (128 mL, 128 mmol)を加え、1日攪拌した。反応液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (32 mL, 32 mmol)を加え、6時間攪拌し、さらに反応液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (19 mL, 19 mmol)を加え2時間攪拌した。反応終了後、反応液に1M塩酸を加え pH 4にした。不溶物を除去後、減圧濃縮し得られた固体をろ取、水で洗浄、減圧乾燥することで表題化合物 (15.2 g, 79%収率)を得た。

[0224] 参考合成例 3

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例2で合成した6-クロロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン (1.00 g, 3.23 mmol)と水酸化パラジウム活性炭触媒 (100 mg)の酢酸 (15 mL

2-ペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (9.09 g, 48.8 mmol)、1, 3, 5-トリクロロトリアジン (10.0 g, 54.2 mmol)、炭酸ナトリウム (1

1.4 g, 108 mmol)を用い、参考合成例1と同様の方法で合成し、表題化合物 (14.9 g, 91%収率)を得た。

[0227] 参考合成例6

4-(6-クロロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例5で合成した4-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (14.9 g, 4.5 mmol)、1M水酸化ナトリウム水溶液 (111 mL, 111 mmol)を用い、参考合成例2と同様の方法で合成し、表題化合物 (14.2 g, 定量的)を得た。

[0228] 参考合成例7

4-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例6で合成した4-(6-クロロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (14.2 g, 45.0 mmol)と水酸化パラジウム活性炭触媒 (142 mg)を用い、参考合成例3と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得、そのまま次反応に用いた。

[0229] 参考合成例8

4-[5-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例7で合成した4-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの粗生成物と炭酸カリウム (7.46 g, 54.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (200 mL)に室温で4-クロロベンジルブロミド (10.2 g, 49.

5 mmol) を加え、室温で1日攪拌した。反応終了後、水を加え析出した固体をろ取した。ろ取物を酢酸エチルに懸濁し、ろ取、減圧乾燥して表題化合物 (1.24 g, 2段階68%収率) を得た。

[0230] 参考合成例 9

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 8 で合成した 4 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (9.20 g, 22.7 mmol) のジクロロメタン溶液 (92 mL) に室温でトリフルオロ酢酸 (40 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し水及び飽和重曹水を加え pH 7 にした。反応液を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。析出した固体をろ取し、水及び酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥して表題化合物 (3.18 g, 46%収率) を得た。

[0231] 参考合成例 10

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - ヒドロキシー - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジオール (5.00 g, 44.2 mmol, Angew. Chem., 74, 354; 1962の方法に従い合成) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (200 mL) に 0°C で水素化ナトリウム (2.12 g, 48.6 mmol, 55%純度) を加え、1時間攪拌した。0°C で 4 - クロロベンジルブロミド (9.99 g, 48.6 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエンを加え、固体をろ取、トルエンで洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物 (1.50 g, 14%収率) を得た。

[0232] 参考合成例 1 1

4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-1,3,5-トリアジン-2-(1H)-オン

参考合成例 1 0 で合成した 1-(4-クロロベンジル)-4-ヒドロキシ-1,3,5-トリアジン-2-(1H)-オン (600 mg, 2.52 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL, 4.63 mmol) 及びオキシ塩化リン (0.94 mL) のトルエン溶液 (25 mL) を 70°C で 30 分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを加えて再度減圧濃縮し、得られた 4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-1,3,5-トリアジン-2-(1H)-オンの粗生成物にクロロホルムを加え、クロロホルム溶液として次反応に用いた。

[0233] 参考合成例 1 2

1-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール

4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール (195 mg, 1.00 mmol)、1,3,5-トリクロロトリアジン (313 mg, 1.70 mmol) 及び炭酸ナトリウム (530 mg, 5.00 mmol) を用い、参考合成例 1 と同様に合成し、表題化合物 (304 mg, 89% 収率) を得た。

[0234] 参考合成例 1 3

6-クロロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2-(1H)-オン

参考合成例 1 2 で合成した 1-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール (304 mg, 0.89 mmol) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.80 mL, 1.80 mmol) を用い参考合成例 2 と同様に合成し、表題化合物 (169 mg, 59% 収率) を得

た。

[0235] 参考合成例 1 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 1 3 で合成した 6 - クロロ - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (239 mg, 0.74 mmol) と水酸化パラジウム活性炭触媒 (24 mg) を用い、参考合成例 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (264 mg, 定量的) を得た。

[0236] 参考合成例 1 5

4 - メチルベンゼンスルホン酸 [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル

[3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メタノール (6.23 g, 37.5 mmol)、p - トルエンスルホン酸無水物 (14.7 g, 45.0 mmol) 及びトリエチルアミン (7.84 mL, 56.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出、得られた有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し表題化合物の粗生成物 (12.8 g) を得た。

[0237] 参考合成例 1 6

4 - (4 - オキソ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 7 で合成した 4 - (4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

ル (862 mg, 3.07 mmol)、炭酸カリウム (1.02 g, 7.37 mmol)、ヨウ化ナトリウム (46 mg, 0.31 mmol)、1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (536 mg, 2.90 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸 [3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル (1.03 g, 3.23 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (16 mL) を 70°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、室温に降温し、水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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で精製し表題化合物 (228 mg, 15% 収率) を得た。

[0238] 参考合成例 17

4-(ピペラジン-1-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 16 で合成した 4-(4-オキソ-5-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.77 g, 4.12 mmol) を用い、参考合成例 9 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (601 mg) を得た。

[0239] 参考合成例 18

6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考合成例 1 で合成した 2,4-ジクロロ-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン (2.40 g, 7.31 mmol) と酢酸ナトリウム (1.80 g) の酢酸溶液を 80°C で 8 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、得られた固体をろ取した。ろ液を酢酸エチルで抽出し減圧濃縮した。残渣とろ取した固体をあわせ、酢酸エチルに懸濁さ

せ、ろ取、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、表題化合物 (1.82 g, 86%収率) を得た。

[0240] 参考合成例 19

3-(4-クロロベンジル)-6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考合成例 18 で合成した 6-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.20 g, 4.12 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化リチウム (75 mg, 4.94 mmol)、4-クロロベンジルクロリド (0.70 g, 4.12 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (触媒量) を加え、50℃で 8 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで洗浄した。水層に希塩酸を加え pH 3 にし、得られた固体をろ取した。ろ液を酢酸エチル及びテトラヒドロフラン混合溶液で抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣とろ取した固体をあわせ、表題化合物 (280 mg, 15%収率) を得た。

[0241] 参考合成例 20

4-(4-クロロフェニル)-1-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-4-オール

4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール (2.12 g, 10.0 mmol)、1,3,5-トリクロロトリアジン (2.77 g, 15.0 mmol) 及び炭酸ナトリウム (2.12 g, 20.0 mmol) を用い、参考合成例 1 と同様に合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0242] 参考合成例 21

6-クロロ-4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 20 で合成した 4- (4-クロロフェニル) -1- (4, 6-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペリジン-4-オール
の粗生成物 (10.0 mmol) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (120.0 mL, 120 mmol) を用い参考合成例 2 と同様に合成し、表題化合物 (3.19 g, 93%収率) を得た。

[0243] 参考合成例 22 a

4- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]
-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

[0244] 参考合成例 22 b

4- (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル) -1, 3, 5-
-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 21 で合成した 6-クロロ-4- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン (341 mg, 1.00 mmol) と水酸化パラジウム活性炭触媒 (34.1 mg) を用い、参考合成例 3 と同様の方法で合成し、表題化合物である参考合成例 22 a と参考合成例 22 b の混合物 (424 mg, 定量的) を得た。

[0245] 参考合成例 23

4- [(4-フルオロフェニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸 t
e r t -ブチル

窒素雰囲気下、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル (1.00 g, 5.00 mmol)、4-ブロモ-1-フルオロベンゼン (0.500 mL, 4.57 mmol)、2'- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -N, N-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-アミン (360 mg, 1.00 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (209 mg, 0.250 mmol) のキシレン溶液 (65 mL) を 140°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、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=100/0

→70/30 (v/v)) で精製し、表題化合物 (980 mg, 66%収率) を得た。

[0246] 参考合成例 2 4

N - (4 -フルオロフェニル) - N -メチルピペリジン - 4 -アミン

参考合成例 2 3 で合成した、4 - [(4 -フルオロフェニル) アミノ] ピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル (250 mg, 0.850 mmol) の N , N -ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に室温で水素化ナトリウム (37 mg , 0.93 mmol, 60%純度) 及びヨウ化メチル (58 μ L, 0.93 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、4 - [(4 -フルオロフェニル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチルの粗生成物 (286 mg) を得た。続いて、得られた4 - [(4 -フルオロフェニル) (メチル) アミノ] ピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル (130 mg, 0.420 mmol) に4 M塩化水素 / 1 , 4 -ジオキサン溶液 (2 mL) を加え室温で1日攪拌した。反応終了後、固体をろ取し、ジクロロメタンで洗浄した。得られた固体に水を加え、1M水酸化ナトリウム水溶液で pH 9にし、酢酸エチル及びクロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物 (62 mg, 72%収率) を得た。

[0247] 参考合成例 2 5

(R) - [1 - (4 -フルオロフェニル) ピペリジン - 3 -イル] カルバミン酸 tert -ブチル

窒素雰囲気下、(R) -ピペリジン - 3 -イルカルバミン酸 tert -ブチル (500 mg, 2.50 mmol) 、4 -ブロモ - 1 -フルオロベンゼン (0.250 mL, 2.28 mmol) 、2 - (ジ tert -ブチルホスフィノ) ビフェニル (136 mg, 0.500 mmol) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (104 mg, 0.130 mmol) 及びナトリウム tert -ブトキシド (307 mg, 3.5

0 mmol) のトルエン溶液 (4 mL) を100℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、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=100/0→70/30 (v/v)) で精製し、表題化合物 (550 mg, 82%収率) を得た。

[0248] 参考合成例 2 6

(R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - アミン 塩酸塩

参考合成例 2 5 で合成した、(R) - [1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (250 mg, 0.85 mmol) に 4 M 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (2.5 mL) を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、固体をろ取し、表題化合物 (220 mg, 定量的) を得た。

[0249] 参考合成例 2 7

(S) - [1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

(S) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 - tert - ブチル (500 mg, 2.50 mmol) を用い 参考合成例 2 5 と同様の方法で合成し、表題化合物 (484 mg, 72%収率) を得た。

[0250] 参考合成例 2 8

(S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - アミン 塩酸塩

参考合成例 2 7 で合成した、(S) - [1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (250 mg, 0.85 mmol) を用い参考合成例 2 6 と同様の方法で合成し、表題化合物 (220 mg, 定量的) を得た。

[0251] 参考合成例 2 9

(R) - [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルバミ

ン酸 tert-ブチル

(R) - ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g, 5.36 mmol) を用い、参考合成例 25 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.20 g, 80%収率) を得た。

[0252] 参考合成例 30

(R) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-アミン 塩酸塩

参考合成例 29 で合成した (R) - (1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (250 mg, 0.89 mmol) を用い参考合成例 26 と同様の方法で合成し、表題化合物 (220 mg, 定量的) を得た。

[0253] 参考合成例 31

(S) - [1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル

(S) - ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g, 5.36 mmol) を用い、参考合成例 25 と同様の方法で合成し、表題化合物 (669 mg, 45%収率) を得た。

[0254] 参考合成例 32

(S) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-アミン 塩酸塩

参考合成例 31 で合成した (S) - [1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (250 mg, 0.89 mmol) を用い参考合成例 26 と同様の方法で合成し、表題化合物 (208 mg, 定量的) を得た。

[0255] 参考合成例 33

4 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ピペリ

ジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (272 mg, 2.00 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (402 mg, 2.00 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (629 mg, 2.40 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 mL) に室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.36 mL, 2.60 mmol, トルエン溶液) を加え、室温で22時間攪拌した。反応終了後反応液を減圧濃縮し分取液体クロマトグラフィーで精製し表題化合物 (289 mg, 45%収率) を得た。

[0256] 参考合成例 34

4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン

参考合成例 33 で合成した、4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg, 0.50 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.5 mL) に室温でトリフルオロ酢酸 (0.7 mL) を加え、3時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物 (140 mg, 定量的) を得た。

[0257] 参考合成例 35

3-[(4-フルオロベンジル)オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (87 mg, 0.50 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 mL) に0℃で水素化ナトリウム (33 mg, 0.75 mmol, 55%純度) を加え30分間攪拌した。続いて、4-フルオロベンジルブロミド (62.3 µL, 0.50 mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和

食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（68.5 mg, 49%収率）を得た。

[0258] 参考合成例 3 6

3-[(4-フルオロベンジル)オキシ]アゼチジン

参考合成例 3 5 で合成した、3-[(4-フルオロベンジル)オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（68.5 mg, 0.24 mmol）を用い、参考合成例 3 4 と同様の方法で合成し、表題化合物（53.3 mg, 定量的）を得た。

[0259] 参考合成例 3 7

3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

3-(トシルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（164 mg, 0.50 mmol）、4-フルオロフェノール（67.3 mg, 0.60 mmol）及び炭酸セシウム（116 mg, 0.60 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（1.5 mL）を80℃で16時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（97.4 mg, 73%収率）を得た。

[0260] 参考合成例 3 8

3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン

参考合成例 3 7 で合成した3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（97.4 mg, 0.36 mmol）を用い、参考合成例 3 4 と同様の方法で合成し、表題化合物（84.6 mg, 定量的）を得た。

[0261] 参考合成例 3 9

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カ
ルボン酸 tert - ブチル

マイクロカプセル化酸化オスミウム (753 mg, 0.30 mmol, 10重量% 和光純薬工業製) 及び N - メチルモルホリン - N - オキシド (1.58 g, 13.5 mmol) のアセトン - 水混合溶液に 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (2.50 g, 9.01 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後ろ過し、ろ液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (2.45 g, 87%収率) を得た。

[0262] 参考合成例 40a

4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール

[0263] 参考合成例 40b

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン -
3 - オール

参考合成例 39 で合成した 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.45 g, 4.66 mmol) のジクロロメタン溶液 (14 mL) にトリフルオロ酢酸 (14 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後反応液を4 mL減圧濃縮し、飽和重曹水を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である参考合成例 40a (189 mg, 48%収率) を得た。

参考合成例 40a の反応溶液を6 mL減圧濃縮し、p - トルエンスルホン酸水和物 (420 mg)、トルエン (5 mL) を加え100℃で4時間攪拌した。反応終了後

反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（アミノ系）カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である参考合成例40b（82.6 mg, 15%収率）を得た。

[0264] 参考合成例41

1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩

1-アリル-4-フルオロベンゼン（1.00 g, 7.34 mmol）のジクロロメタン溶液（20 mL）に0℃でメタクロロ過安息香酸（1.80 g, 7.71 mmol）を加え室温で3日間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、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、ろ過した。生成物のクロロホルム溶液をアンモニア水-メタノール混合溶液に滴下し、マイクロウエーブ反応装置で100℃で30分間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル-メタノール混合溶液で再結晶することで表題化合物（0.75 g, 50%収率）を得た。

[0265] 参考合成例42

2-ブロモ-N-[3-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]アセトアミド

参考合成例41で合成した1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩（0.75 g, 3.64 mmol）のジクロロメタン懸濁液（16 mL）に0℃でトリエチルアミン（0.92 g, 9.10 mmol）及びブromoアセチルブロミド（0.88 g, 4.37 mmol）を加え0.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え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し、減圧濃縮し表題化合物（1.03 g, 97%収率）を得た。

[0266] 参考合成例43

6-(4-フルオロベンジル)モルホリン-3-オン

参考合成例 4 2 で合成した 2-ブロモ-N-[3-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]アセトアミド (1.00 g, 3.45 mmol) のエタノール溶液 (16 mL) に炭酸カリウム (715 mg, 5.17 mmol) を加え 80°C で 2.5 時間攪拌した。反応終了後反応液をセライトろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、クロロホルムを加えろ過し、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/20 → 酢酸エチル/メタノール = 20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物 (100 mg, 14%収率) を得た。

[0267] 参考合成例 4 4

2-(4-フルオロベンジル) モルホリン

参考合成例 4 3 で合成した 6-(4-フルオロベンジル) モルホリン-3-オン (100 mg, 0.48 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 mL) に 0°C で水素化アルミニウムリチウム (21.8 mg, 0.57 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応液に水素化アルミニウムリチウム (20.0 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、0°C で飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物 (84.9 mg) を得た。

[0268] 参考合成例 4 5

(R)-1-(4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-アミン 塩酸塩

(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 2.68 mmol) のクロロホルム溶液 (2 mL) に 4-フルオロベンジルブロミド (329 μ L, 2.68 mmol) を加え室温で 1 日攪拌した。続いて反応液に 4 M 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) を加え、1 日攪拌した。反応終了後、固形物をろ取し、減圧乾燥することで表題化合物の粗生成物を得た。

[0269] 参考合成例 4 6

1-(4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-オール

窒素雰囲気下、1-フルオロ-4-ヨードベンゼン (2.00 g, 9.01mmol)、ピロリジン-3-オール (785 mg, 9.01 mmol)、リン酸カリウム (3.83 g, 18.0 mmol)、ヨウ化銅(I) (343 mg, 1.80 mmol)、銅 (114 mg, 1.80 mmol) 及びN, N-ジメチルアミノエタノール (100mg) の1, 4-ジオキサン懸濁液を90℃で1日、110℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得た。

[0270] 参考合成例 4 7

(S) - 1 - (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-アミン 塩酸塩

(S) - ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 2.68 mmol) を用い、参考合成例 4 5 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0271] 参考合成例 4 8

3-メチルー1- {[(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] カルボニル} - 1 H-イミダゾール-3-イウム ヨウ化物

1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (500 mg, 3.90 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) に室温で1, 1'-カルボニルジイミダゾール (696 mg, 4.29 mmol) を加え1日攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣のアセトニトリル溶液にヨウ化メチル (2.21 g, 15.6 mmol) を加え、1週間攪拌した。減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得、そのまま次の反応に用いた。

[0272] 参考合成例 4 9

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン

3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (5.00 g, 49.0 mmol) と 4 - フルオロアニリン (6.53 g, 59.0 mmol) の混合物を 150°C で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液にジクロロメタン及び 10 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてろ過した。ろ液にジクロロメタン及び濃塩酸を加え pH 1 にし、得られた固体をろ取、水で洗浄、減圧乾燥することで表題化合物 (6.78 g, 71% 収率) を得た。

[0273] 参考合成例 50

3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン

参考合成例 49 で得られた 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (500 mg, 2.56 mmol)、トリフェニルホスフィン (805 mg, 3.07 mmol) 及び ジー t e r t - ブチルーイミノジカルボン酸 (667 mg, 3.07 mmol) のジクロロメタン (10 mL) - アセトニトリル (2 mL) 混合溶液に室温でアゾジカルボン酸ジエチル (1.34 g, 3.07 mmol, トルエン溶液) を加え 1 日攪拌した。ジー t e r t - ブチルーイミノジカルボン酸 (667 mg, 3.07 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (1.34 g, 3.07 mmol, トルエン溶液) を加えさらに 3 時間攪拌した。反応終了後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に 4 M 塩化水素ジオキサン (15 mL) を加え、2 時間攪拌した。酢酸エチルを加え水で 2 回抽出した。水層に飽和重曹水及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 13 にし、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物 (145 mg, 25% 収率) を得た。

[0274] 参考合成例 51

4 - メチルベンゼンスルホン酸 [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル

5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (196 mg, 1.00

mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 mL) に室温で水素化アルミニウムリチウム (49.5 mg, 1.20 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。反応終了後、水、酢酸エチル及び1 M塩酸を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メタノールの粗生成物 (411 mg, 黄色油状物) を得た。続いて、[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メタノールの粗生成物 (411mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 mL) に室温でトリエチルアミン (279 μ L, 2.00 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸無水物 (392 mg, 1.20 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、表題化合物 (828 mg) の粗生成物を得た。そのまま次反応に用いた。

[0275] 参考合成例 5 2

4-メチルベンゼンスルホン酸 [4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル]メチル

4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾールのテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) に室温で1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (10.9 μ L, 0.07 mmol) 及びパラホルムアルデヒド (43.8 mg, 1.46 mmol) を加え、60°Cで12時間攪拌、室温で1日攪拌した。反応液をろ過して、ろ液に0°Cでトリエチルアミン (153 μ L, 1.10 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸無水物 (286 mg, 0.88 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、ろ過、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物 (232 mg) を得た。

[0276] 参考合成例 5 3

2-[3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール（68 mg, 0.50 mmol）のクロロホルム溶液（2 mL）に炭酸カリウム（104 mg, 0.75 mmol）及びブromo酢酸エチル（100 mg, 0.60 mmol）を加え70℃で2時間攪拌した。ヨウ化ナトリウムを適量加え、さらに1日攪拌した。反応液に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（147 mg, 0.77 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（触媒量）及びエタノール（500 μ L）を加え、2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得、そのまま次反応に用いた。

[0277] 参考合成例 5 4

4-メチルベンゼンスルホン酸 2-〔3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕エチル

参考合成例 5 3 で合成した 2-〔3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕酢酸エチルの粗生成物のテトラヒドロフラン溶液（4 mL）に0℃で水素化アルミニウムリチウム（40 mg, 1.05 mmol）を加え、3時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。続いて得られた残渣のジクロロメタン溶液（2 mL）にトリエチルアミン（80 μ L, 0.57 mmol）及びp-トルエンスルホンクロリド（300 mg, 1.57 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、次反応に用いた。

[0278] 参考合成例 5 5

5-（クロロメチル）-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール

3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル（104 mg, 0.50 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（4 mL）に0℃で水素化ジイソブチルアルミニウム（1.75 mL, 1.75 mmol, トルエン溶液）を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥、減圧濃縮した。続いて得られた残渣 (28mg) のジクロロメタン溶液に塩化チオニル (39.4 mg, 0.33 mmol) を加え、室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得、そのまま次の反応に用いた。

[0279] 参考合成例 5 6

1 - (クロロメチル) - 5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール

5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (500 mg, 2.36 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に室温で 1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7 - エン (35.2 μ L, 0.24 mmol) 及びパラホルムアルデヒド (142 mg, 4.71 mmol) を加え、室温で1日攪拌した。反応液をろ過して、ろ液に室温で塩化チオニル (1.26 mL, 17.2 mmol) を加え、1日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物の混合液を得、そのまま次の反応に用いた。

[0280] 参考合成例 5 7

4 - メチルベンゼンスルホン酸 [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル

3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (100 mg, 0.73 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に室温で水素化ナトリウム (35.3 mg, 0.88 mmol, 55%純度) を加え1時間攪拌した。パラホルムアルデヒド (26.4 mg, 0.88 mmol) を加え、1日攪拌した。続いて、反応液に0°Cでトリエチルアミン (204 μ L, 1.46 mmol) 及び p - トルエンスルホニルクロリド (230 mg, 1.21 mmol) を加え、40分間攪拌した。反応終了後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物 (181 mg, 78%収率) を得た。

[0281] 参考合成例 5 8

メタンスルホン酸 [5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル

[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール (138 mg, 0.67 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.8 mL) に0℃でトリエチルアミン (468 μ L, 3.33 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (77.4 μ L, 1.00 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (129 mg) を得た。

[0282] 参考合成例 59

3-(tert-ブチル)-5-(クロロメチル)-1H-ピラゾール

[3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール (617 mg, 4.00 mmol) のクロロホルム (20 mL)-ジクロロメタン (10 mL) 混合溶液に室温で塩化チオニル (577 μ L, 8.01 mmol) を加え、室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮することにより表題化合物の粗生成物 (931 mg) を得た。

[0283] 参考合成例 60

4-メチルベンゼンスルホン酸 [2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル]メチル

[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル]メタノール (42.0 mg, 0.23 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.7 mL) に0℃でトリエチルアミン (47.9 μ L, 0.34 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸無水物 (89.8 mg, 0.28 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (191 mg) を得た。

[0284] 参考合成例 61

3-(tert-ブチル)-5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピ

ラゾール

[3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]
メタノール (120 mg, 0.71 mmol) を用い、参考合成例 59 と同様の方法で
合成し、表題化合物の粗生成物 (50 mg) を得た。

[0285] 参考合成例 6 2

4-メチルベンゼンスルホン酸 [2-(トリフルオロメチル)チアゾール
-5-イル]メチル

[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メタノール (49.7
mg, 0.27 mmol) を用い、参考合成例 60 と同様の方法で合成し、表題化合物
の粗生成物を得た。

[0286] 参考合成例 6 3

1-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)
ニオン

4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール (100 mg, 0.61 mmol)
を用い、参考合成例 56 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (134
mg) を得た。

[0287] 参考合成例 6 4

3-[(4-フルオロフェニル)チオ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert
-ブチル

4-フルオロチオフェノール (94.0 mg, 0.73 mmol) を用い、参考合成例
37 と同様の方法で合成し、表題化合物 (139 mg, 80%収率) を得た。

[0288] 参考合成例 6 5

3-[(4-フルオロフェニル)チオ]アゼチジン 塩酸塩

参考合成例64で合成した3-[(4-フルオロフェニル)チオ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (139 mg, 0.49 mmol) に4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) を加え、0℃で30分間、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (119 mg) を得た。

[0289] 参考合成例66

3-[(4-フルオロベンジル)チオ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-フルオロベンジルメルカプタン (68.8 μL, 0.56 mmol) を用い、参考合成例35と同様の方法で合成し表題化合物 (57.4 mg, 41%収率) を得た。

[0290] 参考合成例67

3-[(4-フルオロベンジル)チオ]アゼチジン 塩酸塩

参考合成例66で合成した3-[(4-フルオロベンジル)チオ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (57.4 mg, 0.19 mmol) を用い、参考合成例65と同様の方法で合成し表題化合物の粗生成物 (51.2 mg) を得た。

[0291] 参考合成例68

6-(クロロメチル)ベンゾ[d]チアゾール

ベンゾ[d]チアゾール-6-イルメタノール (60 mg, 0.36 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.2 mL) に室温で塩化チオニル (53 μL) を加え、1日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0292] 参考合成例69

(5-クロロベンゾフラン-2-イル)メタノール

5-クロロベンゾフラン-2-カルボン酸 (620 mg, 3.15 mmol) のテトラ

[0293] 参考合成例 70

ヒドロキシラノン溶液 (12 mL) に 0°C で ポラシ・ナトリウムヒドロキシラノン錯体 (7.88 mL, 7.88 mmol, ナトリウムヒドロキシラノン溶液) を加え、室温で 3 時間、60°C で 1 日、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、メタノールを加えて減圧濃縮を 3 回行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン/酢酸エチル = 3/1 → 1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物 (268 mg, 47% 収率) を得た。

5-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾラシ

参考合成例 69 で合成した (5-クロロベンゾラシ-2-イル) メタノ

ール (60 mg, 0.33 mmol) を用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、

表題化合物の粗生成物を得た。

[0294] 参考合成例 71

(3R, 4R) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 4 - ヒドロキシヒロリジン-

1 - カルボン酸 t e r t - ナチル

(3R, 4R) - 3 - (ベンジルアミノ) - 4 - ヒドロキシヒロリジン-

1 - カルボン酸 t e r t - ナチル (500 mg, 1.70 mmol) の N, N - ジメチ

ルホルムアミン溶液 (2.5 mL) に室温でベンジルプロミド (203 μ L, 1.70 m

mol) を加え、1 日攪拌した。反応液にナトリウムベンジルプロミド (18

8 mg, 0.51 mmol) 及び炭酸カリウム (470 mg, 3.40 mmol) を加え 1 日攪拌

した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽

和食塩水で洗浄、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 (ヘキサノン/酢酸エチル = 1/0 → 1/1 (v/v)) で精製し、表題

化合物 (698 mg, 定量的) を得た。

[0295] 参考合成例 72

(3R, 4R) - 4 - (ジベンジルアミノ) ヒロリジン-3-オール

参考合成例 71 で合成した (3R, 4R) - 3 - (ジベンジルアミノ) -

4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (350 mg, 0.91 mmol) に 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL) を加え、室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物 (258 mg) を得た。

[0296] 参考合成例 7 3

(3 R, 4 R) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-オール

参考合成例 7 2 で合成した (3 R, 4 R) - 4 - (ジベンジルアミノ) ピロリジン-3-オール (461 mg, 1.63 mmol) を用い、参考合成例 2 5 と同様の方法で合成し、表題化合物 (380 mg, 47%収率) を得た。

[0297] 参考合成例 7 4

(3 R, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-オール

参考合成例 7 3 で合成した (3 R, 4 R) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-オール (230 mg, 0.61 mmol) と水酸化パラジウム活性炭触媒 (23 mg) のメタノール懸濁液 (4.6 mL) を水素雰囲気下、50℃で1日攪拌した。反応終了後、セライトろ過してろ液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (146 mg) を得た。

[0298] 参考合成例 7 5

(3 R, 4 R) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

参考合成例 7 1 で合成した (3 R, 4 R) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (320 mg, 0.92 mmol) のジクロロメタン溶液 (8.7 mL) に 0℃で (ジエチルアミノ) サル

ファートリフルオリド (295 mg, 1.84 mmol) を加え室温で攪拌した。反応終了後、水及び飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物 (240 mg) を得、次反応にそのまま用いた。

[0299] 参考合成例 7 6

(3 R, 4 R) - N, N - ジベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 3 - アミン

参考合成例 7 5 で合成した (3 R, 4 R) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (240 mg) を用い、参考合成例 7 2 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得、次工程にそのまま用いた。

[0300] 参考合成例 7 7

(3 R, 4 R) - N, N - ジベンジル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - アミン

参考合成例 7 6 で合成した (3 R, 4 R) - N, N - ジベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 3 - アミン (177 mg, 0.62 mmol) を用い参考合成例 2 5 と同様の方法で合成し、表題化合物 (190 mg, 97%収率) を得た。

[0301] 参考合成例 7 8

(3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - アミン

参考合成例 7 7 で合成した (3 R, 4 R) - N, N - ジベンジル - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - アミン (190 mg) を用い参考合成例 7 4 と同様の方法で合成し、表題化合物 (57 mg, 57%収率) を得た。

[0302] 参考合成例 7 9

[1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (254 mg, 1.37 mmol) を用い、参考合成例 25 と同様の方法で合成し、表題化合物 (217 mg, 68%収率) を得た。

[0303] 参考合成例 80

[1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル] (メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

参考合成例 79 で合成した [1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (195 mg, 0.70 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.9 mL) に 0°C で水素化ナトリウム (28 mg, 0.70 mmol, 60%純度) 及びヨウ化メチル (44 µL, 0.70 mmol) を加え室温で 1 日攪拌した。さらに同量の水素化ナトリウム及びヨウ化メチルを加え、1 日攪拌した。反応終了後酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製し、表題化合物 (181 mg, 88%収率) を得た。

[0304] 参考合成例 81

1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルピロリジン-3-アミン

参考合成例 80 で合成した [1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル] (メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (84 mg, 0.28 mmol) を用い参考合成例 72 と同様の方法で合成し表題化合物の粗生成物を得た。

[0305] 参考合成例 82

[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 t

tert-ブチル

ピペリジン-4-イルカルバミン酸-tert-ブチル (1.00 g, 5.00 mmol) を用い参考合成例 25 と同様の方法で合成し、表題化合物 (495 mg, 37% 収率) を得た。

[0306] 参考合成例 83

1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-アミン

参考合成例 82 で合成した [1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (130 mg, 0.440 mmol) を用い参考合成例 72 と同様の方法により合成し、表題化合物 (67 mg, 78%収率) を得た。

[0307] 参考合成例 84

2,4-ジクロロ-6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン

1,3,5-トリクロロトリアジン (1.25 g, 6.80 mmol) と 1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン (0.40 g, 2.00 mmol) を用い、参考合成例 1 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (1.00 g) を得た。

[0308] 参考合成例 85

6-クロロ-4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 84 で合成した 2,4-ジクロロ-6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジンの粗生成物 (1.00 g, 2.00 mmol) を用い、参考合成例 2 と同様に合成し、表題化合物 (0.59 g, 2段階90%収率) を得た。

[0309] 参考合成例 86

4 - [4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 85 で合成した 6 - クロロ - 4 - [4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (0.59 g, 1.81 mmol) を用い、参考合成例 3 と同様に合成し、表題化合物 (0.19 g, 36%収率) を得た。

[0310] 参考合成例 87

4 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ピペラジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル

ピペラジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル (43 mg, 0.17 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.3 mL) に炭酸ナトリウム (37 mg, 0.35 mmol) と参考合成例 11 で合成した 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (45 mg, 0.17 mmol) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、得られた固体をろ取、減圧乾燥することにより表題化合物 (34 mg, 42%収率) を得た。

[0311] 参考合成例 88

1 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - カルボン酸 メチル

参考合成例 87 で合成した 4 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ピペラジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル (34 mg, 0.07 mmol) を用い、参考合成例 9 と同様に合成し、表題化合物の粗生成物 (42 mg

）を得、そのまま次反応に用いた。

[0312] 参考合成例 89

4-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 14 で合成した 4-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (426 mg, 1.18 mmol) と 1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (219 mg, 1.18 mmol) を用い、参考合成例 8 と同様の方法で合成し、表題化合物 (158 mg, 30%収率) を得た。

[0313] 参考合成例 90

4-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 14 で合成した 4-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (100 mg, 0.34 mmol) と参考合成例 51 で合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 [5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル (558 mg, 0.67 mmol) を用い、参考合成例 8 と同様の方法で合成し、表題化合物 (20 mg, 13%収率) を得た。

[0314] 参考合成例 91 a

4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 91 b

4-〔4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-〔3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル〕メチル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 22 a で合成した 4-〔4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンと 4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンの混合物 (140 mg)、参考合成例 15 で合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 [3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル (282 mg, 0.91 mmol) 及び炭酸カリウム (252 mg, 1.83 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (1.4 mL) を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=1/4 (v/v)) 及び分取高速液体クロマトグラフィーで精製し表題化合物である参考合成例 91 a (14 mg, 6.8% 収率) 及び参考合成例 91 b (7.4 mg, 3.9% 収率) を得た。

[0315] 参考合成例 92 a

4-〔4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-〔5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル〕メチル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 92 b

4-〔4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル〕-1-〔5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル〕メチル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 22 a で合成した 4-〔4-(4-クロロフェニル)-4-ヒド

ロキシピペリジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンと4-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンの混合物 (100 mg)、参考合成例 51 で合成した4-メチルベンゼンスルホン酸 [5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル (558 mg, 0.65 mmol) 及び炭酸カリウム (180 mg, 1.30 mmol) を用い、参考合成例 91 と同様の方法で合成し表題化合物である参考合成例 92a 及び 92b の混合物 (21 mg) を得た。

[0316] 参考合成例 93

トリフルオロメタンスルホン酸 5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル

水素化アルミニウムリチウム (19.0 mg, 0.450 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 mL) に 6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ニコチン酸エチル (112 mg, 0.375 mmol) を加え、0℃で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に1M水酸化ナトリウム水溶液、セライト、酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物を粗生成物 (62.9 mg) として得た。

[0317] 参考合成例 94

トリフルオロメタンスルホン酸 5-(クロロメチル)ピリジン-2-イル

参考合成例 93 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル (62.9 mg, 0.245 mmol) を用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物 (64.4 mg) として得た。

[0318] 参考合成例 95

2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-カルバルデヒド

5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン (587 mg, 2.21 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (12 mL) に -78°C で n -ブチルリチウム (ヘキサン溶液, 1.59 mol/L) (1.70 mL, 2.66 mmol) を加え40分間攪拌した。反応液に N,N -ジメチルホルムアミド (257 μL , 3.32 mmol) を加え室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、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、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (180 mg, 39%収率) を得た。

[0319] 参考合成例 9 6

[2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル]メタノール

参考合成例 9 5 で合成した 2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-カルバルデヒド (220 mg, 1.03 mmol) のエタノール溶液 (2.0 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (115 mg, 3.05 mmol) を加え 70°C で1時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、酢酸を加えて減圧濃縮した。得られた残渣に水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することにより、表題化合物 (219 mg, 99%収率) を得た。

[0320] 参考合成例 9 7

5-(クロロメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン

参考合成例 9 6 で合成した [2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル]メタノール (30.0 mg, 0.139 mmol) を用い、参考合成例 6 8 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0321] 参考合成例 9 8

[2-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]
メタノール

参考合成例 96 で合成した [2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル] メタノール (30.0 mg, 0.139 mmol) のエタノール溶液 (1.0 mL) にパラジウム-活性炭 (15.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で30時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物 (15.9 mg) として得た。

[0322] 参考合成例 99

5- (クロロメチル) -2- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン

参考合成例 98 で合成した [2- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル] メタノール (15.9 mg) の粗生成物を用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物 (15.8 mg) として得た。

[0323] 参考合成例 100

(5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-イル) メタノール

5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル (100 mg, 0.425 mmol) を用い、参考合成例 96 と同様の方法で合成し、表題化合物 (33.7 mg, 38%収率) を得た。

[0324] 参考合成例 101

2-ブロモ-5- (ブロモメチル) -3-メチルチオフェン

参考合成例 100 で合成した (5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-イル) メタノール (33.7 mg, 0.163 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 mL) に四臭化炭素 (59.4 mg, 0.179 mmol) 、トリフェニルホスフィン (47.0 mg, 0.179 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、得られたろ液を減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

[0325] 参考合成例 102

[4-プロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メタノール

ニル

3-プロモ-2-(トリフルオロメチル)チオフェン (500 μ L, 2.08 mmol)

1) のチトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) に窒素雰囲気下-40°Cでリチウムジイソプロピルアルミニド (2.06 mL, 2.29 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液にパラホルムアルデヒド (68.8 mg, 2.29 mmol) を加え30分間攪拌した後、-10°Cに昇温して4時間、0°Cで1時間攪拌した。反応終了後、反応液に1M塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (106 mg, 20%収率) を得た。

[0326] 参考合成例 103

3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチル)チオフェン

ン

参考合成例 102 で合成した [4-プロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メタノール (106 mg, 0.407 mmol) を用い、参考合成例 101 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0327] 参考合成例 104

2-(ジロモメチル)-5-フルオロチオフェン

(5-フルオロチオフェン-2-イル)メタノール (29.8 mg, 0.225 mmol) を用い参考合成例 101 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0328] 参考合成例 105

[5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] メタノール

5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (50.0 mg, 0.274 mmol) を用い、参考合成例 96 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0329] 参考合成例 106

2 - [5 - (クロロメチル) チオフェン - 2 - イル] テトラヒドロフラン

参考合成例 105 で合成した [5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] メタノールを用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、表題化合物を得て、そのまま次反応へ用いた。

[0330] 参考合成例 107

5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) チオフェン - 2 - カルボン酸エチル

2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (1.50 g, 15.0 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) に水素化ナトリウム (655 mg, 15.0 mmol) と 5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸エチル (1.91 g, 10.0 mmol) を加え 65°C で 6 時間、室温で 15 時間半、65°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水、1 M 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製する事で表題化合物 (464 mg, 18% 収率) を得た。

[0331] 参考合成例 108

[5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) チオフェン - 2 - イル] メタノール

参考合成例 107 で合成した 5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) チオフェン-2-カルボン酸エチル (254 mg, 1.00 mmol) を用いて、参考合成例 93 と同様の方法で合成し、表題化合物 (95.2 mg, 45%収率) を得た。

[0332] 参考合成例 109

2- (ブロモメチル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) チオフェン

参考合成例 108 で合成した [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) チオフェン-2-イル] メタノール (95.0 mg, 0.448 mmol) を用い、参考合成例 101 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0333] 参考合成例 110

[5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピラジン-2-イル] メタノール

5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピラジン-2-カルボン酸メチル (582 mg, 2.46 mmol) を用い、参考合成例 93 と同様の方法で合成し、表題化合物 (73.9 mg, 14%収率) を得た。

[0334] 参考合成例 111

2- (クロロメチル) -5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピラジン

参考合成例 110 で合成した [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピラジン-2-イル] メタノール (66.3 mg, 0.319 mmol) を用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、表題化合物 (39.5 mg, 55%収率) を得た。

[0335] 参考合成例 112

2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) チアゾール-5-カルボン酸メチル

水素化ナトリウム (465 mg, 11.6 mmol) と 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.70 mL, 23.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) に 2-ブROMOチアゾール-5-カルボン酸メチル (517 mg, 2.33 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮する事で表題化合物を粗生成物 (444 mg) として得た。

[0336] 参考合成例 1 1 3

[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)チアゾール-5-イル]メタノール

参考合成例 1 1 2 で合成した 2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)チアゾール-5-カルボン酸メチル (413 mg, 1.71 mmol) を用い、参考合成例 9 3 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (405 mg) を得た。

[0337] 参考合成例 1 1 4

5-(クロロメチル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)チアゾール

参考合成例 1 1 3 で合成した [2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)チアゾール-5-イル]メタノール (50.0 mg, 0.235 mmol) を用い、参考合成例 6 8 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (50.3 mg) を得た。

[0338] 参考合成例 1 1 5

6-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチン酸メチル

6-(ヒドロキシメチル)ニコチン酸メチル (500 mg, 2.99 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (518 μ L, 3.59 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に 0°C で水素化ナトリウム (179 mg, 4.49 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反

応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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（ヘキサン/酢酸エチル=5/1）で精製することで表題化合物（171 mg, 23%収率）を得た。

[0339] 参考合成例 1 1 6

{6-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル]ピリジン-3-イル}メタノール

参考合成例 1 1 5 で合成した 6-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチン酸メチル（171 mg, 0.685 mmol）を用い、参考合成例 9 3 と同様の方法で合成し、表題化合物（134 mg, 88%収率）を得た。

[0340] 参考合成例 1 1 7

5-(クロロメチル)-2-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル]ピリジン

参考合成例 1 1 6 で合成した {6-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル]ピリジン-3-イル}メタノール（134 mg, 0.604 mmol）を用い、参考合成例 6 8 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0341] 参考合成例 1 1 8

3-(1, 1-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール

1-(1H-ピラゾール-3-イル)エタノン（300 mg, 2.73 mmol）、ビス（2-メトキシエチル）アミノ硫黄 三フッ化物（1.11 mL, 5.99 mmol）のジクロロエタン溶液（6.0 mL）に0℃でエタノールを一滴加え、室温で1時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液内に0℃で滴下し、ジクロロメタンを加えた後に飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣をカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝3/1）で精製することによって表題化合物（145 mg, 41%収率）を得た。

[0342] 参考合成例 1 1 9

〔3－（1，1－ジフルオロエチル）－1 H－ピラゾール－1－イル〕メタノール

参考合成例 1 1 8 で合成した 3－（1，1－ジフルオロエチル）－1 H－ピラゾール（145 mg, 1.09 mmol）のエタノール溶液（1.0 mL）にホルマリン水溶液（1.0 mL）を加え 70℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

[0343] 参考合成例 1 2 0

1－（クロロメチル）－3－（1，1－ジフルオロエチル）－1 H－ピラゾール

参考合成例 1 1 9 で合成した〔3－（1，1－ジフルオロエチル）－1 H－ピラゾール－1－イル〕メタノールの粗生成物を用い、参考合成例 6 8 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0344] 参考合成例 1 2 1

1－〔5－（トリフルオロメチル）チオフェン－2－イル〕エタノール

5－（トリフルオロメチル）チオフェン－2－カルバルデヒド（80.0 mg, 0.444 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（2.0 mL）に 0℃ で臭化マグネシウムメチル（533 μ L, 0.444 mmol）を加え、室温で 5 分間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸を加えて減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得た。

[0345] 参考合成例 1 2 2

2－（1－クロロエチル）－5－（トリフルオロメチル）チオフェン

参考合成例 1 2 1 で合成した 1 - [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] エタノールの粗生成物 (30.0 mg) を用い、参考合成例 6 8 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0346] 参考合成例 1 2 3

5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) チオフェン - 2 - カルボン酸 エチル

5 - アセチルチオフェン - 2 - カルボン酸エチル (74.1 mg, 0.374 mmol) のトルエン (630 μ L) - エタノール (150 μ L) 溶液にビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄 三フッ化物 (689 μ L, 3.74 mmol) を加え、70°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液内に 0°C で滴下し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得て、そのまま次工程へ用いた。

[0347] 参考合成例 1 2 4

5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) チオフェン - 2 - カルボン酸

参考合成例 1 2 3 で合成した 5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) チオフェン - 2 - カルボン酸エチル (28.6 mg, 0.130 mmol) のメタノール溶液 (1.0 mL) に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (312 μ L, 0.312 mmol) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエン - 水にて分液した。水層に 12M 塩酸を pH 2 になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得て、そのまま次工程へ用いた。

[0348] 参考合成例 1 2 5

[5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) チオフェン - 2 - イル] メタノール

参考合成例 1 2 4 で合成した 5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) チオフェン - 2 - カルボン酸を用いて、参考合成例 2 1 7 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0349] 参考合成例 126

2- (クロロメチル) -5- (1, 1-ジフルオロエチル) チオフェン

参考合成例 125 で合成した [5- (1, 1-ジフルオロエチル) チオフェン-2-イル] メタノール (100 mg, 0.561 mmol) を用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0350] 参考合成例 127

トリフルオロメタンスルホン酸 4- (クロロメチル) フェニル

トリフルオロメタンスルホン酸 4- (ヒドロキシメチル) フェニル (843 mg, 3.34 mmol) を用い、参考合成例 68 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (1.50 g) を得た。

[0351] 参考合成例 128

[(2-プロモ-5-フルオロベンジル) オキシ] (tert-ブチル)

ジメチルシリル

(2-プロモ-5-フルオロフェニル) メタノール (820 mg, 4.00 mmol) のアセトニトリル溶液 (2.0 mL) にトリエチルアミン (835 μ L, 6.00 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 tert-ブチルジメチルシリル (1.27 g, 4.80 mmol) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサノ/酢酸エチル = 95/5 $\rightarrow$ 85/15) で精製することとで表題化合物 (1.01 g, 79% 収率) を得た。

[0352] 参考合成例 129

(3S, 4S) -4- (4-フルオロフェニル) -3, 4-ジヒドロキシヒペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

AD-mix- α (8.10 g, アルドリッチ社製) とメタンсульホンアミド (522 mg, 5.49 mmol) の tert-ブタノール (29 mL) - 水 (29 mL) 溶液に 0°C で 4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.50 g, 5.49 mmol) を加え、0°C で 30 分間、室温で 2 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を 1M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=4/1 $\rightarrow$ 1/1) で精製することによって表題化合物 (1.66 g, 97% 収率) を得た。

[0353] 参考合成例 130

(3S, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 129 で合成した (3S, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.66 g, 5.33 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (33.0 mg, 0.270 mmol) のジクロロメタン溶液 (17 mL) にピバル酸無水物 (1.29 g, 6.93 mmol) とトリエチルアミン (1.49 mL, 10.7 mmol) を加え室温で 18 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=9/1 $\rightarrow$ 3/1) で精製することによって表題化合物 (2.07 g, 98% 収率) を得た。

[0354] 参考合成例 131

(R)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピバロイルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 130 で合成した (3S, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)

ル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.07 g, 5.23 mmol) のトルエン溶液 (40 mL) に N - (トリエチルアンモニオスルホニル) カルバミン酸 メチル (1.74 g, 7.32 mmol) を加え 60℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン / 酢酸エチル = 9/1 → 3/1) で精製することによって表題化合物 (1.47 g, 75% 収率) を得た。

[0355] 参考合成例 1 3 2

ピバル酸 (R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル

参考合成例 1 3 1 で合成した (R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.69 g, 4.48 mmol) のジクロロメタン溶液 (3.0 mL) にトリフルオロ酢酸 (1.4 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0356] 参考合成例 1 3 3

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 1 3 2 で合成したピバル酸 (R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イルの粗生成物の 1, 4 - ジオキサン (4.5 mL) - 水 (2.5 mL) 溶液に水酸化リチウム - 水和物 (229 mg, 5.45 mmol) を加え 115℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層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（酢酸エチル/メタノール=49/1→7/3）で精製することによって表題化合物（640 mg, 2段階74%収率）を得た。

[0357] 参考合成例 1 3 4

(3 R, 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

AD - mix - β (8.10 g, アルドリッチ社製) とメタンスルホンアミド (515 mg, 5.41 mmol) の tert - ブタノール (29 mL) - 水 (29 mL) 溶液に 0°C で 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.50 g, 5.49 mmol) を加え室温で 1 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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（ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/1）で精製することによって表題化合物（1.69 g, 100%収率）を得た。

[0358] 参考合成例 1 3 5

(3 R, 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 3 4 で合成した (3 R, 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.69 g, 5.43 mmol) と 4 - ジメチルアミノピリジン (33.0 mg, 0.270 mmol) のジクロロメタン溶液 (17 mL) にピバル酸無水物 (1.31 g, 7.06 mmol) とトリエチルアミン (1.52 mL, 10.9 mmol) を加え室温で 22 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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（ヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/1）で精製することによって表題化合物（

2.04 g, 95%収率)を得た。

[0359] 参考合成例 1 3 6

(S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 3 5 で合成した (3 R, 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.04 g, 5.16 mmol) のトルエン溶液 (40 mL) に N - (トリエチルアンモニオスルホニル) カルバミン酸メチル (1.72 g, 7.22 mmol) を加え 60℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 → 3/1) で精製することによって表題化合物 (1.82 g, 93%収率) を得た。

[0360] 参考合成例 1 3 7

ピバル酸 (S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル

参考合成例 1 3 6 で合成した (S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.62 g, 4.29 mmol) のジクロロメタン溶液 (32 mL) にトリフルオロ酢酸 (6.5 mL) を加え室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0361] 参考合成例 1 3 8

(S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 1 3 7 で合成したピバル酸 (S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イルの粗生成物の 1, 4 - ジオキサン (11 mL) - 水 (6.5 mL) 溶液に水酸化リチウム - 水和物 (1.54 g, 36.7 mmol) を加え 115°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層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 (酢酸エチル/メタノール = 32/1 → 13/7) で精製することによって表題化合物 (383 mg, 2 段階 46% 収率) を得た。

[0362] 参考合成例 1 3 9

5 - クロロ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 tert - ブチル

6 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (1.98 g, 8.90 mmol) 、 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2.50 g, 8.09 mmol) 、 炭酸ナトリウム (1.71 g, 16.1 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) - 水 (10 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (467 mg, 0.400 mmol) を加え 100°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することで表題化合物 (2.55 g, 97% 収率) を得た。

[0363] 参考合成例 1 4 0

(3 S, 4 S) - 4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 3 9 で合成した 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジ

ヒドロ- [2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.10 g, 6.47 mmol) を用い、参考合成例 129 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.19 g, 94%収率) を得た。

[0364] 参考合成例 141

(3S, 4S)-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 140 で合成した (3S, 4S)-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.19 g, 6.10 mmol) を用い、参考合成例 130 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.98 g, 定量的) を得た。

[0365] 参考合成例 142

(R)-5-クロロ-6-メトキシ-5'-(ピバロイルオキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 141 で合成した (3S, 4S)-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.80 g, 6.10 mmol) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.35 g, 52%収率) を得た。

[0366] 参考合成例 143

ピバル酸 (R)-5-クロロ-6-メトキシ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-3'-イル

参考合成例 142 で合成した (R)-5-クロロ-6-メトキシ-5'-(ピバロイルオキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]

－1' (2' H)－カルボン酸 *tert*－ブチル (1.35 g, 3.18 mmol) のメタノール溶液 (1.0 mL) に 4 M 塩化水素 / 1, 4－ジオキサン (15 mL) を加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮して表題化合物を粗生成物 (1.32 g) として得た。

[0367] 参考合成例 1 4 4

(R)－5－クロロ－6－メトキシ－1', 2', 3', 6'－テトラヒドロ－[2, 4'－ビピリジン]－3'－オール

参考合成例 1 4 3 で合成したピバル酸 (R)－5－クロロ－6－メトキシ－1', 2', 3', 6'－テトラヒドロ－[2, 4'－ビピリジン]－3'－イルの粗生成物 (1.32 g) を用いて参考合成例 1 3 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (160 mg, 2段階21%収率) を得た。

[0368] 参考合成例 1 4 5

5－フルオロ－6－メチル－5', 6'－ジヒドロ－[2, 4'－ビピリジン]－1' (2' H)－カルボン酸 *tert*－ブチル

6－ブロモ－3－フルオロ－2－メチルピリジン (1.40 g, 7.37 mmol) を用い、参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.89 g, 97%収率) を得た。

[0369] 参考合成例 1 4 6

(3 S, 4 S)－4－(5－フルオロ－6－メチルピリジン－2－イル)－3, 4－ジヒドロキシピペリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル

参考合成例 1 4 5 で合成した 5－フルオロ－6－メチル－5', 6'－ジヒドロ－[2, 4'－ビピリジン]－1' (2' H)－カルボン酸 *tert*－ブチル (1.38 g, 4.72 mmol) を用い、参考合成例 1 2 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.08 g, 70%収率) を得た。

[0370] 参考合成例 1 4 7

(3 S, 4 S) - 4 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) -
4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸
t e r t - ブチル

参考合成例 1 4 6 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (5 - フルオロ - 6 -
メチルピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カル
ボン酸 t e r t - ブチル (1.08 g, 3.31 mmol) を用い、参考合成例 1 3
0 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.26 g, 93%収率) を得た。

[0371] 参考合成例 1 4 8

(R) - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 5' - (ピバロイルオキシ) - 5' ,
6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸
t e r t - ブチル

参考合成例 1 4 7 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (5 - フルオロ - 6
- メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ
) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1.26 g, 3.07 mmol) を
用い、参考合成例 1 3 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (488 mg, 40%収
率) を得た。

[0372] 参考合成例 1 4 9

ピバル酸 (R) - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 1' , 2' , 3' , 6' -
テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - イル

参考合成例 1 4 8 で合成した (R) - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 5' -
(ピバロイルオキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン]
- 1' (2' H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (488 mg, 1.24 mmol) を
用い、参考合成例 1 4 3 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (390
mg) を得た。

[0373] 参考合成例 1 5 0

(R) - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 3' - オール

参考合成例 1 4 9 で合成したピバル酸 (R) - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 3' - イルの粗生成物 (390 mg) を用い、参考合成例 1 3 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (208 mg, 2段階80%収率) を得た。

[0374] 参考合成例 1 5 1

(3 S , 4 S) - 4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

6 - クロロ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 tert - ブチル (918 mg, 3.11 mmol) を用い、参考合成例 1 2 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (933 mg, 93%収率) を得た。

[0375] 参考合成例 1 5 2

(3 S , 4 S) - 4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 5 1 で合成した (3 S , 4 S) - 4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (930 mg, 2.83 mmol) を用い、参考合成例 1 3 0 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.14 g, 99%収率) を得た。

[0376] 参考合成例 1 5 3

(R) - 6 - クロロ - 5' - (ピバロイルオキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 tert - ブチル

チル

参考合成例 1 5 2 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.14 g, 2.76 mmol) を用い、参考合成例 1 3 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (340 mg, 31%収率) を得た。

[0377] 参考合成例 1 5 4

ピバル酸 (R) - 6 - クロロ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - イル

参考合成例 1 5 3 で合成した (R) - 6 - クロロ - 5' - (ピバロイルオキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 tert - ブチル (340 mg, 0.861 mmol) を用いて参考合成例 1 3 2 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (248 mg) を得た。

[0378] 参考合成例 1 5 5

(R) - 6 - クロロ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - オール

参考合成例 1 5 4 で合成したピバル酸 (R) - 6 - クロロ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - イルの粗生成物 (248 mg) を用いて参考合成例 1 3 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (68.0 mg, 2段階38%収率) を得た。

[0379] 参考合成例 1 5 6

(3 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 5 2 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2.30 g, 5.57 mmol)、2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリボリナン (1.2 mL, 13.4 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド - ジクロロメタン錯体 (915 mg, 1.12 mmol)、炭酸ナトリウム (1.20 g, 11.3 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (46 mL) - 水 (12 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 88°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することによって表題化合物 (1.50 g, 69% 収率) を得た。

[0380] 参考合成例 1 5 7

(R) - 6 - メチル - 5' - (ピバロイルオキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 *tert* - ブチル

参考合成例 1 5 6 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.50 g, 3.82 mmol) を用い、参考合成例 1 3 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (790 mg, 56% 収率) を得た。

[0381] 参考合成例 1 5 8

ピバル酸 (R) - 6 - メチル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - イル

参考合成例 1 5 7 で合成した (R) - 6 - メチル - 5' - (ピバロイルオキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (790 mg, 2.11 mmol) を用い、参考合成

例 1 3 2 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (576 mg) を得た。

[0382] 参考合成例 1 5 9

(R) - 6 - メチル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 3' - オール

参考合成例 1 5 8 で合成したピバル酸 (R) - 6 - メチル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 3' - イルの粗生成物 (576 mg) を用い、参考合成例 1 3 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (226 mg, 2段階56%収率) を得た。

[0383] 参考合成例 1 6 0

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル

1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (1.20 mL, 9.70 mmol) を用い、参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.95 g, 83% 収率) を得た。

[0384] 参考合成例 1 6 1

(3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 6 0 で合成した 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.48 g, 5.08 mmol) を用い、参考合成例 1 2 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (695 mg, 42%収率) を得た。

[0385] 参考合成例 1 6 2

(3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシー - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 161 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (695 mg, 2.14 mmol) を用い、参考合成例 130 と同様の方法で合成し、表題化合物 (856 mg, 98%収率) を得た。

[0386] 参考合成例 163

(R) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 162 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (856 mg, 2.09 mmol) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物 (649 mg, 79%収率) を得た。

[0387] 参考合成例 164

ピバル酸 (R) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル

参考合成例 163 で合成した (R) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (649 mg, 1.66 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物 (455 mg, 94%収率) を得た。

[0388] 参考合成例 165

(R) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 164 で合成したピバル酸 (R) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル (4

55 mg, 1.56 mmol) を用いて参考合成例 1 3 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (295 mg, 91%収率) を得た。

[0389] 参考合成例 1 6 6

6-メトキシ-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-6-メトキシピリジン (1.34 g, 7.12 mmol) を用い、参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.86 g, 99%収率) を得た。

[0390] 参考合成例 1 6 7

(3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 1 6 6 で合成した 6-メトキシ-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.20 g, 4.13 mmol) を用い、参考合成例 1 2 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.13 g, 84%収率) を得た。

[0391] 参考合成例 1 6 8

(3 S, 4 S)-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ピバロイルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 1 6 7 で合成した (3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.12 g, 3.45 mmol) を用い、参考合成例 1 3 0 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.12 g, 79%収率) を得た。

[0392] 参考合成例 1 6 9

(R)-6-メトキシ-5'-(ピバロイルオキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 tert-

ブチル

参考合成 168 で合成した (3S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.12 g, 2.74 mmol) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物 (616 mg, 58% 収率) を得た。

[0393] 参考合成例 170

ピバル酸 (R) - 6 - メトキシ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - イル

参考合成例 169 で合成した (R) - 6 - メトキシ - 5' - (ピバロイルオキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (615 mg, 1.57 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (530 mg) を得た。

[0394] 参考合成例 171

(R) - 6 - メトキシ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - オール

参考合成例 170 で合成したピバル酸 (R) - 6 - メトキシ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - イルの粗生成物 (530 mg) を用いて参考合成例 133 と同様の方法で合成し、表題化合物 (217 mg, 2 段階 66% 収率) を得た。

[0395] 参考合成例 172

4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 *tert* - ブチル

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - メチルベンゼン (1.35 g, 7.12 mmol) を

用い、参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.91 g, 定量的) を得た。

[0396] 参考合成例 1 7 3

(3 S, 4 S) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3, 4 - ジ
ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 1 7 2 で合成した 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.20 g, 4.12 mmol) を用い、参考合成例 1 2 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.06 g, 79%収率) を得た。

[0397] 参考合成例 1 7 4

(3 S, 4 S) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロ
キシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert -
ブチル

参考合成例 1 7 3 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.05 g, 3.23 mmol) を用い、参考合成例 1 3 0 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.27 g, 96%収率) を得た。

[0398] 参考合成例 1 7 5

(R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - (ピバロイルオ
キシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert -
ブチル

参考合成例 1 7 4 で合成した (3 S, 4 S) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.26 g, 3.08 mmol) を用い、参考合成例 1 3 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (861 mg, 71%収率) を得た。

[0399] 参考合成例 1 7 6

ピバル酸 (R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル

参考合成例 1 7 5 で合成した (R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (850 mg, 2.17 mmol) を用いて参考合成例 1 3 2 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (643 mg) を得た。

[0400] 参考合成例 1 7 7

(R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 1 7 6 で合成したピバル酸 (R) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イルの粗生成物 (643 mg) を用いて参考合成例 1 3 3 と同様の方法で合成し、表題化合物 (398 mg, 2段階88%収率) を得た。

[0401] 参考合成例 1 7 8

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル

4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロベンゼン (1.49 g, 7.12 mmol) を用い、参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.14 g, 定量的) を得た。

[0402] 参考合成例 1 7 9

(3 S, 4 S) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 178 で合成した 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.20 g, 3.85 mmol) を用い、参考合成例 129 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.25 g, 94%収率) を得た。

[0403] 参考合成例 180

(3S, 4S)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 179 で合成した (3S, 4S)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.24 g, 3.59 mmol) を用い、参考合成例 130 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.31 g, 85%収率) を得た。

[0404] 参考合成例 181

(R)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(ピバロイルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 180 で合成した (3S, 4S)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.30 g, 3.02 mmol) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物 (845 mg, 68%収率) を得た。

[0405] 参考合成例 182

ピバル酸 (R)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル

参考合成例 181 で合成した (R)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(ピバロイルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2

H) -カルボン酸 *tert*-ブチル (830 mg, 2.02 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (649 mg) を得た。

[0406] 参考合成例 183

(R) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 182 で合成したピバル酸 (R) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イルの粗生成物 (649 mg) を用いて参考合成例 133 と同様の方法で合成し、表題化合物 (370 mg, 2段階78%収率) を得た。

[0407] 参考合成例 184

6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' - (2' H) - カルボン酸 *tert*-ブチル

2 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン (1.34 g, 7.12 mmol) を用い、参考合成例 139 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.89 g, 定量的) を得た。

[0408] 参考合成例 185

3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチル

参考合成例 184 で合成した 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' - (2' H) - カルボン酸 *tert*-ブチル (1.00 g, 3.44 mmol) のアセトン (10 mL) - 水 (1.0 mL) 溶液に固定化四酸化オスミウム (276 mg, 0.102 mmol, オスミウム含量9.4%, 和光純薬工業製) と N - メチルモルホリン - N - オキシド (1.20 g, 10.3 mmol) を加え、室温で6日間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物 (1.01 g, 91%収率) を得た。

[0409] 参考合成例 186

4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 185 で合成した 3, 4-ジヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.01 g, 3.11 mmol) を用い、参考合成例 130 と同様の方法で合成し、表題化合物 (950 mg, 75%収率) を得た。

[0410] 参考合成例 187

6-メトキシ-5'-(ピバロイルオキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 186 で合成した 4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (844 mg, 2.06 mmol) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物 (538 mg, 67%収率) を得た。

[0411] 参考合成例 188

ピバル酸 6-メトキシ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-3'-イル

参考合成例 187 で合成した 6-メトキシ-5'-(ピバロイルオキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg, 0.128 mmol) を用い、参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得て、そのまま次反応へ用いた。

[0412] 参考合成例 189

6-メトキシ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-3'-オール

参考合成例 188 で合成したピバル酸 6-メトキシ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-3'-イルの粗生成物を用い、参考合成例 133 と同様の方法で合成し、表題化合物 (20.0 mg, 2 段階76%収率) を得た。

[0413] 参考合成例 190

(3S, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (700 mg, 2.51 mmol) を用い、参考合成例 129 と同様の方法で合成し、表題化合物 (570 mg, 73%収率) を得た。

[0414] 参考合成例 191

(3S, 4R)-4-ヒドロキシ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-3-(ピバロイルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 190 で合成した (3S, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (570 mg, 1.81 mmol) を用い、参考合成例 130 と同様の方法で合成し、表題化合物 (615 mg, 85%収率) を得た。

[0415] 参考合成例 192

(R)-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5-(ピバロイルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 191 で合成した (3S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - (ピバロイルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (615 mg, 1.54 mmol) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物 (338 mg, 58% 収率) を得た。

[0416] 参考合成例 193

ピバル酸 (R) - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル

参考合成例 192 で合成した (R) - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (ピバロイルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (338 mg, 0.891 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (219 mg) を得た。

[0417] 参考合成例 194

(R) - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール

参考合成例 193 で合成したピバル酸 (R) - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イルの粗生成物 (219 mg) を用いて参考合成例 133 と同様の方法で合成し、表題化合物 (112 mg, 2段階64%収率) を得た。

[0418] 参考合成例 195

4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル

4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.66 g, 5.00 mmol)

ol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(5-メチルチオフエン-3-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランの粗生成物(3.40 g)を用いて、参考合成例139と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物(970 mg)を得た。

[0419] 参考合成例196

(3S, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(5-メチルチオフエン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例195で合成した4-(5-メチルチオフエン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルの粗生成物(970 mg)を用い、参考合成例129と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物(415 mg)を得た。

[0420] 参考合成例197

(3S, 4S)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチルチオフエン-3-イル)-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例196で合成した(3S, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-4-(5-メチルチオフエン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの粗生成物(415 mg)を用い、参考合成例130と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物(310 mg)を得た。

[0421] 参考合成例198

(R)-4-(5-メチルチオフエン-3-イル)-5-(ピバロイルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例197で合成した(3S, 4S)-4-ヒドロキシ-4-(5-メチルチオフエン-3-イル)-3-(ピバロイルオキシ)ピペリジン-

1-カルボン酸 tert-ブチルの粗生成物 (310 mg) を用い、参考合成例 131 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (233 mg) を得た。

[0422] 参考合成例 199

ピバル酸 (R)-4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル

参考合成例 198 で合成した (R)-4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-5-(ピバロイルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチルの粗生成物 (233 mg) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (185 mg) を得た。

[0423] 参考合成例 200

(R)-4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オール

参考合成例 199 で合成したピバル酸 (R)-4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イルの粗生成物 (185 mg) を用いて参考合成例 133 と同様の方法で合成し、表題化合物 (101 mg, 5段階10%収率) を得た。

[0424] 参考合成例 201

5-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 354 で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 3.41 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.894 g, 3.41 mmol)、フタルイミド (0.501 g, 3.41 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) にアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.9 Mトルエン溶液) (1.97 mL, 3.7

5 mmol) を滴下し室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (1.21 g, 84%収率) を得た。

[0425] 参考合成例 202

5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 201 で合成した 5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg, 2.36 mmol) のエタノール溶液 (5.0 mL) にヒドラジン-水和物 (177 mg, 7.08 mmol) を加えて、加熱還流下5時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加えて再びろ過、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で精製することにより表題化合物 (150 mg, 22%収率) を得た。

[0426] 参考合成例 203

4-(4-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホンアミド)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 202 で合成した 5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.342 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 mL) にトリエチルアミン (52.0 μ L, 0.374 mmol)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (2.00 mg, 0.0170 mmol) を加え0°Cで攪拌しながらメタンスルホニルクロリド (29.0 μ L, 0.374 mmol) を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

[0427] 参考合成例 204

N-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

参考合成例 203 で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホンアミド)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (140 mg, 0.378 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0428] 参考合成例 205

2-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル]イソインドリン-1, 3-ジオン

参考合成例 201 で合成した 5-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (350 mg, 0.829 mmol) を用い、参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物 (90.0 mg, 34%収率) を得た。

[0429] 参考合成例 206

4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-アミン

参考合成例 205 で合成した 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル]イソインドリン-1, 3-ジオン (90.0 mg, 0.278 mmol) を用い、参考合成例 202 と同様の方法で合成して、表題化合物 (60.0 mg, 定量的) を得た。

[0430] 参考合成例 207

5-アセトアミド-4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル

参考合成例 202 で合成した 5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg, 0.342 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 ml) にトリエチルアミン (52.0 μ L, 0.374 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (2.08 mg, 0.0170 mmol) を加え 0°C で攪拌しながら、無水酢酸 (26.0 μ L, 0.374 mmol) を加え 0°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで表題化合物 (119 mg, 87% 収率) を得た。

[0431] 参考合成例 208

N-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

参考合成例 207 で合成した 5-アセトアミド-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (119 mg, 0.356 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0432] 参考合成例 209

(S)-5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル

参考合成例 364 で合成した (R)-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (387 mg, 1.32 mmol) を用いて、参考合成例 201 と同様の方法で合成し、表題化合物 (250 mg, 45% 収率) を得た。

[0433] 参考合成例 210

(S)-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

参考合成例209で合成した(S)-5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.250 g, 0.592 mmol)を用いて、参考合成例132と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0434] 参考合成例211

(S)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン

参考合成例210で合成した(S)-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオン(170 mg, 0.402 mmol)のエタノール(1.0 mL)溶液にヒドラジン-水和物(150 mg, 3.00 mmol)を加えて、加熱還流下2時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて再びろ過、減圧濃縮することにより表題化合物(46.0 mg, 59%収率)を得た。

[0435] 参考合成例212

(R)-5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例365で合成した(S)-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(387 mg, 1.32 mmol)を用いて、参考合成例201と同様の方法で合成し、表題化合物(100 mg, 20%収率)を得た。

[0436] 参考合成例213

(R)-2-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒ

ドロピリジン-3-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン

参考合成例 2 1 2 で合成した (R) - 5 - (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.237 mmol) を用いて、参考合成例 1 3 2 と同様に合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0437] 参考合成例 2 1 4

(R) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-アミン

参考合成例 2 1 3 で合成した (R) - 2 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (72.0 mg, 0.224 mmol) を用いて、参考合成例 2 1 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (23.0 mg, 53%収率) を得た。

[0438] 参考合成例 2 1 5

(R) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン

(S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ジヒドロフラン-2 (3H) -オン (500 mg, 4.31 mmol) に 4-フルオロアニリン (574 mg, 5.17 mmol) を加え、150°C で 3 日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムと塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して表題化合物 (990 mg) を粗生成物として得た。

[0439] 参考合成例 2 1 6

(R) - 5 - (アミノメチル) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン

参考合成例 215 で合成した (R) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 5-
 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-2-オン (500 mg, 2.39 mmol) のジク
 ロメタン (10 mL) - アセトニトリル (2.0 mL) 溶液に室温でトリフェニル
 ホスファイン (753 mg, 2.87 mmol) 、イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチ
 ル (626 mg, 2.87 mmol) 、アゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液)
 (1.25 g, 2.87 mmol) を加え 1 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を減
 圧濃縮して得られた残渣に、4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサソラン (7.5 mL)
 を加え 1 日攪拌した。反応終了後、水、酢酸エチルを加えて酢酸エチルで
 洗浄後、水層に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。
 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することにより表題化合物
 (120 mg) を粗生成物として得た。

[0440] 参考合成例 217

(R) - [1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-2-イル] メタソア
 ミン

参考合成例 216 で合成した (R) - 5 - (アミノメチル) - 1 - (4-
 フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン (50.0 mg, 0.240 mmol) の tert-
 ブチロキシ溶液 (1.0 mL) にボラソナー tert-ブチロキシ錯体 (8.5% tert-
 ブチロキシ溶液) (0.760 mL, 0.720 mmol) を加え室温で 1 時間 30 分攪拌
 した後、ボラソナー tert-ブチロキシ錯体 (1.0 mL) を追加して 70°C で 1 日攪
 拌した。反応終了後、反応液にメタノールを加え 70°C で 3 時間攪拌、減圧濃縮
 し表題化合物を粗生成物として得た。

[0441] 参考合成例 218

(S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリ
 ジン-2-オン

(R) - 5 - (ヒドロキシメチル) ジヒドロフラン-2 (3H) - オン (5
 00 mg, 4.31 mmol) を用い、参考合成例 215 と同様の方法で合成し、表題

化合物の粗生成物 (1.15 g) として得た。

[0442] 参考合成例 2 1 9

(S) - 5 - (アミノメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン
- 2 - オン

参考合成例 2 1 8 で合成した (S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (500 mg, 2.39 mmol) を用い、参考合成例 2 1 6 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (114 mg) を得た。

[0443] 参考合成例 2 2 0

(S) - [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - イル] メタンア
ミン

参考合成例 2 1 9 で合成した (S) - 5 - (アミノメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン (50.0 mg, 0.240 mmol) を用い、参考合成例 2 1 7 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0444] 参考合成例 2 2 1

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン -
2 - イル) シクロペンター 1 - エン - 1 - イル

2 - (3 - オキソシクロペンチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.08 g, 4.71 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 mL) に 0°C でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.16 mL, 7.06 mmol) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.16 mL, 9.42 mmol) を加え 0°C で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液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 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いて精製し表題化合物 (780 mg, 46% 収率) を得た。

[0445] 参考合成例 2 2 2

2- [3- (4-フルオロフェニル) シクロペンター 2-エン-1-イル]
イソインドリン-1, 3-ジオン

参考合成例 221 で得られたトリフルオロメタンスルホン酸 3- (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) シクロペンター 1-エン-1-イル (100 mg, 2.77 mmol) のジメトキシエタン (2.0 mL) -水 (1.0 mL) 溶液に 4-フルオロフェニルボロン酸 (46.5 mg, 3.32 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (16.0 mg, 1.38 mmol)、フッ化セシウム (84.1 mg, 5.54 mmol) を加え 70°C で 1 日攪拌した。反応終了後、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 (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して表題化合物 (64.0 mg, 75%収率) を得た。

[0446] 参考合成例 223

3- (4-フルオロフェニル) シクロペンター 2-エナミン

参考合成例 222 で合成した 2- [3- (4-フルオロフェニル) シクロペンター 2-エン-1-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (10.0 mg, 0.0325 mmol) のエタノール溶液 (0.50 mL) にヒドラジン-水和物 (3.16 μ L, 0.0651 mmol) を加えて室温で 1 日攪拌した。更に、反応液を 70°C で 6 時間攪拌した後、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮、クロロホルムで洗浄して表題化合物を粗生成物として得た。

[0447] 参考合成例 224

5- (4-フルオロフェニル) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-アミン

参考合成例 223 で合成した 3- (4-フルオロフェニル) シクロペンター 2-エナミン (55.8 mg, 0.315 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.28 mL) にジエチル亜鉛 (15%トルエン溶液) (162 μ L, 1.78 mmol) を加え 0°C で攪

拌しながらジヨードメタン (127 μ L, 1.58 mmol) を加え室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0448] 参考合成例 2 2 5

2-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール

2-ベンジルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール (50.0 mg, 0.247 mmol) と 1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (33.0 μ L, 0.303 mmol) とナトリウム tert-ブトキシド (144 mg, 1.50 mmol) を用いて、参考合成例 2 3 と同様の方法で合成することで表題化合物 (52.0 mg, 70%収率) を得た。

[0449] 参考合成例 2 2 6

2-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール

参考合成例 2 2 5 で合成した 2-ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール (52.0 mg, 0.175 mmol) のエタノール溶液 (3.0 mL) に水酸化パラジウム活性炭触媒 (触媒量) を加え、水素雰囲気下で室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過して得られたろ液を減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物 (25.0 mg) を得た。

[0450] 参考合成例 2 2 7

酢酸 rac-(3S, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロフラン-3-イル

参考合成例 2 2 8

酢酸 rac-(3R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロフラン-3-イル

1-(4-フルオロフェニル)ブター3-エン-1-オール (1.66 g, 10.

0 mmol) にヨードベンゼンジアセタート (4.18 g, 13.0 mmol)、酢酸 (2.0 mL)、トリフルオロメタンスルホン酸 (44.2 μ L, 0.500 mmol) を加え50°C で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して、表題化合物である参考合成例 2 2 7 (645 mg, 29%収率) 及び参考合成例 2 2 8 (503 mg, 22%収率) を得た。

[0451] 参考合成例 2 2 9

2- [rac- (3 R, 5 S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン

参考合成例 2 2 7 で合成した酢酸 rac- (3 S, 5 S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-イル (645 mg, 2.88 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.76 mL) を加え加熱還流下、8時間攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣を用いて参考合成例 2 0 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (623 mg, 70%収率) を得た。

[0452] 参考合成例 2 3 0

rac- (3 R, 5 S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-アミン

参考合成例 2 2 9 で合成した 2- [rac- (3 R, 5 S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (611 mg, 1.96 mmol) を用い、参考合成例 2 0 2 と同様の方法で合成し、表題化合物 (344 mg, 97%収率) を得た。

[0453] 参考合成例 2 3 1

2- [rac- (3 S, 5 S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒド

ロフラン-3-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン

参考合成例 228 で合成した酢酸 *rac*-(3R, 5S)-5-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-イル (593 mg, 2.24 mmol) を用い、参考合成例 229 と同様の方法で合成し、表題化合物 (404 mg, 58%収率) を得た。

[0454] 参考合成例 232

rac-(3S, 5S)-5-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-アミン

参考合成例 231 で合成した 2-[*rac*-(3S, 5S)-5-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロフラン-3-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (393 mg, 1.26 mmol) を用い、参考合成例 202 と同様の方法で合成し、表題化合物 (212 mg, 93%収率) を得た。

[0455] 参考合成例 233

2-[*rac*-(2S, 4S)-2-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン

rac-(2S, 4R)-2-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (1.96 g, 10.0 mmol) を用い、参考合成例 201 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.63 g, 81%収率) を得た。

[0456] 参考合成例 234

rac-(2S, 4S)-2-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

参考合成例 233 で合成した 2-[*rac*-(2S, 4S)-2-(4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン (2.62 g, 8.08 mmol) を用い、参考合成例 202 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.55 g, 99%収率) を得た。

[0457] 参考合成例 235

N- [r a c - (2 S , 4 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) テトラヒドロ- 2 H - ピラン- 4 - イル] アセトアミド

4-フルオロベンズアルデヒド (421 μ L, 4.00 mmol) と 3-ブテン-1-オール (679 μ L, 8.00 mmol) のアセトニトリル溶液 (4.0 mL) に硫酸 (427 μ L) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (酢酸エチル) で精製することで表題化合物 (382 mg, 40%収率) を得た。

[0458] 参考合成例 236

[r a c - (2 S , 4 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) テトラヒドロ- 2 H - ピラン- 4 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

参考合成例 235 で合成した N- [r a c - (2 S , 4 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) テトラヒドロ- 2 H - ピラン- 4 - イル] アセトアミド (382 mg, 1.61 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 mL) に二炭酸ジ-tert-ブチル (703 mg, 3.22 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (7.80 mg, 80.0 μ mol) を加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にメタノール (5.0 mL) とヒドラジン-水和物 (403 mg, 8.05 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮して飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、表題化合物 (408 mg, 86%収率) を得た。

[0459] 参考合成例 237

r a c - (2 S , 4 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) テトラヒドロ- 2 H - ピラン- 4 - アミン

参考合成例 236 で合成した [rac-(2S, 4R)-2-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (408 mg, 1.38 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物 (260 mg, 96%収率) を得た。

[0460] 参考合成例 238

3-ベンジル-6-(4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン

(E)-1-(3-クロロプロパー1-エン-1-イル)-4-フルオロベンゼン (2.40 g, 14.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (40 mL) にロジウム(II)アセタート (57.7 mg, 0.140 mmol) を加え、室温で攪拌しながらジアゾ酢酸エチル (1.92 g, 16.8 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を18時間かけて滴下した。反応終了後、反応液を濃縮し、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、ベンジルアミン (1.50 g, 14.0 mmol)、炭酸水素ナトリウム (1.18 g, 14.0 mmol) を加え、150℃で2時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、1M塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮して、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=3/1)で精製することで表題化合物 (956 mg, 24%収率) を得た。

[0461] 参考合成例 239

3-ベンジル-6-(4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

参考合成例 238 で合成した 3-ベンジル-6-(4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン (956 mg, 3.40 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に0℃で水素化リチウムアルミニウム

ム (258 mg, 6.80 mmol) を加え加熱還流下30分間攪拌した。反応終了後、0℃で1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 → 10/1) で精製し、表題化合物 (593 mg, 66%収率) を得た。

[0462] 参考合成例 2 4 0

6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン

参考合成例 2 3 9 で合成した 3 - ベンジル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (593 mg, 2.26 mmol) を用い、参考合成例 2 2 6 と同様の方法で合成し、表題化合物 (331 mg, 83%収率) を得た。

[0463] 参考合成例 2 4 1

2 - { [t r a n s - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] メチル } イソインドリン - 1, 3 - ジオン

[t r a n s - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] メタノールを用い、参考合成例 2 0 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (4.83 g, 定量的) を得た。

[0464] 参考合成例 2 4 2

t r a n s - 3 - [(1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 2 4 1 で合成した 2 - { [t r a n s - 1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] メチル } イソインドリン - 1, 3 - ジオンのエタノール溶液 (50 mL) に二炭酸ジ - tert - ブチル (5.06 g, 23.2 mmol) とパラジウム - 活性炭 (1.00 g) を加え、室温、水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃

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（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製し、イソプロピルエーテルを用いて再結晶することで表題化合物（1.31 g, 43%収率）を得た。

[0465] 参考合成例 2 4 3

t r a n s - 3 - (アミノメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

参考合成例 2 4 2 で合成した t r a n s - 3 - [(1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (849 mg, 2.00 mmol) を用い、参考合成例 2 2 3 と同様の方法で合成することで、表題化合物 (648 mg, 定量的) を得た。

[0466] 参考合成例 2 4 4

2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 H - ピロール

3 - ニトロ - 1 H - ピロール (520 mg, 4.64 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に - 78 ° C で 1 , 3 - ジブロモ - 5 , 5 - ジメチルヒダントイン (730 mg, 2.55 mmol) を加え室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

[0467] 参考合成例 2 4 5

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピロール

参考合成例 2 4 4 で合成した 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 H - ピロール (86 mg, 4.64 mmol) 、 4 - フルオロフェニルボロン酸 (779 mg, 5.57 mmol) を用いて、参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成することで表題化合物 (383 mg, 40%) を得た。

[0468] 参考合成例 2 4 6

2- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール

参考合成例 245 で合成した 2- (4-フルオロフェニル) -4-ニトロ-1H-ピロール (10.0 mg, 0.0485 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.50 mL) に 0℃ で水素化ナトリウム (2.50 mg, 0.0582 mmol) を加え 1 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (18.8 μ L, 0.0582 mmol) を加え室温で 7 時間 30 分間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を減圧濃縮することで、表題化合物を粗生成物として得た。

[0469] 参考合成例 247

5- (4-フルオロフェニル) -1-メチルピロリジン-3-アミン

参考合成例 246 で合成した 2- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール (200 mg, 1.03 mmol) に酢酸 (2.0 mL)、酸化白金 (20.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 日間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 1/1) で精製することによって表題化合物 (15.0 mg, 7% 収率) を得た。

[0470] 参考合成例 248

1- (4-フルオロフェニル) -3-ニトロ-1H-ピロール

3-ニトロピロール (200 mg, 1.78 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (499 mg, 3.57 mmol)、酢酸銅 (I) (486 mg, 2.68 mmol) のジクロロメタン溶液 (4.0 mL) に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (606 μ L, 3.57 mmol) を加え室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過、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 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、表題化合物 (131 mg, 36% 収率) を得た。

[0471] 参考合成例 249

1- (4-フルオロフェニル) -1H-ピロール-3-アミン

参考合成例 248 で合成した 1- (4-フルオロフェニル) -3-ニトロ-1H-ピロール (131 mg, 0.635 mmol) のエタノール溶液 (2.6 mL) にパラジウム-活性炭 (13.1 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0472] 参考合成例 250

2- [cis-3- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] イソインドリン-1, 3-ジオン

trans-3- (4-フルオロフェニル) シクロブタノール (239 mg, 1.44 mmol) を用い、参考合成例 201 と同様の方法で合成して、表題化合物 (266 mg, 62%収率) を得た。

[0473] 参考合成例 251

cis-3- (4-フルオロフェニル) シクロブタンアミン

参考合成例 250 で合成した 2- [cis-3- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] イソインドリン-1, 3-ジオン (266 mg, 0.899 mmol) を用いて、参考合成例 223 と同様の方法で合成して、表題化合物 (51.3 mg, 35%収率) を得た。

[0474] 参考合成例 252

2- [trans-3- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] イソインドリン-1, 3-ジオン

cis-3- (4-フルオロフェニル) シクロブタノール (166 mg, 1.00 mmol) を用い、参考合成例 201 と同様の方法で合成して、表題化合物 (140 mg, 48%収率) を得た。

[0475] 参考合成例 253

t r a n s - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンアミン

参考合成例 2 5 2 で合成した 2 - [t r a n s - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (140 mg , 0.475 mmol) を用い、参考合成例 2 2 3 と同様の方法で合成して、表題化合物 (59.2 mg , 75%収率) を得た。

[0476] 参考合成例 2 5 4

c i s - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 メチル

2 - (4 - フルオロフェニル) 酢酸 (1.90 g , 12.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.5 mL) に室温で 2 M イソプロピルマグネシウムクロリド (13.5 mL , 27.1 mmol) を加え、40℃で70分攪拌した後、2 - (クロロメチル) オキシラン (1.74 mL , 22.1 mmol) を加え室温で3時間30分攪拌した。更に、2 M イソプロピルマグネシウムクロリド - テトラヒドロフラン溶液 (12.3 mmol , 24.6 mmol) を加え1日攪拌した。反応終了後、反応液に 1 M 塩酸を加え、液性を酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣に、メタノール (30 mL) 、濃硫酸 (2.0 mL) を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することで表題化合物 (1.83 g , 66%収率) を得た。

[0477] 参考合成例 2 5 5

t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボン酸 メチル

参考合成例 2 5 4 で合成した c i s - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 メチル (1.83 g , 8.16 mmol) を用い

て、参考合成例 201 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.21 g, 77%収率) を得た。

[0478] 参考合成例 256

t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボン酸

参考合成例 255 で合成した t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボン酸 メチル (353 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) にカリウム トリメチルシラノレート (257 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した後、4 M塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) を加えて室温で1日、加熱還流下で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

[0479] 参考合成例 257

t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボキサミド

参考合成例 256 で合成した t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボン酸の粗生成物のジクロロメタン溶液 (5.0 mL) に塩化オキサリル (171 μ L, 2.00 mmol) と触媒量の N , N - ジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間攪拌した後、飽和アンモニウム水溶液 (3.0 mL) を加えて、30分時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 M塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=2/3) で精製することで表題化合物 (234 mg, 69%収率) を得た。

[0480] 参考合成例 258

t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボニトリル

参考合成例 2 5 7 で合成した t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボキサミド (102 mg, 0.300 mmol) に塩化チオニル (2.0 mL) を加え、加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液にトルエンを加えて減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することで表題化合物 (86.0 mg, 89% 収率) を得た。

[0481] 参考合成例 2 5 9

t r a n s - 3 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボニトリル

参考合成例 2 5 8 で合成した t r a n s - 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボニトリル (86.0 mg, 0.268 mol) を用い、参考合成例 2 2 3 と同様の方法で合成して表題化合物 (50.3 mg, 99% 収率) を得た。

[0482] 参考合成例 2 6 0

6 , 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

参考合成例 2 6 1

6 , 6 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

1 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン (62.6 mg, 0.282 mmol) のトルエン溶液 (2.0 mL) に 6 , 6 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (100 mg, 0.423 mmol) 、炭酸セシウム (184 mg, 0.564 mmol) 、 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル

(23.3 mg, 0.0423 mmol)、酢酸パラジウム(II) (6.30 mg, 0.0282 mmol)を加え、窒素雰囲気下110℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応液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=4/1）で精製することで表題化合物である参考合成例260（10.2 mg, 11%収率）及び参考合成例261（6.30 mg, 7%収率）を得た。

[0483] 参考合成例262

6, 6-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパントリフルオロ酢酸塩

参考合成例260で合成した6, 6-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジアゼパノ-1-カルボン酸 tert-ブチル (10.2 mg, 0.0309 mmol) を用いて、参考合成例359と同様の方法で合成することで、表題化合物の粗生成物 (6.60 mg) を得た。

[0484] 参考合成例263

6, 6-ジフルオロ-1-フェニル-1, 4-ジアゼパントリフルオロ酢酸塩

参考合成例261で合成した6, 6-ジフルオロ-4-フェニル-1, 4-ジアゼパノ-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.30 mg, 0.0202 mmol) を用いて、参考合成例359と同様の方法で合成することで、表題化合物の粗生成物 (6.40 mg) を得た。

[0485] 参考合成例264

4-(4-フルオロフェニル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボン酸 tert-ブチル

4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボン酸 tert-ブチル塩酸塩 (100 mg, 0.402 mmol) のトルエン溶液 (2.0 mL) に1-フルオロ-4-ヨードベンゼン (446 mg, 2.01 mmol)、ナトリウム tert-ブトキ

シド (77.3 mg, 0.804 mmol)、ビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (41.1mg, 0.0804 mmol) を加えて、110℃で1時間30分攪拌した。反応終了後、反応液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=1/0→4/1) で精製することで表題化合物 (116 mg, 94%収率) を得た。

[0486] 参考合成例 265

4-(4-フルオロフェニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

参考合成例 264 で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (20.0 mg, 65.3 μ mol) を用いて、参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (13.3 mg) を得た。

[0487] 参考合成例 266

6-メトキシ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン 塩酸塩

参考合成例 184 で合成した 6-メトキシ-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg, 0.344 mmol) を用いて、参考合成例 26 と同様の方法で合成することで表題化合物の粗生成物 (49.3 mg) を得た。

[0488] 参考合成例 267

5-クロロ-6-メトキシ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン 塩酸塩

参考合成例 139 で合成した 5-クロロ-6-メトキシ-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1' (2' H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg, 0.308 mmol) を用いて、参考合成例 26 と同様の方法で合成することで表題化合物の粗生成物 (70.4 mg) を得た。

[0489] 参考合成例 268

4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

参考合成例 172 で合成した 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.343 mmol) を用いて、参考合成例 26 と同様の方法で合成することで表題化合物の粗生成物 (57.9 mg) を得た。

[0490] 参考合成例 269

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

参考合成例 178 で合成した 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.321 mmol) を用いて、参考合成例 26 と同様の方法で合成することで表題化合物の粗生成物 (77.5 mg) を得た。

[0491] 参考合成例 270

4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (10.0 mg, 0.358 mmol) を用いて、参考合成例 26 と同様の方法で合成した粗生成物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得た。

[0492] 参考合成例 271

4-(2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン

酸 tert-ブチル

参考合成例 128 で合成した [(2-ブロモ-5-フルオロベンジル) オキシ] (tert-ブチル) ジメチルシラン (115 mg, 0.360 mmol) を用いて参考合成例 139 と同様の方法で合成し、表題化合物 (68.0 mg, 54%収率) を得た。

[0493] 参考合成例 272

[5-フルオロ-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フェニル] メタノール

参考合成例 271 で合成した 4-(2-{ [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} -4-フルオロフェニル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (68.0 mg, 0.161 mmol) を用いて参考合成例 132 と同様の方法で合成して得られた粗生成物にエタノール (2.0 mL) と 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1M 塩酸 (1.0 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物を得た。

[0494] 参考合成例 273

3-メチル-4-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} -2, 3-ジヒドロピリジン-1, 3(6H)-ジカルボン酸 3-メチル 1-tert-ブチル

リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (6.47 mL, 7.19 mmol) に窒素雰囲気下 -78°C で 3-メチル-4-オキソピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 3-メチル 1-tert-ブチル (1.63 g, 5.99 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.28 mL, 7.78 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、室温に昇温して 15 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、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（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製し、表題化合物（714 mg, 30%収率）を得た。

[0495] 参考合成例 2 7 4

4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリジン -
1, 3 (6 H) - ジカルボン酸 3 - メチル 1 - t e r t - ブチル

参考合成例 2 7 3 で得られた 3 - メチル - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} - 2, 3 - ジヒドロピリジン - 1, 3 (6 H) - ジカルボン酸 3 - メチル 1 - t e r t - ブチル (300 mg, 0.743 mmol) のジメトキシエタン溶液 (6.0 mL) に 4 - フルオロフェニルボロン酸 (347 mg, 2.14 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (102 mg, 0.0880 mmol)、塩化リチウム (321 mg, 7.57 mmol)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を加え 90°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、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（ヘキサン/酢酸エチル=5/1）で精製し、表題化合物 (207 mg, 80%収率) を得た。

[0496] 参考合成例 2 7 5

1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) -
3 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

参考合成例 2 7 4 で得られた 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリジン - 1, 3 (6 H) - ジカルボン酸 3 - メチル 1 - t e r t - ブチル (207 mg, 0.590 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (2.0 mL) に水酸化リチウム (75.0 mg, 1.77 mmol)、水 (0.50 mL) を加え 90°C で一晩攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、

減圧濃縮することで表題化合物 (130 mg, 66%収率) を得た。

[0497] 参考合成例 276

4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 275 で得られた 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸 (130 mg, 0.387 mmol) のトルエン溶液 (15 mL) にホスホルアジド酸ジフェニル (500 μ L, 2.32 mmol)、トリエチルアミン (809 μ L 5.80 mmol) を加え 100°C で 30 分攪拌した。反応液にメタノール (15 mL) を加え 2 時間攪拌した。反応終了後、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 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題化合物 (120 mg, 85%収率) を得た。

[0498] 参考合成例 277

[4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]カルバミン酸 メチル

参考合成例 276 で得られた 4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg, 0.329 mmol) を用いて、参考合成例 132 と同様に合成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 (クロロホルム/メタノール=4/1) で精製し、表題化合物の粗生成物 (120 mg) を得た。

[0499] 参考合成例 278

4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン

参考合成例 277 で得られた [4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル] カルバミン酸 メチルの粗生成物 (120 mg) にイソプロピルアルコール (10 mL)、水酸化カリウム (0.38 g, 6.70 mmol) を加え 90°C で一晩攪拌した。反応終了後、反応液に塩化ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して、表題化合物 (10.0 mg, 11%収率) を得た。

[0500] 参考合成例 279

4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (492 mg, 2.81 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に -78°C で n-ブチルリチウム (1.62 M ヘキサン溶液) (1.73 mL, 2.81 mmol) を加え、40 分間攪拌した。反応液に 2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg, 2.34 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (729 mg) を得た。

[0501] 参考合成例 280

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩

4-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩

参考合成例 279 で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg, 0.162 mmol) を用い、参考合成例 359 同様の方法で合成し、表題化合物である 4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,2,3,6-テトラ

ヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩及び 4 - (4 -フルオロフェニル) - 6 -メチル - 1, 2, 3, 6 -テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩の混合物を得た。

[0502] 参考合成例 2 8 1

4 -フルオロ - 4 - (4 -フルオロフェニル) - 2 -メチルピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル

参考合成例 2 7 9 で合成した 4 - (4 -フルオロフェニル) - 4 -ヒドロキシ - 2 -メチルピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル (60.0 mg, 0.194 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に -78℃ でビス (2 -メトキシエチル) アミノ硫黄 三フッ化物 (46.9 mg, 0.291 mmol) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (54.4 mg) を得た。

[0503] 参考合成例 2 8 2

4 -フルオロ - 4 - (4 -フルオロフェニル) - 2 -メチルピペリジン

参考合成例 2 8 1 で合成した 4 -フルオロ - 4 - (4 -フルオロフェニル) - 2 -メチルピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル (54.4 mg, 0.175 mmol) を用い、参考合成例 1 4 3 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0504] 参考合成例 2 8 3

4 - (4 -フルオロフェニル) - 4 -ヒドロキシ - 3 -メチルピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル

3 -メチル - 4 -オキソピペリジン - 1 -カルボン酸 tert -ブチル (100 mg, 0.469 mmol) を用い、参考合成例 2 7 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (148 mg, 定量的) を得た。

[0505] 参考合成例 284

4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

参考合成例 283 で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (37.6 mg, 0.122 mmol) の 4 M 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を室温で 1 時間攪拌した後、12 M 塩酸 (0.60 mL) を加え室温で 2 日間攪拌した。更に、12 M 塩酸 (1.0 mL) を加えて 2 日間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮して表題化合物である 4-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩及び 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩の混合物を得た。

[0506] 参考合成例 285

4-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オール

参考合成例 283 で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (30.0 mg, 0.0970 mmol) を用い、参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0507] 参考合成例 286

1-(5-メチルチオフェン-3-イル)ピペラジン

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (559 mg, 3.00 mmol)、4-ブロモ-2-メチルチオフェン (354 mg, 2.00 mmol)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (37.4 mg, 0.0600 mmol)

l)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (36.6 mg, 0.0400 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (481 mg, 5.00 mmol) のトルエン溶液 (3.0 mL) をマイクロウェーブにて120℃で30分間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、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 = 10/1) で精製した。得られた粗生成物にトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、1M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。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物 (111 mg, 30%収率) を得た。

[0508] 参考合成例 287

1-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン

6-ブロモ-3-クロロ-2-メトキシピリジン (134 mg, 0.600 mmol) を用いて参考合成例 286 と同様の方法で合成し、表題化合物 (113 mg, 83% 収率) を得た。

[0509] 参考合成例 288

1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン

6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン (38.0 mg, 0.200 mmol) を用いて参考合成例 286 と同様の方法で合成し、表題化合物 (41.5 mg, 定量的) を得た。

[0510] 参考合成例 289

1-H-イミダゾール-1-カルボニルカルバムイミドチオ酸 メチル

S-メチルイソチオ尿素 スルファート (8.35 g, 30.0 mmol) に1M水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え0℃以下で攪拌しながら 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (9.73 g, 60.0 mmol) をゆっくりと加え、0℃で30分間攪拌した。反応終了後、析出した固体をろ取し、得られた固体を氷水で洗浄、乾燥することで、表題化合物 (7.89 g, 72%収率) を得た。

[0511] 参考合成例 290

N-[(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メチル]アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸 メチル

参考合成例 289 で合成した 1H-イミダゾール-1-カルボニルカルバムイミドチオ酸メチル (5.70 g, 31.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を還流し、[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メタンアミン (2.81 g, 15.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (26 mL) を滴下して 30 分間還流した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することで表題化合物 (3.28 g, 71%収率) を得た。

[0512] 参考合成例 291

4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 290 で合成した N-[(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メチル]アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸 メチル (2.68 g, 9.03 mmol) にオルトギ酸トリエチル (10 mL) を加え、150℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、エタノール (20 mL) を加え 0℃まで冷却した。析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄して表題化合物 (1.69 g, 61%収率) を得た。

[0513] 参考合成例 292

6-メチル-4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 290 で合成した N-[(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メチル]アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ

酸 メチル (59.5 mg, 0.200 mmol) に、オルト酢酸トリエチル (0.60 mL) を加え、150℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、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=3/2）で精製することで表題化合物 (45.8 mg, 71%収率) を得た。

[0514] 参考合成例 293

6-エチル-4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

オルトプロピオン酸トリエチルを用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成して、表題化合物 (27.0 mg, 81%収率) を得た。

[0515] 参考合成例 294

4-(メチルチオ)-6-プロピル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

オルト酪酸トリエチルを用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成して、表題化合物 (24.8 mg, 71%収率) を得た。

[0516] 参考合成例 295

N-({[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}カルボニル)-カルバムイミドチオ酸 メチル

(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタンアミン (1.12 g, 5.64 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.45 g, 83%収率) を得た。

[0517] 参考合成例 296

1-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-4-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 295 で合成した N- ({ [(5-ブロモチオフエン-2-イル) メチル] アミノ } カルボニル) -カルバムイミドチオ酸 メチル (700 mg, 2.27 mmol) とオルト蟻酸トリエチルを用いて、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (547 mg, 76%収率) を得た。

[0518] 参考合成例 297

1- [(5-ブロモチオフエン-2-イル) メチル] -6-メチル-4- (メチルチオ) -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 295 で合成した N- ({ [(5-ブロモチオフエン-2-イル) メチル] アミノ } カルボニル) -カルバムイミドチオ酸 メチル (749 mg, 2.43 mmol) を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (576 mg, 71%収率) を得た。

[0519] 参考合成例 298

N- ({ [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ } カルボニル) -カルバムイミドチオ酸 メチル

(5-クロロチオフエン-2-イル) メタンアミン (1.37 g, 9.32 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.34 g, 95%収率) を得た。

[0520] 参考合成例 299

1- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] -4- (メチルチオ) -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 298 で合成した (N- ({ [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ } カルボニル) -カルバムイミドチオ酸 メチル (1.00 g, 3.79 mmol) を用い、参考合成例 296 と同様の方法で合成し、表題化合物 (662 mg, 64%収率) を得た。

[0521] 参考合成例 300

1-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-6-メチル-4-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 298 で合成した N-({[5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}カルボニル)-カルバムイミドチオ酸 メチル (1.34 g, 5.07 mmol) を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.20 g, 82%収率) を得た。

[0522] 参考合成例 301

N-[({[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸 メチル

[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メタンアミン (628 mg, 3.80 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物 (870 mg, 81%収率) を得た。

[0523] 参考合成例 302

6-メチル-4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 301 で合成した N-[({[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸 メチル (300 mg, 1.07 mmol) を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (204 mg, 63%収率) を得た。

[0524] 参考合成例 303

4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 301 で合成した N-[({[5-(トリフルオロメチル)フ

ラン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸
メチル (569 mg, 2.02 mmol) を用い、参考合成例 296 と同様の方法で合成
し、表題化合物 (268 mg, 42%収率) を得た。

[0525] 参考合成例 304

N-[({[5-(tert-ブチル)チオフエン-2-イル]メチル}ア
ミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸 メチル

[5-(tert-ブチル)チオフエン-2-イル]メタンアミン (327 mg,
1.94 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物
(547 mg, 99%収率) を得た。

[0526] 参考合成例 305

1-{[5-(tert-ブチル)チオフエン-2-イル]メチル}-6-
メチル-4-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 304 で合成した N-[({[5-(tert-ブチル)チオ
フエン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸
メチル (191 mg, 0.67 mmol) を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合
成し、表題化合物 (109 mg, 55%収率) を得た。

[0527] 参考合成例 306

1-{[5-(tert-ブチル)チオフエン-2-イル]メチル}-4-
(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 304 で合成した N-[({[5-(tert-ブチル)チオ
フエン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸
メチル (348 mg, 1.22 mmol) を用い、参考合成例 296 と同様の方法で合
成し、表題化合物 (275 mg, 73%収率) を得た。

[0528] 参考合成例 307

トリフルオロメタンスルホン酸 5-[(1,3-ジオキソイソインドリン

ー2-イル) メチル] ピリジン-2-イル

トリフルオロメタンスルホン酸 5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル (1.68 g, 6.55 mmol) を用いて参考合成例 201 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (3.39 g) を得た。

[0529] 参考合成例 308

トリフルオロメタンスルホン酸 5-(アミノメチル)ピリジン-2-イル

参考合成例 307 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5-[(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル]ピリジン-2-イル (3.39 g, 6.55 mmol) を用い、参考合成例 202 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (2.84 g) を得た。

[0530] 参考合成例 309

トリフルオロメタンスルホン酸 5-({3-[イミノ(メチルチオ)メチル]ウレイド}メチル)ピリジン-2-イル

参考合成例 308 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5-(アミノメチル)ピリジン-2-イル (1.81 g, 9.83 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.55 g, 定量的) を得た。

[0531] 参考合成例 310

トリフルオロメタンスルホン酸 5-{[6-メチル-4-(メチルチオ)-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル]メチル}ピリジン-2-イル

参考合成例 309 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5-({3-[イミノ(メチルチオ)メチル]ウレイド}メチル)ピリジン-2-イル (1.00 g, 2.69 mmol) を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (568 mg, 53%収率) を得た。

[0532] 参考合成例 3 1 1

トリフルオロメタンスルホン酸 5- { [4- (メチルチオ) -2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン-1 (2H) -イル] メチル} ピリジン-2-イル

参考合成例 3 0 9 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5- ({3- [イミノ (メチルチオ) メチル] ウレイド} メチル) ピリジン-2-イル (1.00 g, 2.69 mmol) を用い、参考合成例 2 9 6 と同様の方法で合成し、表題化合物 (431 mg, 42%収率) を得た。

[0533] 参考合成例 3 1 2

N- [({1- [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] エチル} アミノ) カルボニル] -カルバムイミドチオ酸 メチル

1- [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] エタンアミン (50.0 mg, 0.256 mmol) を用い、参考合成例 2 9 0 と同様の方法で合成し、表題化合物 (93.2 mg, 定量的) を得た。

[0534] 参考合成例 3 1 3

6-メチル-4- (メチルチオ) -1- {1- [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] エチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 3 1 2 で合成した N- [({1- [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] エチル} アミノ) カルボニル] -カルバムイミドチオ酸 メチル (93.2 mg, 0.299 mmol) を用い、参考合成例 2 9 2 と同様の方法で合成し、表題化合物 (54.4 mg, 41%収率) を得た。

[0535] 参考合成例 3 1 4

1- (4-メトキシベンジル) -4- (メチルチオ) -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 289 で合成した 1H-イミダゾール-1-カルボニルカルバムイミドチオ酸メチル (921 mg, 5.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) を還流し、4-メトキシベンジルアミン (343 mg, 2.50 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) を滴下して 30 分間還流した。反応終了後、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（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、得られた化合物を用いて参考合成例 291 と同様に合成して表題化合物 (355 mg, 2段階48%収率) を得た。

[0536] 参考合成例 315

1-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-4-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

N-[({[4-メトキシフェニル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸メチルの粗生成物を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (631 mg, 定量的) を得た。

[0537] 参考合成例 316

[5-(ペルフルオロエチル)チオフェン-2-イル]メタノール

5-(ペルフルオロエチル)チオフェン-2-カルボン酸の粗生成物を用い、参考合成例 217 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0538] 参考合成例 317

2-{[5-(ペルフルオロエチル)チオフェン-2-イル]メチル}イソインドリン-1,3-ジオン

参考合成例 316 で合成した [5-(ペルフルオロエチル)チオフェン-2-イル]メタノールの粗生成物を用い、参考合成例 201 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0539] 参考合成例 3 1 8

〔5－（ペルフルオロエチル）チオフエン－2－イル〕メタンアミン

参考合成例 3 1 7 で合成した 2－{〔5－（ペルフルオロエチル）チオフエン－2－イル〕メチル} イソインドリン－1，3－ジオンの粗生成物を用い、参考合成例 2 0 2 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0540] 参考合成例 3 1 9

N－〔（{〔5－（ペルフルオロエチル）チオフエン－2－イル〕メチル} アミノ）カルボニル〕－カルバムイミドチオ酸 メチル

参考合成例 3 1 8 で合成した〔5－（ペルフルオロエチル）チオフエン－2－イル〕メタンアミンの粗生成物を用い、参考合成例 2 9 0 と同様の方法で合成し、表題化合物（5.00 mg，5段階7%収率）を得た。

[0541] 参考合成例 3 2 0

6－メチル－4－（メチルチオ）－1－{〔5－（ペルフルオロエチル）チオフエン－2－イル〕メチル}－1，3，5－トリアジン－2（1H）－オン

参考合成例 3 1 9 で合成した N－〔（{〔5－（ペルフルオロエチル）チオフエン－2－イル〕メチル} アミノ）カルボニル〕－カルバムイミドチオ酸 メチル（5.00 mg，0.0144 mmol）を用い、参考合成例 2 9 2 と同様の方法で合成し、表題化合物（20.0 mg，37%収率）を得た。

[0542] 参考合成例 3 2 1

N－（{〔（4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ〔b〕チオフエン－2－イル）メチル〕アミノ}カルボニル）－カルバムイミドチオ酸 メチル

（4，5，6，7－テトラヒドロベンゾ〔b〕チオフエン－2－イル）メ

タンアミン (355 mg, 2.12 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物 (410 mg, 68%収率) を得た。

[0543] 参考合成例 322

4-(メチルチオ)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 321 で合成した N-({[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル]アミノ}カルボニル)-カルバムイミドチオ酸 メチル (200 mg, 0.706 mmol) を用い、参考合成例 296 と同様の方法で合成し、表題化合物 (130 mg, 63%収率) を得た。

[0544] 参考合成例 323

6-メチル-4-(メチルチオ)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 321 で合成した N-({[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル]アミノ}カルボニル)-カルバムイミドチオ酸 メチル (210 mg, 0.741 mmol) を用い、参考合成例 292 と同様の方法で合成し、表題化合物 (100 mg, 44%収率) を得た。

[0545] 参考合成例 324

N-({[(アダマンタン-1-イル)メチル]アミノ}カルボニル)-カルバムイミドチオ酸 メチル

アダマンタン-1-イルメタンアミン (118 μ L, 0.666 mmol) を用い、参考合成例 290 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物 (250 mg) を得た。

[0546] 参考合成例 325

1 - (アダマンタン-1-イルメチル) - 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン

参考合成例 3 2 4 で合成した N - ({ [(アダマンタン-1-イル) メチル] アミノ } カルボニル) - カルバムイミドチオ酸 メチルの粗生成物 (250 mg) を用い、参考合成例 2 9 2 と同様の方法で合成し、表題化合物 (103 mg, 2段階51%収率) を得た。

[0547] 参考合成例 3 2 6

N - ({ [(4 - クロロベンゼン-1-イル) メチル] アミノ } カルボニル) - カルバムイミドチオ酸 メチル

4 - クロロベンジルアミン (142 mg, 1.00 mmol) を用い、参考合成例 2 9 0 と同様の方法で合成し、表題化合物 (232 mg, 90%収率) を得た。

[0548] 参考合成例 3 2 7

酢酸 2 - ({ [3 - (4 - クロロベンジル) ウレイド] (メチルチオ) メチレン } アミノ) - 2 - オキソエチル

参考合成例 3 2 6 で合成した N - ({ [(4 - クロロベンゼン-1-イル) メチル] アミノ } カルボニル) - カルバムイミドチオ酸 メチル (257 mg, 1.00 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) にトリエチルアミン (279 μ L, 2.00 mmol) と酢酸 2 - クロロ - 2 - オキソエチル (162 μ L, 1.50 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液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=1/1) で精製することで表題化合物 (221 mg, 62%収率) を得た。

[0549] 参考合成例 3 2 8

酢酸 [1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (メチルチオ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] メチル

参考合成例 3 2 7 で合成した酢酸 2- ({ [3- (4-クロロベンジル) ウレイド] (メチルチオ) メチレン} アミノ) -2-オキソエチル (201 mg, 0.616 mmol) のオキシ塩化リン溶液 (3.0 mL) を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を滴下し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=2/1→0/1) で精製することで表題化合物 (219 mg, 定量的) を得た。

[0550] 参考合成例 3 2 9

酢酸 2- [{ (メチルチオ) (3- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} ウレイド) メチレン} アミノ] -2-オキソエチル

参考合成例 2 9 0 で合成した N- [({ [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} アミノ) カルボニル] -カルバムイミドチオ酸 メチル (500 mg, 1.68 mmol) を用いて、参考合成例 3 2 7 と同様の方法で合成し、表題化合物 (382 mg, 57%収率) を得た。

[0551] 参考合成例 3 3 0

酢酸 [4- (メチルチオ) -6-オキソ-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] メチル

参考合成例 3 2 9 で合成した酢酸 2- [{ (メチルチオ) (3- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} ウレイド) メチレン} アミノ] -2-オキソエチル (382 mg, 0.961 mmol) を用いて、参考合成例 3 2 8 と同様の方法で合成し、表題化合物 (276 mg, 76%収率) を得た。

[0552] 参考合成例 3 3 1

6-メトキシ-4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

テトラメトキシメタンを用い、参考合成例292と同様の方法で合成して、表題化合物(64.4 mg, 95%収率)を得た。

[0553] 参考合成例332a

(R)-1-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール

参考合成例332b

(S)-1-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール

参考合成例133で合成した(R)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール(158 mg, 0.817 mmol)のテトラヒドロフラン(1.2 mL)-水(2.0 mL)溶液に0℃で炭酸ナトリウム(104 mg, 0.981 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、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(ヘキサン/酢酸エチル=7/3→1/1)で精製することによって表題化合物である参考合成例332a(156 mg, 62%収率)を得た。

または参考合成例138で合成した(S)-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール(188 mg, 0.972 mmol)を用いて同様の方法で合成し、表題化合物である332b(189 mg, 63%収率)を得た。

[0554] 参考合成例333a

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 3 3 b

(S) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 3 2 a で合成した (R) - 1 - (4 - クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (155 mg, 0.505 mmol) の酢酸 (1.6 mL) - 水 (0.30 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (155 mg, 1.89 mmol) を加え 90°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え 0°C まで冷却した。析出した固体をろ取し、水で洗浄して表題化合物である参考合成例 3 3 3 a (122 mg, 77% 収率) を得た。

または参考合成例 3 3 2 b で合成した (S) - 1 - (4 - クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オール (189 mg, 0.616 mmol) を用いて同様の方法で合成し、表題化合物である 3 3 3 b (108 mg, 61% 収率) を得た。

[0555] 参考合成例 3 3 4

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 1 5 で合成した 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (1.39 g, 5.0 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、1 時間還流した。反応終了後

、反応液を減圧濃縮し、1, 4-ジオキサン (10 mL)、参考合成例 133 で合成した (R)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オール (966 mg, 5.00 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.92 g, 10.0 mmol) を加え2時間還流した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、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 (酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製することで表題化合物 (1.41 g, 94 %収率) を得た。

[0556] 参考合成例 335

1-(4-クロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オール

参考合成例 40b で合成した 4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オール (300 mg, 1.55 mmol) を用い、参考合成例 341 と同様の方法で合成し、表題化合物 (445 mg, 94%収率) を得た。

[0557] 参考合成例 336

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 335 で合成した 1-(4-クロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オール (235 mg, 0.766 mmol) を用い、参考合成例 342 と同様の合成法で合成し、表題化合物 (127 mg, 58%収率) を得た。

[0558] 参考合成例 337

(R)-4-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン

2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン (166 mg, 1.11 mmol) と炭酸ナトリウム (141 mg, 1.33 mmol) のテトラフヒドロフラン (2.0 mL) - 水 (0.80 mL) 溶液に0℃で参考合成例30で合成した (R) - 1 - (4-フルオロフェニル) ピロリジン-3-アミン 塩酸塩 (200 mg, 1.11 mmol) を加えて3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

[0559] 参考合成例338

(R) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例337で合成した (R) - 4 - クロロ - N - [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミンに酢酸ナトリウム (153 mg, 1.11 mmol) 、酢酸 (2.0 mL) 、水 (0.40 mL) を加え90℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して得られた固体を酢酸エチルで洗浄することによって、表題化合物 (65.0 mg, 2段階15%収率) を得た。

[0560] 参考合成例339

6 - メチル - 4 - [4 - (p - トリル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オールの代わりに、1 - (p - トリル) ピペラジン (250 mg, 1.42 mmol) を用い、参考合成例334と同様の方法で合成し、表題化合物 (312 mg, 77%収率) を得た。

[0561] 参考合成例340

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル
- 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ
ピリジン - 3 - オールの代わりに、1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジ
ン (1.25 g, 6.94 mmol) を用い、参考合成例 3 3 4 と同様の方法で合成し、
表題化合物 (1.50 g, 82%収率) を得た。

[0562] 参考合成例 3 4 1

2 - クロロ - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリ
ジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン

4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン
塩酸塩 (1.43 g, 6.67 mmol) と炭酸ナトリウム (1.56 g, 14.7 mol) のテ
トラヒドロフラン (10 mL) - 水 (4.0 mL) 溶液に 0°C で 2, 4 - ジクロロ -
1, 3, 5 - トリアジン (1.00 g, 6.67 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応
終了後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩
化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
、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 (クロ
ロホルム) で精製することによって表題化合物 (1.64 g, 85%収率) を得た。

[0563] 参考合成例 3 4 2

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2
H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 4 1 で合成した 2 - クロロ - 4 - [4 - (4 - フルオロフェ
ニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - ト
リアジン (900 mg, 3.10 mmol) の酢酸 (9.0 mL) - 水 (1.8 mL) 溶液に酢酸
ナトリウム (900 mg, 11.0 mmol) を加え 90°C で 1 時間攪拌した。反応終了後
、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、0°C で攪拌し、析出した固

体をろ取り、減圧乾燥することで表題化合物 (750 mg, 89%収率) を得た。

[0564] 参考合成例 3 4 3

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - オールの代わりに、4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン 塩酸塩 (250 mg , 1.42 mmol) を用い、参考合成例 3 3 4 と同様の方法で合成し、表題化合物 (85.0 mg , 2段階60%収率) を得た。

[0565] 参考合成例 3 4 4

2 - クロロ - 4 - [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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン

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) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (5.94 g , 19.4 mmol) を用い、参考合成例 3 4 1 と同様の合成法で合成し、表題化合物 (4.21 g , 96%収率) を得た。

[0566] 参考合成例 3 4 5

4 - [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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - オール

参考合成例 3 4 4 で合成した 2 - クロロ - 4 - [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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン (4.21 g , 13.1 mmol) を用い、参考合成例 3 4 2 と同様の合成法で合成し、表題化合物 (5

.17 g, 定量的)を得た。

[0567] 参考合成例 3 4 6

4 - [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) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - {
[5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3,
5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 4 5 で合成した 4 - [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) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - オール (3.32 g, 10.9 mmol) と 2 - (クロロメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) チオフェンを用い、参考合成例 1 6 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.36 g, 46%収率)を得た。

[0568] 参考合成例 3 4 7

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [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) - 5, 6 - ジヒドロピリジン
- 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 1 1 で合成した 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (128 mg, 0.500 mmol) のクロロホルム溶液 (3.0 mL) にトリエチルアミン (70.0 μ L, 0.500 mmol) と 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) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (156 mg, 0.750 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/0 $\rightarrow$ 4/1) で精製することで表題化合物 (86.0 mg, 40%収率)を得た。

[0569] 参考合成例 3 4 8

4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 2 9 2 で合成した 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (321 mg, 1.00 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) に 4 - ピペリジノール (202 mg, 2.00 mmol) を加えて加熱還流下で 10 時間攪拌した。反応終了後、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 (酢酸エチル/メタノール = 1/0 → 10/1) で精製することで表題化合物 (374 mg, 100% 収率) を得た。

[0570] 参考合成例 3 4 9

メタンスルホン酸 1 - (6 - メチル - 4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル

参考合成例 3 4 8 で合成した 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (374 mg, 1.00 mmol) とトリエチルアミン (557 μ L, 4.00 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に 0°C でメタンスルホニルクロリド (155 μ L, 2.00 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応後、反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで、表題化合物 (453 mg, 100% 収率) を得た。

[0571] 参考合成例 3 5 0

4 - (6 - メチル - 4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン

ー2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例292で合成した6-メチル-4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(309 mg, 0.962 mmol)とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(269 mg, 1.44 mmol)を用いて、参考合成例348と同様の方法で合成し、表題化合物(429 mg, 97%収率)を得た。

[0572] 参考合成例351

6-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例350で合成した4-(6-メチル-4-オキソ-5-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(429 mg, 0.933 mmol)を用いて、参考合成例132と同様の方法で合成し、表題化合物(335 mg, 定量的)を得た。

[0573] 参考合成例352

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例342で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(294 mg, 1.08 mmol)と1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(162 μ L, 1.19 mmol)を用い、参考合成例16と同様の方法で合成し、表題化合物(346 mg, 82%収率)を得た。

[0574] 参考合成例353

4-〔5-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル〕-1-〔5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル〕メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例190で合成した4-〔4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル〕-1-〔5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル〕メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(10.0 mg, 0.0212 mmol)を用い、参考合成例68と同様の方法で合成し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0575] 参考合成例354

4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例131及び参考合成例136で合成した4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピバロイルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル両鏡像体の等量混合物(700 mg, 1.85 mmol)を用い、参考合成例133と同様の方法で合成し、表題化合物(500 mg, 92%収率)を得た。

[0576] 参考合成例355

3,3-ビス(ヒドロキシメチル)-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.00 g, 5.02 mmol)に室温で水(2.0 mL)と炭酸カリウム(10.4 mg, 0.0750 mmol)を加えた後に40℃まで加熱し、ホルムアルデヒド(36%水溶液)(0.795 mg, 9.54 mmol)を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反応液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=1/2)で精製することで表題化合物(52.0 mg, 4%収率)を得た。

[0577] 参考合成例 3 5 6

3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] -4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 3 5 5 で合成した 3, 3-ビス (ヒドロキシメチル) -4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (376 mg, 1.45 mmol) のジクロロメタン溶液 (7.0 mL) に N, N-ジイソプロピルプロピル エチル アミン (469 mg, 3.63 mmol) とクロロ (メトキシ) メタン (245 mg, 3.05 mmol) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/2) で精製することで表題化合物 (233 mg, 46%収率) を得た。

[0578] 参考合成例 3 5 7

5, 5-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] -4- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 3 5 6 で合成した 3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] -4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (233 mg, 0.671 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (6.0 mL) に 0°C でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0M テトラヒドロフラン溶液) (740 μ L, 0.740 mmol) を加えて 5 分攪拌した後、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N- [(トリフルオロメチル) スルホニル] メタンスルホンアミド (287 mg, 0.804 mmol) を加えて室温で 1 日攪拌した。反応終了後、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 (ヘキサン/酢酸エチル=1/0→1/1) で精製することで表題化合物 (211 mg, 66%収率) を得た。

[0579] 参考合成例 3 5 8

4- (4-フルオロフェニル) -5, 5-ビス [(メトキシメトキシ) メチル]

ル] - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 357 で合成した 5, 5-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸 tert-ブチル (211 mg, 0.439 mmol) を用いて参考合成例 139 と同様の方法で合成し、表題化合物 (104 mg, 56%収率) を得た。

[0580] 参考合成例 359

4 - (4-フルオロフェニル) - 3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩

参考合成例 358 で合成した 4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 5-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸 tert-ブチル (40.0 mg, 0.0940 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.80 mL) に室温でトリフルオロ酢酸 (40.0 μ L, 0.538 mmol) を加えて 1 日攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

[0581] 参考合成例 360

4 - (4-フルオロフェニル) - 3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例 358 で合成した 4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 5-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg, 0.118 mmol) を用いて、参考合成例 98 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得て、そのまま次の工程へ用いた。

[0582] 参考合成例 361

4- (4-フルオロフェニル) -3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] ピペリジン

参考合成例 360 で合成した 4- (4-フルオロフェニル) -3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの粗生成物を用いて、参考合成例 132 と同様の方法で合成し、表題化合物 (58.8 mg, 定量的) を得た。

[0583] 参考合成例 362

4- {4- (4-フルオロフェニル) -3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] ピペリジン-1-イル} -6-メチル-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 361 で合成した 4- (4-フルオロフェニル) -3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] ピペリジン (58.8 mg, 0.180 mmol) を用いて、参考合成例 348 と同様の方法で合成し、表題化合物 (14.0 mg, 16% 収率) を得た。

[0584] 参考合成例 363

4- [11- (4-フルオロフェニル) -2, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [5. 5] ウンデカン-8-イル] -6-メチル-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 362 で合成した 4- {4- (4-フルオロフェニル) -3, 3-ビス [(メトキシメトキシ) メチル] ピペリジン-1-イル} -6-メチル-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン (10.0 mg, 16.6 μ mol) の 1, 4-ジオキササン溶液 (600 μ L) に 12M 塩酸 (200 μ L) を加え、60°C で 2

時間攪拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム－クロロホルム溶液に滴下し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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（ヘキサン/酢酸エチル＝1/4→0/1）で精製することによって表題化合物（6.60 mg, 76%収率）を得た。

[0585] 参考合成例 364

(R)－4－(4－フルオロフェニル)－5－ヒドロキシ－5, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－カルボン酸 tert－ブチル

参考合成例 131 で合成した (R)－4－(4－フルオロフェニル)－5－(ピバロイルオキシ)－5, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－カルボン酸 tert－ブチル (50.0 mg, 0.132 mmol) の 1, 4－ジオキサン (500 μ L)－水 (100 μ L) 溶液に水酸化リチウム－水和物 (17.0 mg, 0.405 mmol) を加え 115℃ で 10 時間攪拌した。反応終了後、反応液をキラルカラムで分析し、光学純度を測定した。

[0586] 参考合成例 365

(S)－4－(4－フルオロフェニル)－5－ヒドロキシ－5, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－カルボン酸 tert－ブチル

参考合成例 136 で合成した (S)－4－(4－フルオロフェニル)－5－(ピバロイルオキシ)－5, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－カルボン酸 tert－ブチル (50.0 mg, 0.132 mmol) の 1, 4－ジオキサン (500 μ L)－水 (100 μ L) 溶液に水酸化リチウム－水和物 (17.0 mg, 0.405 mmol) を加え 115℃ で 10 時間攪拌した。反応終了後、反応液をキラルカラムで分析し、光学純度を測定した。

[0587] 参考合成例 366

1－(4－クロロ－1, 3, 5－トリアジン－2－イル)－4－(4－クロロフェニル) ピペリジン－4－オール

4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール(705 mg, 3.33 mmol)を用い、参考合成例341と同様の方法で合成し、表題化合物(370 mg, 34%収率)を得た。

[0588] 参考合成例367

4-[4-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例366で合成した1-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール(200 mg, 0.615 mmol)を用い、参考合成例342と同様の方法で合成し、表題化合物(400 mg)を粗物として得た。

[0589] 参考合成例368

7-ベンジル-9-(4-フルオロフェニル)-3-オキサー-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オール

4-フルオロベンゼン 臭化マグネシウム(2Mジエチルエーテル溶液)(5.0 mL, 10.0 mmol)に0℃で(1R, 5S)-7-ベンジル-3-オキサー-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オン(462 mg, 2.00 mmol)を滴下し、室温で1分間攪拌した。反応終了後、反応液に水と1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮することで得られた残渣をシリカゲル(アミノ系)カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することで表題化合物(156 mg, 24%収率)を得た。

[0590] 参考合成例369

9-(4-フルオロフェニル)-3-オキサー-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オール

参考合成例 368 で合成した 7-ベンジル-9-(4-フルオロフェニル)-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オール (72.5 mg, 0.231 mmol) を用いて、参考合成例 226 と同様の方法で合成し、表題化合物 (35.6 mg, 65%収率) を得た。

[0591] 参考合成例 370

[trans-3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]
メタノール

参考合成例 255 で合成した trans-1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 メチル (177 mg, 5.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) に水素化リチウムアルミニウム (38.0 mg, 1.00 mmol) を加えて、室温で10分間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液とテトラヒドロフランを加えてセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗生成物にジクロロメタンを加えて無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧することで表題化合物 (95.3 mg, 98%収率) を得た。

[0592] 参考合成例 371

N-(トリフルオロアセチル)-N'-({[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}カルバモイル)カルバムイミドチオ酸
メチル

参考合成例 290 で合成した N-[({[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-カルバムイミドチオ酸 メチル (29.7 mg, 0.100 mmol) とトリフルオロ過酢酸 (1.0 mL) を用いて、参考合成例 327 と同様の方法で合成し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0593] 参考合成例 372

4-(メチルチオ)-6-(トリフルオロメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン

− 2 (1 H) − オン

参考合成例 3 7 1 で合成した N − (トリフルオロアセチル) − N' − ({ [5 − (トリフルオロメチル) チオフェン − 2 − イル] メチル } カルバモイル) カルバムイミドチオ酸メチルの粗生成物を用いて、参考合成例 3 2 8 と同様の方法で合成し、表題化合物 (21.3 mg, 57%収率) を得た。

[0594] 参考合成例 3 7 3

N − [({ [2 − (トリフルオロメチル) チアゾール − 5 − イル] メチル } アミノ) カルボニル] − カルバムイミドチオ酸 メチル

[2 − (トリフルオロメチル) チアゾール − 5 − イル] メタンアミン (370 mg, 2.03 mmol) を用い、参考合成例 2 8 9 と同様の方法で合成し、表題化合物 (607 mg, 定量的) を得た。

[0595] 参考合成例 3 7 4

6 − メチル − 4 − (メチルチオ) − 1 − { [2 − (トリフルオロメチル) チアゾール − 5 − イル] メチル } − 1, 3, 5 − トリアジン − 2 (1 H) − オン

参考合成例 3 7 3 で合成した N − [({ [2 − (トリフルオロメチル) チアゾール − 5 − イル] メチル } アミノ) カルボニル] − カルバムイミドチオ酸 メチル (607 mg, 2.03 mmol) を用い、参考合成例 2 9 2 と同様の方法で合成し、表題化合物 (630 mg, 97%収率) を得た。

[0596] 合成例 1

1 − (4 − クロロベンジル) − 4 − [4 − (4 − フルオロフェニル) ピペラジン − 1 − イル] − 1, 3, 5 − トリアジン − 2 (1 H) − オン

参考合成例 3 で合成した 4 − [4 − (4 − フルオロフェニル) ピペラジン − 1 − イル] − 1, 3, 5 − トリアジン − 2 (1 H) − オン (8.48 g, 30.8

mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (170 mL) に 4-クロロベンジルブロミド (6.32 g, 30.9 mmol) 及び炭酸カリウム (5.11 g, 37.0 mmol) を加え、50℃で1時間、70℃で3時間攪拌した。反応液に 4-クロロベンジルブロミド (1.90 g, 9.25 mmol) 及び炭酸カリウム (2.13 g, 15.4 mmol) を加え、70℃でさらに2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、得られた固体をろ取、減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁し、室温で10分間攪拌した。固体をろ取し、減圧乾燥した。この操作を2回行い、表題化合物 (6.49 g, 53%収率) を得た。

[0597] 合成例 2 から 10 では、それぞれの表題化合物を合成例 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0598] 合成例 2

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-ニトロベンジル)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

18%収率

[0599] 合成例 3

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

23%収率

[0600] 合成例 4

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

24%収率

[0601] 合成例 5

1-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-4-[4-(4-フルオロフ

エニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -
オン

25%収率

[0602] 合成例 6

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1 - [4 -
(トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)
)-オン

12%収率

[0603] 合成例 7

1 - (3-クロロベンジル) - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラ
ジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

30%収率

[0604] 合成例 8

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1 - [3 -
(トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)
-オン

8.5%収率

[0605] 合成例 9

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1 - (3 -
メチルベンジル) - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

37%収率

[0606] 合成例 10

1 - (3-フルオロベンジル) - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペ

ラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

23%収率

[0607] 合成例 1 1

1- {[3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 3 で合成した 4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (50.0 mg, 0.18 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に参考合成例 6 1 で合成した 3-(tert-ブチル)-5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール (50 mg, 0.21 mmol)、炭酸カリウム (75.3 mg, 0.54 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (2.7 mg, 0.02 mmol) を加え、80℃で8時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/クロロホルム=1/1) で精製、クロロホルム/ヘキサンで再結晶し表題化合物 (8.3 mg, 11%収率) を得た。

[0608] 合成例 1 2 から 2 4 では、それぞれの表題化合物を合成例 1 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0609] 合成例 1 2

4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

25%収率

[0610] 合成例 1 3

1-(2-フルオロベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

21%収率

[0611] 合成例 1 4

5 - ({ 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 -
オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) フラン -
2 - カルボン酸エチル

4.7%収率

[0612] 合成例 1 5

1 - { [3 - (t e r t - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メチル
} - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3
, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

13%収率

[0613] 合成例 1 6

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [2
オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル] メチ
ル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

19%収率

[0614] 合成例 1 7

1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルメチル) - 4 - [4 - (4 - フル
オロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1
H) - オン

10%収率

[0615] 合成例 1 8

1 - [(5 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 -

フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2
(1H)-オン

26%収率

[0616] 合成例 19

4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -1-{[3
-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] メチル} -1,
3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

36%収率

[0617] 合成例 20

1-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4-[4-(4-フ
ルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

26%収率

[0618] 合成例 21

4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -1-{[5
-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリ
アジン-2 (1H)-オン

29%収率

[0619] 合成例 22

4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -1-{[6
-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] メチル} -1, 3, 5-ト
リアジン-2 (1H)-オン

2.3%収率

[0620] 合成例 2 3

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

2.1%収率

[0621] 合成例 2 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

40%収率

[0622] 合成例 2 5

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (50.0 mg, 0.18 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に参考合成例 5 1 で合成した 4 - メチルベンゼンスルホン酸 [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル (121 mg, 0.36 mmol) 及び炭酸カリウム (99 mg, 0.72 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に 4 - メチルベンゼンスルホン酸 [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル (500 mg, 0.48 mmol) を加え、さらに2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、表題化合物 (9.4 m

g, 12%収率)を得た。

[0623] 合成例 26 から 30 及び 32 から 33 では、それぞれの表題化合物を合成例 25 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0624] 合成例 26

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

4.4%収率

[0625] 合成例 27

1 - [(3 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

2.0%収率

[0626] 合成例 28

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

8.3%収率

[0627] 合成例 29

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 4 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

8.9%収率

[0628] 合成例 30

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

3.0%収率

[0629] 合成例 31

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 19 で合成した 3 - (4 - クロロベンジル) - 6 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン (1.11g, 2.67 mmol) を用い 合成例 66 と同様の方法で合成し、表題化合物 (180 mg, 16%収率) を得た。

[0630] 合成例 32

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

16%収率

[0631] 合成例 33

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - {2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

9.0%収率

[0632] 合成例 34

5-(tert-ブチル)-1-({4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル}メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチル

合成例 35

3-(tert-ブチル)-1-({4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル}メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチル

3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 エチル (196 mg, 1.00 mmol)、パラホルムアルデヒド (36 mg, 1.20 mmol) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (15 μ L, 0.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液にトリエチルアミン (209 μ L, 1.50 mmol) 及びp-トルエンスルホニルクロリド (229 mg, 1.20 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣と参考合成例3で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (138 mg, 0.50 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に炭酸カリウム (138 mg, 1.00 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (7.5 mg, 0.05 mmol) を加え、90°Cで1日攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、合成例化合物34(2%収率)及び35(2%収率)を得た。

[0633] 合成例 36

1-(4-クロロベンジル)-6-(ジメチルアミノ)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 3 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (100 mg, 0.36 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に 4 - クロロベンジルクロリド (69 mg, 0.43 mmol)、炭酸カリウム (59 mg, 0.43 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (54 mg, 0.36 mmol) を加え、90℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 mg, 1%収率) を得た。

[0634] 合成例 3 7

4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 1 7 で合成した 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (50 mg, 0.07 mmol)、1 - ブロモ - 3 - メトキシベンゼン (8.6 μ L, 0.07 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (6.2 mg, 0.007 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (6.5 mg, 0.01 mmol) 及び炭酸セシウム (44 mg, 0.14 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.0 mL) を窒素雰囲気下、80℃で1日攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1 (v/v)) で精製し表題化合物 (9.4 mg, 32%収率) を得た。

[0635] 合成例 3 8 から 6 3 では、それぞれの表題化合物を合成例 3 7 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0636] 合成例 3 8

4 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 -

〔トリフルオロメチル〕－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕メチル〕－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン

6.8%収率

[0637] 合成例 39

４－〔４－（ｍ－トリル）ピペラジン－１－イル〕－１－〔〔３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕メチル〕－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン

4.5%収率

[0638] 合成例 40

４－〔４－（３－シクロプロピルフェニル）ピペラジン－１－イル〕－１－〔〔３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕メチル〕－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン

36%収率

[0639] 合成例 41

１－〔〔３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕メチル〕－４－〔４－〔３－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピペラジン－１－イル〕－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン

36%収率

[0640] 合成例 42

１－〔〔３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕メチル〕－４－〔４－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピペラジン－１－イル〕－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン

15%収率

[0641] 合成例 4 3

1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 4 - (4 - { 4 - [(トリフルオロメチル) チオ] フェニル } ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

14%収率

[0642] 合成例 4 4

4 - [4 - (p - トリル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

19%収率

[0643] 合成例 4 5

4 - { 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

7.5%収率

[0644] 合成例 4 6

4 - [4 - (4 - エチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

5.6%収率

[0645] 合成例 4 7

4 - { 4 - [4 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

ン

5.5%収率

[0646] 合成例 4 8

4 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル]
- 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メ
チル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

6.0%収率

[0647] 合成例 4 9

4 - [4 - (4 - オキソ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピ
ラゾール - 1 - イル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジ
ン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル

17%収率

[0648] 合成例 5 0

3 - [4 - (4 - オキソ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピ
ラゾール - 1 - イル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジ
ン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] 安息香酸メチル

12%収率

[0649] 合成例 5 1

2 - フルオロ - 5 - [4 - (4 - オキソ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチ
ル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3
 , 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル

6.9%収率

[0650] 合成例 5 2

4 - { 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

12%収率

[0651] 合成例 5 3

4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

9.2%収率

[0652] 合成例 5 4

3 - [4 - (4 - オキソ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル

17%収率

[0653] 合成例 5 5

4 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

16%収率

[0654] 合成例 5 6

4 - { 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

17%収率

[0655] 合成例 5 7

4 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル]
- 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メ
チル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

24%収率

[0656] 合成例 5 8

1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチ
ル} - 4 - [4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 -
イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

20%収率

[0657] 合成例 5 9

4 - [4 - (o - トリル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフ
ルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 (1 H) - オン

3.9%収率

[0658] 合成例 6 0

4 - [4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル]
- 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メ
チル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

7.0%収率

[0659] 合成例 6 1

2 - クロロ - 5 - [4 - (4 - オキソ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチル)
] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3,

5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] 安息香酸エチル

15%収率

[0660] 合成例 6 2

2-クロロ-5-[4-(4-オキソ-5-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

12%収率

[0661] 合成例 6 3

4-[4-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

18%収率

[0662] 合成例 6 4

4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 8 6 で合成した 4-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (189 mg, 0.65 mmol) と参考合成例 1 5 で合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 [3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル (413 mg, 1.29 mmol) を用い、合成例 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (21 mg, 7.4%収率) を得た。

[0663] 合成例 6 5

6-ブトキシ-1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(4-フルオロフ

エニル) ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-
オン

参考合成例2で合成した6-クロロ-4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (50 mg, 0.16 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL)-1, 2-ジメトキシエタン (1 mL) の混合溶液に0℃で水素化リチウム (1.3 mg, 0.16 mmol) を加え室温で15分間攪拌した。4-クロロベンジルブロミド (40 mg, 0.19 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、60℃で2時間攪拌した。続いて室温で1-ブタノール (30 μL, 0.32 mmol) 及び水素化リチウム (2.6 mg, 0.32 mmol) を加え、30時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノ系薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物 (18 mg, 21%収率) を得た。

[0664] 合成例 66

1-{4-[(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル}-4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-メトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

3-{4-[(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル}-6-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

アルゴン雰囲気下、参考合成例18で合成した6-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (200 mg, 0.69 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に0℃で水素化リチウム (12 mg, 1.51 mmol) を加え1時間攪拌

した。1-クロロ-4-{[4-(クロロメチル)フェノキシ]メチル}ベンゼン (183 mg, 0.69 mmol) を加え、50℃で2時間、70℃で3日間攪拌した。反応終了後、水及びエタノールを加え、得られた固体をろ取して表題化合物の前駆体 (66 St) の粗生成物を得、そのまま次反応に用いた。

1-{4-[(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル} -4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル] -6-メトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

3-{4-[(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル} -6-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの粗生成物 (0.69 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (4 mL) に室温で炭酸カリウム (332 mg, 2.40 mmol) 及びヨウ化メチル (137 μ L, 2.20 mmol) を加え、室温で1日攪拌した。反応終了後、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で精製し、表題化合物 (26 mg, 2段階7%収率) を得た。

[0665] 合成例 67

1-[(2 H-インダゾール-2-イル) メチル] -4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

参考合成例 4 で合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 {4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジーン-1-イル] -2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン-1 (2 H) -イル} メチル (165 mg, 0.36 mmol) のジクロロメタン溶液に室温で 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (65 μ L, 0.44 mmol) と 1 H-インダゾール (43 mg, 0.40 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題

化合物 (8.5 mg, 5.2%収率) を得た。

[0666] 合成例 6 8

4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 9 1 a で合成した 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (14 mg, 0.03 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を水で洗浄、減圧乾燥し、表題化合物 (7.4 mg, 55%収率) を得た。

[0667] 合成例 6 9

4 - (4 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 9 1 b で合成した 4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (7.4 mg, 0.02 mmol) を用い、合成例 6 8 と同様の方法で合成し、表題化合物 (6.9 mg, 98%収率) を得た。

[0668] 合成例 7 0

4 - (4 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

合成例 7 1

4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 9 1 で合成した 4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン及び 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンの混合物 (21 mg) を用い、合成例 6 8 と同様の方法により合成した。得られた残渣を分取用高速クロマトグラフィーで精製し、表題化合物である合成例 7 0 (3.0 mg, 16%収率) 及び合成例 7 1 (7.5 mg, 37%収率) を得た。

[0669] 合成例 7 2

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (3, 3 - ジメチルブチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 9 で合成した 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (31 mg, 0.10 mmol) と 3, 3 - ジメチルブタナール (13 μ L, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (42 mg, 0.20 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、得られた固体をろ取、減圧乾燥することで表題化合物 (11 mg, 28%収率) を得た。

[0670] 合成例 7 3

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン -

4-イル) ピペラジン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-
-オン

参考合成例9で合成した1-(4-クロロベンジル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (31 mg, 0.10 mmol) とジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H)-オン (10 mg, 0.10 mmol) を用い、合成例72と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.6 mg, 6.6%収率) を得た。

[0671] 合成例74

1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペ
ラジン-1-イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例9で合成した1-(4-クロロベンジル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (31 mg, 0.10 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に室温でトリエチルアミン (28 μ L, 0.20 mmol) と4-フルオロベンゾイルクロリド (18 μ L, 0.15 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/4 $\rightarrow$ 0/1 (v/v)) で精製し表題化合物 (27 mg, 63%収率) を得た。

[0672] 合成例75

4-[5-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 1, 1, 1-
トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル

参考合成例9で合成した1-(4-クロロベンジル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (50 mg, 0.16 mmol) と参考合成例48で合成した3-メチル-1-{ [(1, 1, 1-トリ

フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] カルボニル} -1 H-イミダゾール-3-イウム ヨウ化物 (89 mg, 0.25 mmol) を用い、合成例 74 と同様に合成し、表題化合物 (42 mg, 56%収率) を得た。

[0673] 合成例 76

1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 9 で合成した 1-(4-クロロベンジル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン (31 mg, 0.10 mmol)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (16 mg, 0.10 mmol) 及び炭酸カリウム (18 mg, 0.20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (1 mL) を 100°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し表題化合物 (2.1 mg, 4.9%収率) を得た。

[0674] 合成例 77

1-(4-クロロベンジル)-4-{4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 9 で合成した 1-(4-クロロベンジル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン (31 mg, 0.10 mmol) 及び 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン (18 mg, 0.10 mmol) を用い、合成例 76 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.7 mg, 3.7%収率) を得た。

[0675] 合成例 78

1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(5-クロロチオフェン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 9 で合成した 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (30 mg, 0.10 mmol)、2 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン (110 μ L, 0.10 mmol)、銅 (3.0 mg, 0.05 mmol)、ヨウ化銅 (I) (9 mg, 0.05 mmol) 及びリン酸カリウム (43 mg, 0.20 mmol) の N, N - ジメチルアミノエタノール懸濁液 (1 mL) を 80°C で 3 日間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、エーテル及び酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (酢酸エチル/メタノール) で精製し表題化合物 (0.5 mg, 1.2% 収率) を得た。

[0676] 合成例 7 9

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 11 で合成した 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (59 mg, 0.23 mmol) のクロロホルム溶液 (1.1 mL) に炭酸カリウム (80 mg, 0.58 mmol) と参考合成例 83 で合成した 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - アミン (66 mg, 0.34 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/5 $\rightarrow$ 0/1 次いで 酢酸エチル/メタノール = 19/1 (v/v)) で精製し、表題化合物 (50 mg, 52% 収率) を得た。

[0677] 合成例 80 から 83、85 から 97 及び 100 から 106 では、それぞれの表題化合物を合成例 79 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0678] 合成例 80

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - {4 - [(4 - フルオロフェニル) アミ

ノ} ピペリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

47%収率

[0679] 合成例 8 1

1-(4-クロロベンジル)-4-{[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル][メチル]アミノ}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

34%収率

[0680] 合成例 8 2

(R)-1-(4-クロロベンジル)-4-{[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

47%収率

[0681] 合成例 8 3

(S)-1-(4-クロロベンジル)-4-{[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

42%収率

[0682] 合成例 8 4

1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(5-フルオロ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 10 で合成した 1-(4-クロロベンジル)-4-ヒドロキシ-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (20 mg, 0.08 mmol) のアセ

トニトリル溶液 (1 mL) に室温で (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム (47 mg, 0.10 mmol) 及び 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (15 μ L, 0.10 mmol) を加え20分間攪拌した。反応液に 5-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H)-チオン (25 mg, 0.10 mmol) を加え80℃で10分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=1/1 (v/v)) で精製し表題化合物 (0.8 mg, 2.0%収率) を得た。

[0683] 合成例 8 5

1-(4-クロロベンジル)-4-{[3-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]アミノ}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

31%収率

[0684] 合成例 8 6

(R)-1-(4-クロロベンジル)-4-({[1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチル}アミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

3.4%収率

[0685] 合成例 8 7

1-(4-クロロベンジル)-4-{3-[(4-フルオロベンジル) オキシ]アゼチジン-1-イル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

11%収率

[0686] 合成例 8 8

1-(4-クロロベンジル)-4-{4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-イル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

3.1%収率

[0687] 合成例 89

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

4.9%収率

[0688] 合成例 90

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

18%収率

[0689] 合成例 91

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

36%収率

[0690] 合成例 92

(R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

37%収率

[0691] 合成例 93

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] [メチル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1

H) -オン

38%収率

[0692] 合成例 9 4

(3 R, 4 R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

2.4%収率

[0693] 合成例 9 5

(3 R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [4 - フルオロ - 1 - (4 -
フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 2 (1 H) - オン

8.2%収率

[0694] 合成例 9 6

(R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル
) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1
H) - オン

19%収率

[0695] 合成例 9 7

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - ({ 2 - [(4 - フルオロフェニル) ア
ミノ] エチル } アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

8.9%収率

[0696] 合成例 9 8

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2

H) -イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 89 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (76 mg, 0.17 mmol) を用い合成例 114 と同様の方法で合成し、表題化合物 (70 mg, 84%収率) を得た。

[0697] 合成例 99

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 90 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (20 mg, 0.04 mmol) を用い合成例 114 と同様の方法で合成し、表題化合物 (18 mg, 97%収率) を得た。

[0698] 合成例 100

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) チオアゼチジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

28%収率

[0699] 合成例 101

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { 3 - [(4 - フルオロベンジル) チオアゼチジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

54%収率

[0700] 合成例 102

(S) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル)
- 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1
H) - オン

7.5%収率

[0701] 合成例 103

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [2 - (4 - フルオロベンジル) モルホ
リノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

0.6%収率

[0702] 合成例 104

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2
- オキソピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (
1 H) - オン

4.0%収率

[0703] 合成例 105

(R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジ
ル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H
) - オン

5.0%収率

[0704] 合成例 106

(S) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジ
ル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H
) - オン

9.0%収率

[0705] 合成例 107

1-(4-クロロベンジル)-4-[5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例90で合成した1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(15 mg, 0.04 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)に0℃で(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(10 µL, 0.04 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液にジクロロメタンを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣に、シリカゲルを加えろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することで、表題化合物(7 mg, 46%収率)を得た。

[0706] 合成例 108

1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例90で合成した1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(10 mg, 0.03 mmol)とパラジウム-活性炭(3 mg)のメタノール(5 mL)-ジクロロメタン(5 mL)混合溶液を水素雰囲気下、3日間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、表題化合物(8.9 mg, 90%収率)を得た。

[0707] 合成例 109

1 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸メチル

参考合成例 88 で合成した 1 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] ピペラジン - 2 - カルボン酸メチル (26 mg, 0.07 mmol) を用い合成例 37 と同様の方法で合成し、表題化合物 (12 mg, 37%収率) を得た。

[0708] 合成例 110

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] オキシ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン

参考合成例 11 で合成した 4 - クロロ - 1 - (4 - クロロベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン (67 mg, 0.26 mmol) のクロロホルム溶液 (2 mL) と参考合成例 46 で合成した 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - オール (71 mg, 0.39 mmol) を用い、合成例 79 と同様に合成し、表題化合物 (4.0 mg, 4%収率) を得た。

[0709] 合成例 111

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン

参考合成例 14 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン (273 mg, 0.94 mmol) を用い、合成例 1 と同様の方法で合成し、表題化合物 (83 mg, 21%収率) を得た。

[0710] 合成例 112

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5,

6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

合成例 1 1 1 で合成した 1 - (4-クロロベンジル) -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -4 -ヒドロキシピペリジン-1 -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン (240 mg, 0.58 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2.3 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、表題化合物 (44 mg, 19%収率) を得た。

[0711] 合成例 1 1 3

1 - (4-クロロベンジル) -4 - [4 -フルオロ-4 - (4 -フルオロフェニル) ピペリジン-1 -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

合成例 1 1 1 で合成した 1 - (4-クロロベンジル) -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -4 -ヒドロキシピペリジン-1 -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン (62 mg, 0.15 mmol) を用い合成例 1 0 7 と同様の方法で合成し、表題化合物 (35 mg, 57%収率) を得た。

[0712] 合成例 1 1 4

1 - (4-クロロベンジル) -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) ピペリジン-1 -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

合成例 1 1 2 で合成した 1 - (4-クロロベンジル) -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン (30 mg, 0.08 mmol) とパラジウム-活性炭 (3 mg) のメタノール (1 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温で1日、80℃で7時間攪拌した。クロロホルムを加えさらに1日攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、表題化合物 (28

mg, 92%収率) を得た。

[0713] 合成例 1 1 5

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 9 で得られたろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル (アミノ系) カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

[0714] 合成例 1 1 6

(1 R*, 3 S*) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

合成例 8 5 で合成した 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンの立体異性体の混合物を分取高速液体クロマトグラフィー (グラジエント: ヘキサン/エタノール 80/20 → 71/29 → 50/50、Chiralpak IA) で分離し、保持時間 7.00 分で溶出した単一ジアステレオマーを含む画分を濃縮することにより表題化合物を得た。

[0715] 合成例 1 1 7

(1 S*, 3 S*) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

合成例 1 1 6 と同様にし、保持時間 7.72 分で溶出した単一ジアステレオマーを含む画分を濃縮することにより表題化合物を得た。

[0716] 合成例 1 1 8

(1 R*, 3 R*) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4 - フル

オロフェニル) シクロペンチル] アミノ} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

合成例 1 1 6 と同様にし、保持時間 8.75 分で溶出した単一ジアステレオマーを含む画分を濃縮することにより表題化合物を得た。

[0717] 合成例 1 1 9

(1 S*, 3 R*) 1 - (4-クロロベンジル) - 4 - { [- 3 - (4-フルオロフェニル) シクロペンチル] アミノ} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

合成例 1 1 6 と同様にし、保持時間 9.30 分で溶出した単一ジアステレオマーを含む画分を濃縮することにより表題化合物を得た。

[0718] 合成例 1 2 0

1 - (4-クロロベンジル) - 4 - { 4 - [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] ピペラジン-1-イル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェンを用いて、合成例 7 8 と同様の方法で合成した (収率 0.2%)。

[0719] 合成例 1 2 1 から 1 3 9 は、それぞれの表題化合物を合成例 7 9 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0720] 合成例 1 2 1

1 - (4-クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4-フルオロフェニル) シクロペンタ-2-エン-1-イル] アミノ} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

3%収率

[0721] 合成例 1 2 2

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 -
メチルピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (
1 H) - オン

10%収率

[0722] 合成例 1 2 3

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロフ
ェニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) -
オン

22%収率

[0723] 合成例 1 2 4

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロベンジル) アゼ
チジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

17%収率

[0724] 合成例 1 2 5

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4' - フルオロ - [1, 1' - ビフ
ェニル] - 4 - イル) アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オ
ン

41%収率

[0725] 合成例 1 2 6

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4' - フルオロ - [1, 1' - ビフ
ェニル] - 3 - イル) アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オ
ン

26%収率

[0726] 合成例 1 2 7

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [5 - (4 - フルオロフェニル) ビシ
クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジ
ン - 2 (1 H) - オン

10%収率

[0727] 合成例 1 2 8

(S) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - ({ [1 - (4 - フルオロフェ
ニル) ピロリジン - 2 - イル] メチル } アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン
- 2 (1 H) - オン

13%収率

[0728] 合成例 1 2 9

(R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - ({ [1 - (4 - フルオロフェ
ニル) ピロリジン - 2 - イル] メチル } アミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン
- 2 (1 H) - オン

11%収率

[0729] 合成例 1 3 0

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル
) チアゾール - 2 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H)
- オン

2%収率

[0730] 合成例 1 3 1

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1
H - ピロール - 3 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H)
- オン

1%収率

[0731] 合成例 1 3 2

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 -
メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 (1 H) - オン

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 -
メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 2 8 4 で合成した 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル
- 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン 塩酸塩と 4 - (4 - フルオロフ
フェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン 塩酸塩の
混合物を用いて、表題化合物である 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4
- (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1
(2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンと 1 - (4
- クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル -
5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン
- 2 (1 H) - オンの混合物を得た。

26%収率

[0732] 合成例 1 3 3

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 -
メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 (1 H) - オン

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 -
メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 280 で合成した 4- (4-フルオロフェニル)-2-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩と 4- (4-フルオロフェニル)-6-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン トリフルオロ酢酸塩の混合物を用いて、表題化合物である 1- (4-クロロベンジル)-4- [4- (4-フルオロフェニル)-2-メチル-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンと 1- (4-クロロベンジル)-4- [4- (4-フルオロフェニル)-6-メチル-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンの混合物を得た。

40%収率

[0733] 合成例 134

1- (4-クロロベンジル)-4- [4-フルオロ-4- (4-フルオロフェニル)-2-メチルピペリジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

19%収率

[0734] 合成例 135

1- (4-クロロベンジル)-4- [4- (4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

5%収率

[0735] 合成例 136

1- (4-クロロベンジル)-4- { [1- (4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジン-3-イル] アミノ } -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

5%収率

[0736] 合成例 1 3 7

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 -
メチルピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (
1 H) - オン

3%収率

[0737] 合成例 1 3 8

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

33%収率

[0738] 合成例 1 3 9

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1
H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H
) - オン

22%収率

[0739] 合成例 1 4 0 から 1 4 2 は、それぞれの表題化合物を合成例 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0740] 合成例 1 4 0

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [4 -
(ヘキシルオキシ) ベンジル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オ
ン

30%収率

[0741] 合成例 1 4 1

1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフ
ェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) -

オン

55%収率

[0742] 合成例 1 4 2

1 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) ベンジル] - 4 - [4 - (4 - フル
オロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1
H) - オン

42%収率

[0743] 合成例 1 4 3 から 1 5 8 は、それぞれの表題化合物を合成例 1 1 と同様の方
法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0744] 合成例 1 4 3

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 (1 H) - オン

50%収率

[0745] 合成例 1 4 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [6
- (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] メチル} -
1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

27%収率

[0746] 合成例 1 4 5

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5
- (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - イル] メチル} -
1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

20%収率

[0747] 合成例 1 4 6

5 - ({ 4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 2
-オキソ-1, 3, 5-トリアジン-1 (2H)-イル} メチル) チオフェ
ン-2-カルボニトリル

31%収率

[0748] 合成例 1 4 7

4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1 - [3 -
(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンジル] - 1, 3, 5-トリアジ
ン-2 (1H)-オン

50%収率

[0749] 合成例 1 4 8

1 - [(5-ブロモチオフェン-2-イル) メチル] - 4 - [4 - (4-フ
ルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

26%収率

[0750] 合成例 1 4 9

1 - [(4, 5-ジブロモチオフェン-2-イル) メチル] - 4 - [4 - (4-
フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン
- 2 (1H)-オン

30%収率

[0751] 合成例 1 5 0

4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1 - { [1
-メチル-5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] メ

チル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

49%収率

[0752] 合成例 1 5 1

1 - [(3, 5-ジブロモチオフェン-2-イル) メチル] - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

38%収率

[0753] 合成例 1 5 2

1 - [(4-ブロモチオフェン-2-イル) メチル] - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

23%収率

[0754] 合成例 1 5 3

1 - [(5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-イル) メチル] - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

13%収率

[0755] 合成例 1 5 4

1 - { [4-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

11%収率

[0756] 合成例 1 5 5

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [(5 - メチルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

10%収率

[0757] 合成例 1 5 6

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [3 - (ペルフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

30%収率

[0758] 合成例 1 5 7

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [(5 - フルオロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

27%収率

[0759] 合成例 1 5 8

1 - { [5 - (ジフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

28%収率

[0760] 合成例 1 5 9 から 1 8 7 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 4 2 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて合成例 1 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0761] 合成例 1 5 9

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

56%収率

[0762] 合成例 1 6 0

1 - [(4 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

56%収率

[0763] 合成例 1 6 1

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

60%収率

[0764] 合成例 1 6 2

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリダジン - 3 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

99%収率

[0765] 合成例 1 6 3

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

68%収率

[0766] 合成例 1 6 4

1 - { [5 - (ジフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル } - 4 -
[4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)
-イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

57%収率

[0767] 合成例 1 6 5

1 - { [4-ブromo-5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル]
メチル } - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジ
ン-1 (2H) -イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

12%収率

[0768] 合成例 1 6 6

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2
H) -イル] - 1 - { [6 - (ヘキシルオキシ) ピリジン-3-イル] メチ
ル } - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

13%収率

[0769] 合成例 1 6 7

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2
H) -イル] - 1 - { (5-メチルチオフェン-2-イル) メチル } - 1,
3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

22%収率

[0770] 合成例 1 6 8

1 - { [6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] メチル } - 4 -

[4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

29%収率

[0771] 合成例 1 6 9

トリフルオロメタンスルホン酸 5 - ({ 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

42%収率

[0772] 合成例 1 7 0

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 3 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

39%収率

[0773] 合成例 1 7 1

1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

41%収率

[0774] 合成例 1 7 2

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

30%収率

[0775] 合成例 1 7 3

1 - [(5 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

35%収率

[0776] 合成例 1 7 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

29%収率

[0777] 合成例 1 7 5

1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

1%収率

[0778] 合成例 1 7 6

1 - [(2, 2 - ジメチルクロマン - 6 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

72%収率

[0779] 合成例 1 7 7

1 - [(2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル]

]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

86%収率

[0780] 合成例 178

1-(クロマン-6-イルメチル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

9%収率

[0781] 合成例 179

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

2%収率

[0782] 合成例 180

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-[(5-フルオロチオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

47%収率

[0783] 合成例 181

1-[(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-6-イル)メチル]-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

63%収率

[0784] 合成例 182

1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

53%収率

[0785] 合成例 1 8 3

1 - [4 - (tert-ブチル) ベンジル] - 4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

92%収率

[0786] 合成例 1 8 4

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル] メチル } - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

76%収率

[0787] 合成例 1 8 5

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

44%収率

[0788] 合成例 1 8 6

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1 - { [3 - (ペルフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] メチル } - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

29%収率

[0789] 合成例 1 8 7

1 - [(5 - アセチルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

2%収率

[0790] 合成例 1 8 8 及び合成例 1 8 9 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 3 6 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて合成例 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0791] 合成例 1 8 8

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

55%収率

[0792] 合成例 1 8 9

トリフルオロメタンスルホン酸 5 - ({ 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

47%収率

[0793] 合成例 1 9 0 から 2 0 2 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 3 6 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 -

ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンを用いて合成例11と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0794] 合成例190

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

28%収率

[0795] 合成例191

1-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

62%収率

[0796] 合成例192

1-{[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

77%収率

[0797] 合成例193

4-{4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル}-1-[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

31%収率

[0798] 合成例194

4- [4- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ
ピリジン-1 (2H) -イル] -1- { [3- (ペルフルオロエチル) -1
H-ピラゾール-1-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H
) -オン

32%収率

[0799] 合成例 195

4- [4- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ
ピリジン-1 (2H) -イル] -1- { [2- (トリフルオロメチル) -2
, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジ
ン-2 (1H) -オン

28%収率

[0800] 合成例 196

4- [4- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ
ピリジン-1 (2H) -イル] -1- { [5- (テトラヒドロフラン-2-
イル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1
H) -オン

20%収率

[0801] 合成例 197

1- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] -4- [4- (4-フ
ルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H
) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

57%収率

[0802] 合成例 198

4- [4- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ

ピリジン-1 (2H) -イル] -1 - [(5-フルオロチオフェン-2-イル) メチル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

12%収率

[0803] 合成例 199

1 - [(5-ブロモチオフェン-2-イル) メチル] -4 - [4 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

50%収率

[0804] 合成例 200

1 - { [5 - (t e r t -ブチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4 - [4 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

9%収率

[0805] 合成例 201

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

30%収率

[0806] 合成例 202

4 - [4 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] エチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

21%収率

[0807] 合成例 203 及び合成例 205 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 333a で合成した (R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オンを用いて合成例 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0808] 合成例 203

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン

3%収率

[0809] 合成例 204

(S) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン

参考合成例 333b で合成した (S) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オンを用いて合成例 1 と同様の方法で合成した。

4%収率

[0810] 合成例 205

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1 - [(4, 5, 6, 7 - テトラ

ヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

27%収率

[0811] 合成例 206 から 212 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 333 a で合成した (R) -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -5 -ヒドロキシ-5, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オンを用いて合成例 11 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0812] 合成例 206

(R) -1 - { [3 - (1, 1 -ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] メチル} -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -5 -ヒドロキシ-5, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

10%収率

[0813] 合成例 207

(R) -1 - { [5 - (1, 1 -ジフルオロエチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -5 -ヒドロキシ-5, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

70%収率

[0814] 合成例 208

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) -5 - ({4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) -5 -ヒドロキシ-5, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン-1 (2H) -イル} メチル) ピリジン-2-イル

47%収率

[0815] 合成例 209

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 -
ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (テトラヒドロフラ
ン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン
- 2 (1 H) - オン

7%収率

[0816] 合成例 210

(R) - 1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル
} - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒ
ドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H)
- オン

16%収率

[0817] 合成例 211

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 4 - ({ 4 - [4 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) -
イル] - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル
) フェニル

50%収率

[0818] 合成例 212

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 -
ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - ({ 6 - [(2, 2, 2 - ト
リフルオロエトキシ) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) - 1, 3, 5
- トリアジン - 2 (1 H) - オン

57%収率

[0819] 合成例 2 1 3

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 4 - ({ 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) フェニル

参考合成例 3 3 4 で合成した (R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンと参考合成例 1 2 7 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 4 - (クロロメチル) フェニルを用いて合成例 1 と同様の方法で合成した (22% 収率) 。

[0820] 合成例 2 1 4 から 2 1 9 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 3 4 で合成した (R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて合成例 1 1 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0821] 合成例 2 1 4

(R) - 1 - { [6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

55%収率

[0822] 合成例 2 1 5

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [3 - (ペル

フルオロエチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] メチル} - 1, 3, 5-
 トリアジン-2 (1 H) -オン

16%収率

[0823] 合成例 2 1 6

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - ({ 4 - [4 - (4 -フルオ
 ロフェニル) - 5 -ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -
 イル] - 6 -メチル-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン-1 (2 H) -
 イル} メチル) ピリジン-2-イル

44%収率

[0824] 合成例 2 1 7

(R) - 4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5 -ヒドロキシ-5, 6-
 ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6 -メチル-1 - ({ 6 - [(2
 , 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] ピリジン-3-イル} メチル)
 - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

31%収率

[0825] 合成例 2 1 8

(R) - 4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5 -ヒドロキシ-5, 6-
 ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6 -メチル-1 - { [3 - (トリ
 フルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] メチル} - 1, 3, 5-
 トリアジン-2 (1 H) -オン

11%収率

[0826] 合成例 2 1 9

(R) - 4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5 -ヒドロキシ-5, 6-
 ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6 -メチル-1 - { [2 - (トリ

フルオロメチル) チアゾール-5-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

6%収率

[0827] 合成例 220

4-[4-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 367で合成した4-[4-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンと2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル) フランを用いて合成例1と同様の方法で合成した(33%収率)。

[0828] 合成例 221

4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1-{[2-(トリフルオロメチル) チアゾール-5-イル] メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 340で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンと5-(クロロメチル)-2-(トリフルオロメチル) チアゾールを用いて、合成例11と同様の方法で合成した(22%収率)。

[0829] 合成例 222

1-({3-[1-(4-フルオロフェニル) シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} メチル)-4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 340 で合成した 4-〔4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル〕-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンと 5-(クロロメチル)-3-〔1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕-1, 2, 4-オキサジアゾールを用いて、合成例 11 と同様の方法で合成した (36%収率)。

[0830] 合成例 223

6-メチル-1-〔〔3-(ペルフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル〕メチル〕-4-〔4-(p-トリル)ピペラジン-1-イル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 339 で合成した 6-メチル-4-〔4-(p-トリル)ピペラジン-1-イル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンと 1-(クロロメチル)-3-(ペルフルオロエチル)-1H-ピラゾールを用いて、合成例 11 と同様の方法で合成した (25%収率)。

[0831] 合成例 224

(R)-4-〔〔1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル〕アミノ〕-1-〔〔5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル〕メチル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 338 で合成した (R)-4-〔〔1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル〕アミノ〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンと 2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)チオフェンを用いて、合成例 1 と同様の方法で合成した (24%収率)。

[0832] 合成例 225

4-〔4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル〕-6-メチル-1-〔〔3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル〕メチル〕-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 3 4 3 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンと参考合成例 5 7 で合成した 4 - メチルベンゼンスルホン酸 [3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチルを用いて、合成例 2 5 と同様の方法で合成した (23%収率)。

[0833] 合成例 2 2 6 及び合成例 2 2 7 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 4 7 で合成した 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [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) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて参考合成例 1 3 9 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0834] 合成例 2 2 6

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (チオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

30%収率

[0835] 合成例 2 2 7

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (6 - フルオロ - 5', 6' - ジヒドロ - [3, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

54%収率

[0836] 合成例 2 2 8 から 3 0 2 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 4 6 で合成した 4 - [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) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} -

1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンを用いて参考合成例 139 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0837] 合成例 228

4-[4-(3-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

80%収率

[0838] 合成例 229

4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

64%収率

[0839] 合成例 230

4-[4-(チオフェン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

50%収率

[0840] 合成例 231

4-[4-(2-クロロピリミジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

68%収率

[0841] 合成例 232

4-(5, 6-ジヒドロ-[4, 4'-ビピリジン]-1 (2H)-イル)

－1－{[5－(トリフルオロメチル)チオフェン－2－イル]メチル}－
1, 3, 5－トリアジン－2(1H)－オン

76%収率

[0842] 合成例 2 3 3

4－[4－(5－クロロチオフェン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピリジ
ン－1(2H)－イル]－1－{[5－(トリフルオロメチル)チオフェン
－2－イル]メチル}－1, 3, 5－トリアジン－2(1H)－オン

26%収率

[0843] 合成例 2 3 4

4－[4－(2－フルオロフェニル)－5, 6－ジヒドロピリジン－1(2
H)－イル]－1－{[5－(トリフルオロメチル)チオフェン－2－イル
]メチル}－1, 3, 5－トリアジン－2(1H)－オン

44%収率

[0844] 合成例 2 3 5

4－[4－(5－クロロピラジン－2－イル)－5, 6－ジヒドロピリジン
－1(2H)－イル]－1－{[5－(トリフルオロメチル)チオフェン－
2－イル]メチル}－1, 3, 5－トリアジン－2(1H)－オン

61%収率

[0845] 合成例 2 3 6

4－(4－{4－[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}－5, 6－ジ
ヒドロピリジン－1(2H)－イル)－1－{[5－(トリフルオロメチル
)チオフェン－2－イル]メチル}－1, 3, 5－トリアジン－2(1H)
－オン

64%収率

[0846] 合成例 2 3 7

4 - [4 - (m - トリル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

74%収率

[0847] 合成例 2 3 8

3 - [1 - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] 安息香酸エチル

39%収率

[0848] 合成例 2 3 9

4 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル } - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

82%収率

[0849] 合成例 2 4 0

4 - (6 - メトキシ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 1 ' (2 ' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

98%収率

[0850] 合成例 2 4 1

4 - (6 - フルオロ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - [3 , 4 ' - ビピリジン] -

1' (2' H) -イル) -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

64%収率

[0851] 合成例 2 4 2

4 - [4 - (4 -フルオロ-2 -メチルフェニル) -5, 6 -ジヒドロピリ
ジン-1 (2 H) -イル] -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェ
ン-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

89%収率

[0852] 合成例 2 4 3

4 - [4 - (3 -シクロプロピルフェニル) -5, 6 -ジヒドロピリジン-
1 (2 H) -イル] -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2
-イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

96%収率

[0853] 合成例 2 4 4

4 - (5', 6' -ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] -1' (2' H)
-イル) -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メ
チル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

80%収率

[0854] 合成例 2 4 5

4 - (5', 6' -ジヒドロ- [3, 4' -ビピリジン] -1' (2' H)
-イル) -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メ
チル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

67%収率

[0855] 合成例 2 4 6

4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

63%収率

[0856] 合成例 2 4 7

4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

61%収率

[0857] 合成例 2 4 8

4 - [4 - (4 - モルホリノフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

42%収率

[0858] 合成例 2 4 9

4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

45%収率

[0859] 合成例 2 5 0

4 - [4 - (チアゾール - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル]

] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

28%収率

[0860] 合成例 2 5 1

4 - [4 - (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

94%収率

[0861] 合成例 2 5 2

4 - (6-メトキシ-5', 6' -ジヒドロ- [3, 4' -ビピリジン] - 1' (2' H) -イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

93%収率

[0862] 合成例 2 5 3

4 - [4 - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

69%収率

[0863] 合成例 2 5 4

4 - [4 - (3-クロロ-5-フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

30%収率

[0864] 合成例 2 5 5

4 - { 4 - [4 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フ
 ェニル] - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル } - 1 - { [5 -
 (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - ト
 リアジン - 2 (1 H) - オン

64%収率

[0865] 合成例 2 5 6

4 - (5 - クロロ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1
 ' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン -
 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

11%収率

[0866] 合成例 2 5 7

4 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5' , 6' - ジヒドロ
 - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル] - 1 - { [5 - (ト
 リフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリア
 ジン - 2 (1 H) - オン

66%収率

[0867] 合成例 2 5 8

4 - (6 - クロロ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1
 ' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン -
 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

57%収率

[0868] 合成例 2 5 9

4 - { 4 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール
 - 4 - イル] - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル } - 1 - { [

5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5
- トリアジン-2 (1H) - オン

29%収率

[0869] 合成例 260

4 - [4 - (ベンゾフラン-2-イル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (
2H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イ
ル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

43%収率

[0870] 合成例 261

4 - (5-フルオロ-5', 6'-ジヒドロ- [3, 4'-ビピリジン] -
1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
- 2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

38%収率

[0871] 合成例 262

4 - (2' -フルオロ-5, 6-ジヒドロ- [4, 4'-ビピリジン] - 1
(2H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-
イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

34%収率

[0872] 合成例 263

4 - (5-フルオロ-5', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] -
1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
- 2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) - オン

36%収率

[0873] 合成例 2 6 4

4 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

57%収率

[0874] 合成例 2 6 5

4 - [4 - (チアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

17%収率

[0875] 合成例 2 6 6

4 - {4 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル} - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

28%収率

[0876] 合成例 2 6 7

4 - {4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル} - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

96%収率

[0877] 合成例 2 6 8

4 - (4 - フルオロ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] -

1' (2' H) -イル) -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

48%収率

[0878] 合成例 2 6 9

4 - [4 - (1 -オキソ-2, 3 -ジヒドロ-1 H -インデン-5 -イル)
-5, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] -1 - { [5 - (トリフ
ルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン
-2 (1 H) -オン

55%収率

[0879] 合成例 2 7 0

4 - (6 -フルオロ-5', 6' -ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] -
1' (2' H) -イル) -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

37%収率

[0880] 合成例 2 7 1

4 - (4 -メトキシ-5', 6' -ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] -
1' (2' H) -イル) -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

20%収率

[0881] 合成例 2 7 2

4 - [4 - (6 -メトキシピラジン-2 -イル) -5, 6 -ジヒドロピリジ
ン-1 (2 H) -イル] -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
-2 -イル] メチル} -1, 3, 5 -トリアジン-2 (1 H) -オン

49%収率

[0882] 合成例 2 7 3

4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビ
ピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル
) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H)
- オン

70%収率

[0883] 合成例 2 7 4

4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' -
ビピリジン] - 1' (2' H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチ
ル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H
) - オン

33%収率

[0884] 合成例 2 7 5

4 - [4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピ
リジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフ
ェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

82%収率

[0885] 合成例 2 7 6

4 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリ
ジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェ
ン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

77%収率

[0886] 合成例 2 7 7

4 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

80%収率

[0887] 合成例 2 7 8

2 - フルオロ - 5 - [1 - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] ベンゾニトリル

72%収率

[0888] 合成例 2 7 9

4 - [4 - (3 - メトキシフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

77%収率

[0889] 合成例 2 8 0

4 - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

36%収率

[0890] 合成例 2 8 1

4 - [4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン

−2−イル] メチル} −1, 3, 5−トリアジン−2 (1 H) −オン

15%収率

[0891] 合成例 2 8 2

4 − [4 − (5 − メチルチアゾール−2−イル) −5, 6−ジヒドロピリジン−1 (2 H) −イル] −1 − { [5 − (トリフルオロメチル) チオフェン−2−イル] メチル} −1, 3, 5−トリアジン−2 (1 H) −オン

39%収率

[0892] 合成例 2 8 3

4 − [4 − (6, 7−ジヒドロ−5 H−ピロロ [1, 2−a] イミダゾール−2−イル) −5, 6−ジヒドロピリジン−1 (2 H) −イル] −1 − { [5 − (トリフルオロメチル) チオフェン−2−イル] メチル} −1, 3, 5−トリアジン−2 (1 H) −オン

80%収率

[0893] 合成例 2 8 4

4 − (6 − メチル−5', 6' −ジヒドロ− [2, 4' −ビピリジン] −1' (2' H) −イル) −1 − { [5 − (トリフルオロメチル) チオフェン−2−イル] メチル} −1, 3, 5−トリアジン−2 (1 H) −オン

86%収率

[0894] 合成例 2 8 5

4 − [4 − (3, 5−ジフルオロフェニル) −5, 6−ジヒドロピリジン−1 (2 H) −イル] −1 − { [5 − (トリフルオロメチル) チオフェン−2−イル] メチル} −1, 3, 5−トリアジン−2 (1 H) −オン

79%収率

[0895] 合成例 2 8 6

4 - (5 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

17%収率

[0896] 合成例 2 8 7

4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] エチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

66%収率

[0897] 合成例 2 8 8

4 - [6 - メトキシ - 5 - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

63%収率

[0898] 合成例 2 8 9

4 - (2' - メトキシ - 5, 6 - ジヒドロ - [4, 4' - ビピリジン] - 1 (2 H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

68%収率

[0899] 合成例 2 9 0

4 - (5 - メチル - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン -

2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

28%収率

[0900] 合成例 291

4-{4-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル}-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

57%収率

[0901] 合成例 292

2-フルオロ-4-[1-(4-オキソ-5-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンゾニトリル

6%収率

[0902] 合成例 293

4-[6-(ジフルオロメトキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

74%収率

[0903] 合成例 294

4-[4-(p-トリル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

52%収率

[0904] 合成例 2 9 5

4 - [4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピ
リジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフ
エン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

35%収率

[0905] 合成例 2 9 6

1' - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフエン - 2
- イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル
) - 1', 2', 3', 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] -
5 - カルボニトリル

45%収率

[0906] 合成例 2 9 7

6 - クロロ - 1' - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チ
オフエン - 2 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジ
ン - 2 - イル) - 1', 2', 3', 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビ
ピリジン] - 5 - カルボニトリル

33%収率

[0907] 合成例 2 9 8

1' - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフエン - 2
- イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル
) - 1', 2', 3', 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] -
6 - カルボニトリル

36%収率

[0908] 合成例 299

4 - (5 - フルオロ - 6 - メチル - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビ
 ピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル)
) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H)
 - オン

39%収率

[0909] 合成例 300

4 - [4 - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリ
 ジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェ
 ン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

46%収率

[0910] 合成例 301

1' - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2
 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル
) - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] -
 6 - カルバルデヒド

89%収率

[0911] 合成例 302

5 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチ
 ル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - ト
 リアジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル
] ベンズアルデヒド

80%収率

[0912] 合成例 303

4-[4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオ
フェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例346で合成した4-[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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンと酢酸4-ブロモ-2-フルオロフェニルを用いて、参考合成例139と同様の方法で合成して得られた粗生成物を用いて、参考合成例2と同様の方法で合成した(2段階41%収率)。

[0913] 合成例304

4-[4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオ
フェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例346で合成した4-[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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンと酢酸5-ブロモ-2-フルオロフェニルを用いて、参考合成例139と同様の方法で合成して得られた粗生成物を用いて、参考合成例2と同様の方法で合成した(2段階35%収率)。

[0914] 合成例305

4-{4-[4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5,6-
ジヒドロピリジン-1(2H)-イル}-1-{[5-(トリフルオロメ
チル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1
H)-オン

参考合成例 346 で合成した 4- [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)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンと参考合成例 128 で合成した [(2-ブロモ-5-フルオロベンジル) オキシ]

(tert-ブチル) ジメチルシランを用いて、参考合成例 139 と同様の方法で合成して得られた粗生成物を用いて、参考合成例 272 と同様の方法で合成した (2段階40%収率)。

[0915] 合成例 306 から 338 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 291 で合成した 4- (メチルチオ)-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンを用いて参考合成例 348 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0916] 合成例 306

4- { [rac- (2S, 4S)-2- (4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル] アミノ}-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

62%収率

[0917] 合成例 307

4- { [rac- (2S, 4R)-2- (4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル] アミノ}-1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

79%収率

[0918] 合成例 308

4- { [rac- (3R, 5S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒ
ドロフラン-3-イル] アミノ} -1- { [5- (トリフルオロメチル) チ
オフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オ
ン

63%収率

[0919] 合成例 309

4- { [rac- (3S, 5S) -5- (4-フルオロフェニル) テトラヒ
ドロフラン-3-イル] アミノ} -1- { [5- (トリフルオロメチル) チ
オフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オ
ン

73%収率

[0920] 合成例 310

4- ({ [rac- (1S, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロ
プロピル] メチル} アミノ) -1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフ
ェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

56%収率

[0921] 合成例 311

4- [6- (4-フルオロフェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘ
キサ-3-イル] -1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2
-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

80%収率

[0922] 合成例 312

t r a n s -3- (4-フルオロフェニル) -4- { [(4-オキソ-5-

{ [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4, 5-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ] メチル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

89%収率

[0923] 合成例 3 1 3

4 - [5 - (4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル] -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

58%収率

[0924] 合成例 3 1 4

N - [4 - (4-フルオロフェニル) -1 - (4-オキソ-5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4, 5-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル] メタンスルホンアミド

12%収率

[0925] 合成例 3 1 5

(R) -4 - [4 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

31%収率

[0926] 合成例 3 1 6

(S) -4 - [4 - (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] -1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

ル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)
-オン

20%収率

[0927] 合成例 3 1 7

N- [4- (4-フルオロフェニル) -1- (4-オキソ-5- { [5- (
トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4, 5-ジヒドロ
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピ
リジン-3-イル] アセトアミド

35%収率

[0928] 合成例 3 1 8

c i s-4- { [3- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] アミノ} -
1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1
, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

58%収率

[0929] 合成例 3 1 9

t r a n s-4- { [3- (4-フルオロフェニル) シクロブチル] アミノ
} -1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル}
-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

定量的

[0930] 合成例 3 2 0

t r a n s-1- (4-フルオロフェニル) -3- [(4-オキソ-5- {
[5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4, 5-
ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ] シクロブタンカル
ボニトリル

43%収率

[0931] 合成例 3 2 1

4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

42%収率

[0932] 合成例 3 2 2

4 - (5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

20%収率

[0933] 合成例 3 2 3

(S) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

15%収率

[0934] 合成例 3 2 4

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

32%収率

[0935] 合成例 3 2 5

(R) - 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

76%収率

[0936] 合成例 3 2 6

(R) - 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

76%収率

[0937] 合成例 3 2 7

(R) - 4 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

50%収率

[0938] 合成例 3 2 8

(R) - 4 - (5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

31%収率

[0939] 合成例 3 2 9

(R) - 4 - (5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

15%収率

[0940] 合成例 3 3 0

(R) - 4 - (6 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

19%収率

[0941] 合成例 3 3 1

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

51%収率

[0942] 合成例 3 3 2

(R) - 4 - (5' - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

73%収率

[0943] 合成例 3 3 3

(R) - 4 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル)
- 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフ
ルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン
- 2 (1 H) - オン

37%収率

[0944] 合成例 3 3 4

4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 5, 6 -
ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチ
ル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H
) - オン

40%収率

[0945] 合成例 3 3 5

(R) - 4 - (5 - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5', 6'
- ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - {
[5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3,
5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

77%収率

[0946] 合成例 3 3 6

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6
- ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメ
チル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1
H) - オン

60%収率

[0947] 合成例 3 3 7

4 - { [(1 r, 3 r) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] アミノ } - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

73%収率

[0948] 合成例 3 3 8

4 - [(1 R, 5 S, 9 s) - 9 - (4 - フルオロフェニル) - 9 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 7 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 7 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

88%収率

[0949] 合成例 3 3 9

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 7 2 で合成した 4 - (メチルチオ) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンと 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した (40%収率)。

[0950] 合成例 3 4 0 から 3 8 3 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 2 9 2 で合成した 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1 - { [5 - (トリフルオロメ

チル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0951] 合成例 3 4 0

4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

31%収率

[0952] 合成例 3 4 1

4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

93%収率

[0953] 合成例 3 4 2

(R) - 4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

88%収率

[0954] 合成例 3 4 3

(S) - 4 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

75%収率

[0955] 合成例 3 4 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル
- 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } -
1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

94%収率

[0956] 合成例 3 4 5

4 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] -
6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル]
メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

95%収率

[0957] 合成例 3 4 6

4 - [4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン -
1 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン
- 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

90%収率

[0958] 合成例 3 4 7

(S) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒ
ドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフル
オロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン -
2 (1 H) - オン

66%収率

[0959] 合成例 3 4 8

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

76%収率

[0960] 合成例 3 4 9

(R) - 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

87%収率

[0961] 合成例 3 5 0

(R) - 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

71%収率

[0962] 合成例 3 5 1

4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

67%収率

[0963] 合成例 3 5 2

4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

64%収率

[0964] 合成例 3 5 3

4 - (6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

87%収率

[0965] 合成例 3 5 4

4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

62%収率

[0966] 合成例 3 5 5

6 - メチル - 4 - [4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

73%収率

[0967] 合成例 3 5 6

(R) - 4 - (5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ -
[2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1 - {
[5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 ,
5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

37%収率

[0968] 合成例 3 5 7

6 - メチル - 4 - [4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン -
1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル]
メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

88%収率

[0969] 合成例 3 5 8

4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル]
- 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル
] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

94%収率

[0970] 合成例 3 5 9

4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル]
- 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル
] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

89%収率

[0971] 合成例 3 6 0

c i s - 4 - { [3 - (4 - フルオロフェニル) シクロブチル] アミノ } -
6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル]
メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

94%収率

[0972] 合成例 3 6 1 a

(R) - 4 - (5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

[0973] 合成例 3 6 1 b

4 - [(3' R) - 5 - クロロ - 3' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3' , 4' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 1 4 4 で合成した (R) - 5 - クロロ - 6 - メトキシ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 3' - オールを用いて合成し、表題化合物である合成例 3 6 1 a (収率30%) 及び合成例 3 6 1 b (収率48%) を得た。

[0974] 合成例 3 6 2

(R) - 4 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

99%収率

[0975] 合成例 3 6 3

6 - メチル - 4 - [4 - (p - トリル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

89%収率

[0976] 合成例 3 6 4

6-メチル-4-[4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

99%収率

[0977] 合成例 3 6 5

4-[4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

92%収率

[0978] 合成例 3 6 6

4-[4-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

90%収率

[0979] 合成例 3 6 7

4-[4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

94%収率

[0980] 合成例 3 6 8

6-メチル-4-[4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-

ーイル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

95%収率

[0981] 合成例 3 6 9

(R) - 4 - [4 - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

56%収率

[0982] 合成例 3 7 0

4 - [2 - (4-フルオロフェニル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

95%収率

[0983] 合成例 3 7 1

(R) - 4 - (5' -ヒドロキシ-6-メチル-5', 6' -ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] -1' (2' H) -イル) - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

79%収率

[0984] 合成例 3 7 2

(R) - 4 - [5-ヒドロキシ-4 - (5-メチルチオフェン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] - 6-メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} - 1, 3, 5

ートリアジン-2 (1H) -オン

59%収率

[0985] 合成例 3 7 3

4 - { 4 - [4 -フルオロ-2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 5, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル } - 6 -メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メチル } - 1, 3, 5 -ートリアジン-2 (1H) -オン

25%収率

[0986] 合成例 3 7 4

4 - { 4 - [4 -フルオロ-2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピペラジン-1 -イル } - 6 -メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メチル } - 1, 3, 5 -ートリアジン-2 (1H) -オン

80%収率

[0987] 合成例 3 7 5

(R) - 4 - (5 -フルオロ-5' -ヒドロキシ-6 -メチル-5' , 6' -ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] - 1' (2' H) -イル) - 6 -メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メチル } - 1, 3, 5 -ートリアジン-2 (1H) -オン

56%収率

[0988] 合成例 3 7 6

4 - [6, 6 -ジフルオロ-4 - (4 -フルオロフェニル) - 1, 4 -ジアゼパン-1 -イル] - 6 -メチル-1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2 -イル] メチル } - 1, 3, 5 -ートリアジン-2 (1H) -オン

85%収率

[0989] 合成例 3 7 7

4 - (6, 6 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)
- 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル]
メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

99%収率

[0990] 合成例 3 7 8

4 - [4 - (6 - メチル - 4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル)
] チオフェン - 2 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル

69%収率

[0991] 合成例 3 7 9

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6
- ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (ト
リフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリア
ジン - 2 (1 H) - オン

60%収率

[0992] 合成例 3 8 0

4 - [8 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2.
1] オクタン - 3 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチ
ル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H
) - オン

40%収率

[0993] 合成例 3 8 1

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

49%収率

[0994] 合成例 3 8 2

4 - [4 - (アダマンタン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

86%収率

[0995] 合成例 3 8 3

4 - { [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル] アミノ } - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

25%収率

[0996] 合成例 3 8 4 から 3 8 9 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 2 9 6 で合成した 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - (メチルチオ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[0997] 合成例 3 8 4

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

58%収率

[0998] 合成例 3 8 5

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 -
(4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン -
1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

86%収率

[0999] 合成例 3 8 6

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 -
(3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒド
ロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) -
オン

36%収率

[1000] 合成例 3 8 7

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 -
(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒド
ロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) -
オン

93%収率

[1001] 合成例 3 8 8

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - (5'
- ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリ
ジン] - 1' (2' H) - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) -
オン

59%収率

[1002] 合成例 3 8 9

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - (5 -
クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 ,
4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン -
2 (1 H) - オン

13%収率

[1003] 合成例 3 9 0 から 3 9 6 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 2 9 7 で合成した 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1004] 合成例 3 9 0

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒ
ドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 -
イル) メチル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

63%収率

[1005] 合成例 3 9 1

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 -
(4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン -
1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) -
オン

96%収率

[1006] 合成例 3 9 2

(R) - 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 -

(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1,3,5-トリアジン-
2(1H)-オン

95%収率

[1007] 合成例 393

(R)-1-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-4-[4-
(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1,3,5-トリアジン-
2(1H)-オン

99%収率

[1008] 合成例 394

(R)-1-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-4-(5'-
-ヒドロキシ-6-メトキシ-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリ
ジン]-1'(2'H)-イル)-6-メチル-1,3,5-トリアジン-
2(1H)-オン

22%収率

[1009] 合成例 395

(R)-1-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-4-(5-
クロロ-5'-ヒドロキシ-6-メトキシ-5',6'-ジヒドロ-[2,
4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)-6-メチル-1,3,5-
トリアジン-2(1H)-オン

13%収率

[1010] 合成例 396

(R)-1-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-4-[5-

ヒドロキシ-4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ
ピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2
(1H)-オン

定量的

[1011] 合成例397から402は、それぞれの表題化合物を参考合成例299で合成した1-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンを用いて参考合成例348と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1012] 合成例397

(R)-1-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-[4-
(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-
1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

98%収率

[1013] 合成例398

(R)-4-[5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒ
ドロピリジン-1(2H)-イル]-1-[(5-クロロチオフェン-2-
イル)メチル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

73%収率

[1014] 合成例399

(R)-1-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-[4-
(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒド
ロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-
オン

34%収率

[1015] 合成例 400

(R) - 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

62%収率

[1016] 合成例 401

(R) - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - (5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

41%収率

[1017] 合成例 402

(R) - 4 - (5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

22%収率

[1018] 合成例 403 から 410 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 300 で合成した 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン用いて参考合成例 348 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1019] 合成例 403

(R) - 1 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

定量的

[1020] 合成例 404

(R) - 1 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

85%収率

[1021] 合成例 405

(R) - 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

70%収率

[1022] 合成例 406

(R) - 1 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 - (5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

36%収率

[1023] 合成例 407

(R) - 4 - (5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

13%収率

[1024] 合成例 4 0 8

(R) - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

88%収率

[1025] 合成例 4 0 9

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

77%収率

[1026] 合成例 4 1 0

(S) - 1 - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

93%収率

[1027] 合成例 4 1 1 から 4 1 5 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 0 6 で合成した 1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル

}-4-(メチルチオ)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1028] 合成例 4 1 1

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

88%収率

[1029] 合成例 4 1 2

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

96%収率

[1030] 合成例 4 1 3

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-(5-クロロ-5'-ヒドロキシ-6-メトキシ-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

69%収率

[1031] 合成例 4 1 4

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-イル]-1, 3, 5-トリアジン

− 2 (1 H) − オン

90%収率

[1032] 合成例 4 1 5

(R) − 1 − { [5 − (t e r t − ブチル) チオフェン − 2 − イル] メチル
} − 4 − (5 − フルオロ − 5′ − ヒドロキシ − 6 − メチル − 5′ , 6′ − ジ
ヒドロ − [2 , 4′ − ビピリジン] − 1′ (2′ H) − イル) − 1 , 3 , 5
− トリアジン − 2 (1 H) − オン

91%収率

[1033] 合成例 4 1 6 から 4 2 6 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 0 5 で合成した 1 − { [5 − (t e r t − ブチル) チオフェン − 2 − イル] メチル } − 6 − メチル − 4 − (メチルチオ) − 1 , 3 , 5 − トリアジン − 2 (1 H) − オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1034] 合成例 4 1 6

(R) − 1 − { [5 − (t e r t − ブチル) チオフェン − 2 − イル] メチル
} − 4 − [4 − (3 − フルオロ − 4 − メチルフェニル) − 5 − ヒドロキシ −
5 , 6 − ジヒドロピリジン − 1 (2 H) − イル] − 6 − メチル − 1 , 3 , 5
− トリアジン − 2 (1 H) − オン

82%収率

[1035] 合成例 4 1 7

(R) − 1 − { [5 − (t e r t − ブチル) チオフェン − 2 − イル] メチル
} − 4 − [4 − (3 − クロロ − 4 − フルオロフェニル) − 5 − ヒドロキシ −
5 , 6 − ジヒドロピリジン − 1 (2 H) − イル] − 6 − メチル − 1 , 3 , 5
− トリアジン − 2 (1 H) − オン

97%収率

[1036] 合成例 4 1 8

(R) - 1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4 - (5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

64%収率

[1037] 合成例 4 1 9

1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

84%収率

[1038] 合成例 4 2 0

1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

93%収率

[1039] 合成例 4 2 1

1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 6 - メチル - 4 - [4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

74%収率

[1040] 合成例 4 2 2

(R) - 1 - { [5 - (t e r t - ブチル) チオフェン - 2 - イル] メチル

}-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

97%収率

[1041] 合成例 4 2 3

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

81%収率

[1042] 合成例 4 2 4

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-(5'-ヒドロキシ-6-メチル-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

67%収率

[1043] 合成例 4 2 5

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-[5-ヒドロキシ-4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

46%収率

[1044] 合成例 4 2 6

(R)-1-{[5-(tert-ブチル)チオフェン-2-イル]メチル}

}-4-(5-フルオロ-5'-ヒドロキシ-6-メチル-5', 6'-ジ
ヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-イル)-6-メチル
-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

49%収率

[1045] 合成例 4 2 7 から 4 3 1 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 2 2 で合成した 4-(メチルチオ)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1046] 合成例 4 2 7

(R)-4-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-イル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

90%収率

[1047] 合成例 4 2 8

(R)-4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H)-イル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

88%収率

[1048] 合成例 4 2 9 a

(R)-4-(5-クロロ-5'-ヒドロキシ-6-メトキシ-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1' (2' H)-イル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル)メチル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H)-オン

ル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

[1049] 合成例 4 2 9 b

4 - [(3' R) - 5-クロロ-3' -ヒドロキシ-6-メトキシ-3' ,
4' -ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] - 1' (2' H) -イル] - 1
- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

参考合成例 1 4 4 で合成した (R) - 5-クロロ-6-メトキシ-1' ,
 2' , 3' , 6' -テトラヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] - 3' -オー
 ルを用いて合成し、表題化合物である合成例 4 2 9 a (45%収率) 及び合成例
 4 2 9 b (29%収率) を得た。

[1050] 合成例 4 3 0

(R) - 4 - (5' -ヒドロキシ-6-メチル-5' , 6' -ジヒドロ- [
2, 4' -ビピリジン] - 1' (2' H) -イル) - 1 - [(4, 5, 6,
7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル] - 1, 3,
5-トリアジン-2 (1H) -オン

91%収率

[1051] 合成例 4 3 1

(R) - 4 - (5-フルオロ-5' -ヒドロキシ-6-メチル-5' , 6'
-ジヒドロ- [2, 4' -ビピリジン] - 1' (2' H) -イル) - 1 - [
(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチ
ル] - 1, 3, 5-トリアジン-2 (1H) -オン

76%収率

[1052] 合成例 4 3 2 及び合成例 4 3 3 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3
 2 3 で合成した 6-メチル-4- (メチルチオ) -1- [(4, 5, 6, 7
 -テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル] - 1, 3, 5

ートリアジン-2 (1H)-オンを用いて参考合成例348と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1053] 合成例432

(R)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

80%収率

[1054] 合成例433

(R)-4-(5-フルオロ-5'-ヒドロキシ-6-メチル-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)-6-メチル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

44%収率

[1055] 合成例434から438は、それぞれの表題化合物を参考合成例303で合成した4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンを用いて参考合成例348と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1056] 合成例434

4-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

46%収率

[1057] 合成例435

4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

71%収率

[1058] 合成例 4 3 6

4 - [4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

92%収率

[1059] 合成例 4 3 7

4 - [4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

100%収率

[1060] 合成例 4 3 8

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

69%収率

[1061] 合成例 4 3 9 から 4 4 4 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 0 2 で合成した 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1062] 合成例 4 3 9

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

48%収率

[1063] 合成例 4 4 0

(R) - 4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

72%収率

[1064] 合成例 4 4 1

4 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

62%収率

[1065] 合成例 4 4 2

4 - [4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

71%収率

[1066] 合成例 4 4 3

4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル]

6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

96%収率

[1067] 合成例 4 4 4

6-メチル-4-[4-(5-メチルチオフェン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

定量的

[1068] 合成例 4 4 5 から 4 4 7 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 1 1 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5-{[4-(メチルチオ)-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル]メチル}ピリジン-2-イルを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1069] 合成例 4 4 5

トリフルオロメタンスルホン酸 (R)-5-({4-[5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル}メチル)ピリジン-2-イル

16%収率

[1070] 合成例 4 4 6

トリフルオロメタンスルホン酸 (R)-5-({4-[4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-2-オキソ-1,3,5-トリアジン-1(2H)-イル}メチル)ピリジン-2-イル

14%収率

[1071] 合成例 4 4 7

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - ({ 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

71%収率

[1072] 合成例 4 4 8 から 4 5 1 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 3 1 0 で合成したトリフルオロメタンスルホン酸 5 - { [6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル] メチル } ピリジン - 2 - イルを用いて参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1073] 合成例 4 4 8

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - ({ 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

71%収率

[1074] 合成例 4 4 9

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - ({ 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

74%収率

[1075] 合成例 4 5 0

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - { [4 - (5 - クロロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル] メチル } ピリジン - 2 - イル

22%収率

[1076] 合成例 4 5 1

トリフルオロメタンスルホン酸 (R) - 5 - ({4 - [5 - アミノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル } メチル) ピリジン - 2 - イル

19%収率

[1077] 合成例 4 5 2

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メトキシ - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 3 1 で合成した 6 - メトキシ - 4 - (メチルチオ) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンと 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した (38%収率)。

[1078] 合成例 4 5 3

(R) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] エチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 1 3 で合成した 6-メチル-4-(メチルチオ)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]エチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンと参考合成例 1 3 3 で合成した (R)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オールを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した (64%収率)。

[1079] 合成例 4 5 4

(R)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-6-メチル-1-{[5-(ペルフルオロエチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 3 2 0 で合成した 6-メチル-4-(メチルチオ)-1-{[5-(ペルフルオロエチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オンと参考合成例 1 3 3 で合成した (R)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オールを用いて、合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した (73%収率)。

[1080] 合成例 4 5 5

酢酸 [1-(4-クロロベンジル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]メチル

参考合成例 3 2 8 で合成した酢酸 [1-(4-クロロベンジル)-4-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]メチルと参考合成例 1 3 3 で合成した (R)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オールを用

いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した（17%収率）。

[1081] 合成例 4 5 6

酢酸 {4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-6-オキソ-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}メチル

参考合成例 3 3 0 で合成した酢酸 [4-(メチルチオ)-6-オキソ-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]メチルと 4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した（59%収率）。

[1082] 合成例 4 5 7

酢酸 (R)-{4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-6-オキソ-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}メチル

参考合成例 3 3 0 で合成した酢酸 [4-(メチルチオ)-6-オキソ-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]メチルと参考合成例 1 3 3 で合成した (R)-4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-3-オールを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した（46%収率）。

[1083] 合成例 4 5 8 a

酢酸 (4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-オキソ-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)メチル

合成例 4 5 8 b

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 3 0 で合成した酢酸 [4 - (メチルチオ) - 6 - オキソ - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 6 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] メチルと 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成し、表題化合物である合成例 4 5 8 a (15% 収率) と合成例 4 5 8 b (65% 収率) を得た。

[1084] 合成例 4 5 9

6 - エチル - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 2 9 3 で合成した 6 - エチル - 4 - (メチルチオ) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オンと 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンを用いて、参考合成例 3 4 8 と同様の方法で合成した (84% 収率)。

[1085] 合成例 4 6 0

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - プロピル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 2 9 4 で合成した 4 - (メチルチオ) - 6 - プロピル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3,

5-トリアジン-2 (1 H) -オンと4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いて、参考合成例348と同様の方法で合成した(84%収率)。

[1086] 合成例461

1-(アダマンタン-1-イルメチル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

参考合成例325で合成した1-(アダマンタン-1-イルメチル)-6-メチル-4-(メチルチオ)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オンと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いて、参考合成例348と同様の方法で合成した(95%収率)。

[1087] 合成例462

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-{ [5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン

合成例458bで合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-(ヒドロキシメチル)-1-{ [5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1 H) -オン(10.0 mg, 21.3 μ mol)のジクロロメタン溶液(1.5 mL)にトリエチルアミン(6.0 μ L, 42.6 μ mol)と塩化メタンスルホニル(2.4 μ L, 32.0 μ mol)を加えて室温で1時間30分攪拌した。反応液を半量に分け、一方の反応液にジメチルアミン(20 μ L)と1, 4-ジオキサン(4.0 mL)を加えて90°Cで20分間攪拌した。反応終了後、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(酢酸エチル)で精製することで表題化合物(1.05 mg, 20%収率)を得た。

[1088] 合成例463

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - (モル
ホリノメチル) - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イ
ル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

モルホリン (20 μ L) を用いて、合成例 4 6 2 と同様の方法で合成し、表
題化合物 (0.960 mg, 17%収率) を得た。

[1089] 合成例 4 6 4

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 -
オキソピペリジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オ
ン

合成例 9 1 で合成した 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [4 - (4 - フ
ルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 1, 3
, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (202 mg, 0.468 mmol)、p - トルエン
スルホン酸一水和物 (341 mg, 1.99 mmol) のトルエン溶液 (10 mL) を加
熱還流下で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮して得
られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (水/アセトニトリル) で精製す
ることによって表題化合物 (15.0 mg, 8%収率) を得た。

[1090] 合成例 4 6 5

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2
, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン -
2 (1 H) - オン

合成例 1 2 1 で合成した 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - { [3 - (4
フルオロフェニル) シクロペンター 2 - エン - 1 - イル] アミノ} - 1,
3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (100 mg, 0.252 mmol) のアセトン
(2.0 mL) - 水 (0.20 mL) 溶液に固定化四酸化オスミウム (32.0 mg, 0.012

6 mmol, オスミウム含量9.4%)を加え室温で3時間攪拌した後、反応液に4-メチルモルホリン N-酸化物 (44.3 mg, 0.378 mmol)を加えさらに3日間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層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 (クロロホルム-酢酸エチル)で精製することにより表題化合物 (15.8 mg, 12%収率)を得た。

[1091] 合成例 4 6 6 a

1-(4-クロロベンジル)-4-[3-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例 4 6 6 b

1-(4-クロロベンジル)-4-[3,3-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例 4 6 4 で合成した 1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソピペリジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンを用い参考合成例 7 5 と同様の方法で合成し、表題化合物である合成例 4 6 6 a (2.40 mg, 6%収率)及び合成例 4 6 6 b (9.00 mg, 6%収率)を得た。

[1092] 合成例 4 6 7

1-(4-クロロ-3-ヒドロキシベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例 1 4 1 で合成した 1-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (10.0 mg, 0.0232 mmol) のジクロロメタン

溶液 (1.0 mL) に -78°C で 1 M 三臭化ホウ素 (1.00 mL, 1.00 mmol) を加え、徐々に室温へと上昇させながら 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、減圧濃縮して得られた固体を酢酸エチルで洗浄することで表題化合物 (6.00 mg, 62% 収率) を得た。

[1093] 合成例 4 6 8

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

合成例 4 8 3 a で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (10.0 mg, 0.0260 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液に炭酸セシウム (10.3 mg, 0.0320 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (4.57 μ L, 0.0320 mmol) を加え、70°C で 2 時間半攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 1/1) で精製し、表題化合物 (2.43 mg, 14% 収率) を得た。

[1094] 合成例 4 6 9

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - { [4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

合成例 1 5 4 で合成した 1 - { [4 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (50.9 mg, 0.0982 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (11.6 mg, 0.0100 mmol)、ホウ酸トリメチル (41 μ L, 0.295 mmol)、

炭酸ナトリウム (20.8 mg, 0.196 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) - 水 (0.25 mL) 溶液を窒素雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応終了後、水を加えて析出した固体をシリカゲルにまぶして酢酸エチルで溶出し、減圧濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (5.82 mg, 13%収率) を得た。

[1095] 合成例 470

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例 165 で合成した 1-{[4-ブromo-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (74.8 mg, 0.150 mmol) を用い合成例 469 と同様の方法で合成し、表題化合物 (1.50 mg, 2%収率) を得た。

[1096] 合成例 471

1-(4-クロロベンジル)-4-{[3-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンタ-3-エン-1-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例 465 で合成した 1-(4-クロロベンジル)-4-{[3-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (14.0 mg, 0.0325 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (6.18 mg, 0.0325 mmol) のトルエン溶液 (200 μ L) を 100℃で8時間攪拌した。反応終了後、反応液にトリエチルアミンを加え、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 (クロロホルム/酢酸エチル=1/2) で精製することによって表題化合物 (7.00 mg, 52%収率) を得た。

[1097] 合成例 4 7 2

1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

合成例 4 8 3 a で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (15.0 mg, 0.0396 mmol) のアセトニトリル (1.0 mL) - 水 (1.0 mL) 溶液に水酸化カリウム (44.5 mg, 0.793 mmol) を加え -78°C で攪拌しながら、(ブロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (14.1 μ L, 0.0794 mmol) を加えた後、室温で 2 時間半攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥、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で精製し表題化合物 (2.10 mg, 11% 収率) を得た。

[1098] 合成例 4 7 3

トリフルオロメタンスルホン酸 4 - ({4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 2 - オキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 1 (2 H) - イル} メチル) フェニル

合成例 4 8 3 a で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (50.0 mg, 0.132 mmol) のジクロロメタン溶液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (27.0 μ L, 0.158 mmol) を加え、0°C で攪拌しながらトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (23.8 μ L, 0.145 mmol) を加えて室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 2/1) で精製し、表題化合物 (2.47 mg, 4% 収率) を得た。

[1099] 合成例 4 7 4

4-[5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例190で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(44.0 mg, 0.973 mmol)を用いて合成例107と同様の方法で合成し、表題化合物(28.0 mg, 63%収率)を得た。

[1100] 合成例475

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例190で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(50.0 mg, 0.111 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)-ジクロロメタン(2.0 mL)溶液に室温でトリエチルアミン(23.2 μ L, 0.167 mmol)、ヨウ化メチル(20.6 μ L, 0.332 mmol)を加え室温で一日攪拌した。続いて、反応液に炭酸カリウム(50.0 mg, 0.362 mmol)、ヨウ化メチル(40.0 μ L, 0.643 mmol)を加え50°Cで1時間攪拌後、水素化ナトリウム(12.0 mg, 0.500 mmol)、ヨウ化メチル(40.0 μ M, 0.643 mmol)を加えて室温で一日攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、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、減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(7.80 mg, 15%収率)を得た。

[1101] 合成例476

酢酸 4-[(4-フルオロフェニル)-1-(4-オキソ-5-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-イル]

合成例190で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(20.0 mg, 0.0442 mmol)に室温で無水酢酸(2.0 mL)、酢酸ナトリウム(9.00 mg, 0.110 mmol)を室温に加え、100℃で40分間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し水を加えて析出した無色固体をろ取して乾燥することで表題化合物(20.6 mg, 94%収率)を得た。

[1102] 合成例477

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン

合成例190で合成した4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(20.0 mg, 0.0442 mmol)にジクロロメタン(1.0 mL)、炭酸水素ナトリウム(11.1 mg, 0.132 mmol)、デスーマーチンペルヨージナン(28.1 mg, 0.0663 mmol, 東京化成工業製)を加え、室温で1日攪拌後、ジクロロメタン(4.0 mL)、デスーマーチンペルヨージナン(30.0 mg, 0.0707 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(19.4 mg, 98%収率)を得た。

[1103] 合成例478

ギ酸 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - オキソ - 5 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル

合成例 190 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシー - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン (50.0 mg, 0.111 mmol) を用いて参考合成例 68 と同様の方法で合成した粗生成物に、N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) とシアノ銅 (49.3 mg, 0.550 mmol) を加え、100℃で1日攪拌した。反応終了後、反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン/酢酸エチル=1/1→0/1) で精製することで表題化合物 (0.8 mg, 2%収率) を得た。

[1104] 合成例 479

1 - [(5 - シクロプロピルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン

合成例 175 で合成した 1 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1H) - オン (120 mg, 0.268 mmol) を用い合成例 469 と同様の方法で合成し、表題化合物 (2.92 mg, 3%収率) を得た。

[1105] 合成例 480 a

4 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) -

チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-
オン

合成例 480b

4-[5, 5-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒ
ドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)
チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-
オン

合成例 477 で合成した 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-オキ
ソー5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリ
フルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジ
ン-2 (1H)-オン (60.0 mg, 0.133 mmol) にビス (2-メトキシエチル
) アミノサルファートリフルオリド (1.5 mL) を加え 80°C で 1 時間攪拌した
。反応終了後、反応液を氷冷し、炭酸ナトリウム水溶液へ滴下した後クロロ
ホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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で精製した。得られた
混合物を分取用逆相高速液体クロマトグラフィー (グラジエント: アセトニ
トリル/水 (0.1% ギ酸) = 40/60 → 60/40 → 100/0、カラム: Waters X
B r i d g e C18 5 μm Φ19×100 mm) にて精製することで、表題化合
物である合成例 480a (6.80 mg, 11% 収率) 及び合成例 480b (7.30 mg
, 12% 収率) を得た。

[1106] 合成例 481

4-[5-(ジメチルアミノ)-4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-
ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチ
ル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H
) -オン

合成例 321 で合成した 4-[5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル

)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (10.0 mg, 0.0222 mmol) にホルマリン水溶液 (37%) (0.80 mL) とギ酸 (1.2 mL) を加え、90℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄することで表題化合物 (7.44 mg, 70%収率) を得た。

[1107] 合成例 4 8 2

4-[5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

合成例 3 4 2 で合成した (R)-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (44.0 mg, 0.0943 mmol) を用いて参考合成例 7 5 と同様の方法で合成し、表題化合物の光学異性体混合物 (22.4 mg, 43%収率) を得た。

[1108] 合成例 4 8 3 a

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

合成例 4 8 3 b

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{4-[(4-ヒドロキシベンジル)オキシ]ベンジル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 3 5 2 で合成した 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (200 mg , 0.510 mmol) のジクロロメタン溶液 (8.0 mL) に 0 ° C で三臭化ホウ素 (1.53 mL , 1.53 mmol) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / 酢酸エチル → メタノール / 酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物である合成例 4 8 3 a (35.0 mg , 18 % 収率) 及び合成例 4 8 3 b (7.15 mg , 3 % 収率) を得た。

[1109] 合成例 4 8 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 5 3 で合成した 4 - [5 - クロロ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (10.0 mg , 0.0212 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) にトリエチルアミン (10.0 μ L , 0.0717 mmol) 、シアン化カリウム (10.0 mg , 0.154 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した後、80 ° C で 40 分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 → 0 / 1) で精製して表題化合物 (0.7 mg , 8 % 収率) を得た。

[1110] 合成例 4 8 5

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 3 - ビス (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - 1 - { [5 - (トリフルオロメチル)

）チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-
-オン

参考合成例363で合成した4-[11-(4-フルオロフェニル)-2, 4-ジオキサー8-アザスピロ[5.5]ウンデカン-8-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン (5.00 mg, 9.53 μ mol) の1, 4-ジオキサン溶液 (500 μ L) に12M塩酸 (500 μ L) を加え、110℃で2時間攪拌した。12M塩酸 (500 μ L) を加え、110℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、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 (酢酸エチル/メタノール=1/0→20/1) で精製して表題化合物 (1.59 mg, 33%収率) を得た。

[1111] 合成例486

4-[11-(4-フルオロフェニル)-2, 4-ジオキサー8-アザスピロ[5.5]ウンデカ-10-エン-8-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-
トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例292で合成した6-メチル-4-(メチルチオ)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンと参考合成例359で合成した4-(4-フルオロフェニル)-3, 3-ビス[(メトキシメトキシ)メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いて、参考合成例348と同様に合成して得られた生成物を用いて、合成例485と同様の方法で合成した (37%収率)。

[1112] 合成例487

4-{4-[2-(アダマンタン-1-イル)-2-オキシエチル]ピペラ

ジン-1-イル}-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例351で合成した6-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン(28.7 mg, 80.0 μmol)のアセトニトリル溶液(4.0 mL)に1-(アダマンタン-1-イル)-2-ブロモエタノン(23.1 mg, 90.0 μmol)、炭酸カリウム(13.8 mg, 100 μmol)、ヨウ化ナトリウム(15.0 mg, 100 μmol)を加えて室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層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(クロロホルム/メタノール=10/0 $\rightarrow$ 9/1)で精製することにより表題化合物(20.8 mg, 49%収率)を得た。

[1113] 合成例488

4-[4-({3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

5-(クロロメチル)-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-1, 2, 4-オキサジアゾール(22.7 mg, 90.0 μmol)を用いて、合成例487と同様の方法で合成し、表題化合物(27.2mg, 59%収率)を得た。

[1114] 合成例489

4-[4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]-6-メチル-1-{[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン

参考合成例 349 で合成したメタンスルホン酸 1- (6-メチル-4-オキソ-5- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -4, 5-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペリジン-4-イル (45.2 mg, 0.100 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に 4-ブロモ-1H-ピラゾール (29.4 mg, 0.200 mmol) と炭酸カリウム (27.6 mg, 0.200 mmol) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (酢酸エチル) で精製することで、表題化合物 (24.4 mg, 48%収率) を得た。

[1115] 合成例 490

6-メチル-4- {4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-イル} -1- { [5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

4-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (27.2 mg, 0.200 mmol) を用いて、合成例 489 と同様の方法で合成することで、表題化合物 (23.9 mg, 49%収率) を得た。

[1116] 合成例 491 から 493 は、それぞれの表題化合物を参考合成例 374 で合成した 6-メチル-4- (メチルチオ) -1- { [2- (トリフルオロメチル) チアゾール-5-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンを用いて参考合成例 348 と同様の方法で合成した。以下に合成した化合物名及び合成収率を記す。

[1117] 合成例 491

(R) -4- (5'-ヒドロキシ-6-メチル-5', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] -1' (2' H) -イル) -6-メチル-1- { [2- (トリフルオロメチル) チアゾール-5-イル] メチル} -1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

69%収率

[1118] 合成例 4 9 2

(R) - 4 - (5 - フルオロ - 5' - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5' , 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) - 6 - メチル - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

78%収率

[1119] 合成例 4 9 3

(R) - 4 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

59%収率

[1120] 合成例 4 9 4

4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン

参考合成例 3 7 4 で合成した 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (38.7 mg, 0.120 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (500 μ L) に 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン 塩酸塩 (30.8 mg, 0.144 mmol) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (41.1 μ L, 0.240 mmol) を加え、加熱還流下で 1 日攪拌した。反応終了後、反応液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=1/1→0/1) で精製することで表題化合物 (33.3 mg, 61%収率) を得た。

[1121] 合成例 4 9 5

6-メチル-4-[4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-5, 6-ジ
ヒドロピリジン-1 (2H)-イル]-1-{[2-(トリフルオロメチル)
)チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-
オン

4-(5-メチルチオフェン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg, 0.179 mmol) に 4M 塩化水素/1, 4-ジオキサン (500 μ L) を加え、室温で1日攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して得られた粗生成物を用いて、合成例 4 9 4 と同様の方法で合成することで表題化合物 (30.0 mg, 44%収率) を得た。

[1122] 合成例 4 9 6

4-[4-(5-メチルチオフェン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-
1-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチ
ル}-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オン

参考合成例 2 8 6 で合成した 1-(5-メチルチオフェン-3-イル)ピペラジン (401 mg, 2.20 mmol) を用いて参考合成例 3 4 1 及び参考合成例 3 4 2 と同様の方法で 4-[4-(5-メチルチオフェン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンの粗生成物を得た。得られた 4-[4-(5-メチルチオフェン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン-2 (1H)-オンの粗生成物 (50.0 mg) と参考合成例 5 7 で合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 [3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル (70.0 mg, 0.219 mmol) を用いて、合成例 1 と同様の方法で合成することで表題化合物 (32.8 mg, 43%収率) を得た。

[1123] 合成例 4 9 7

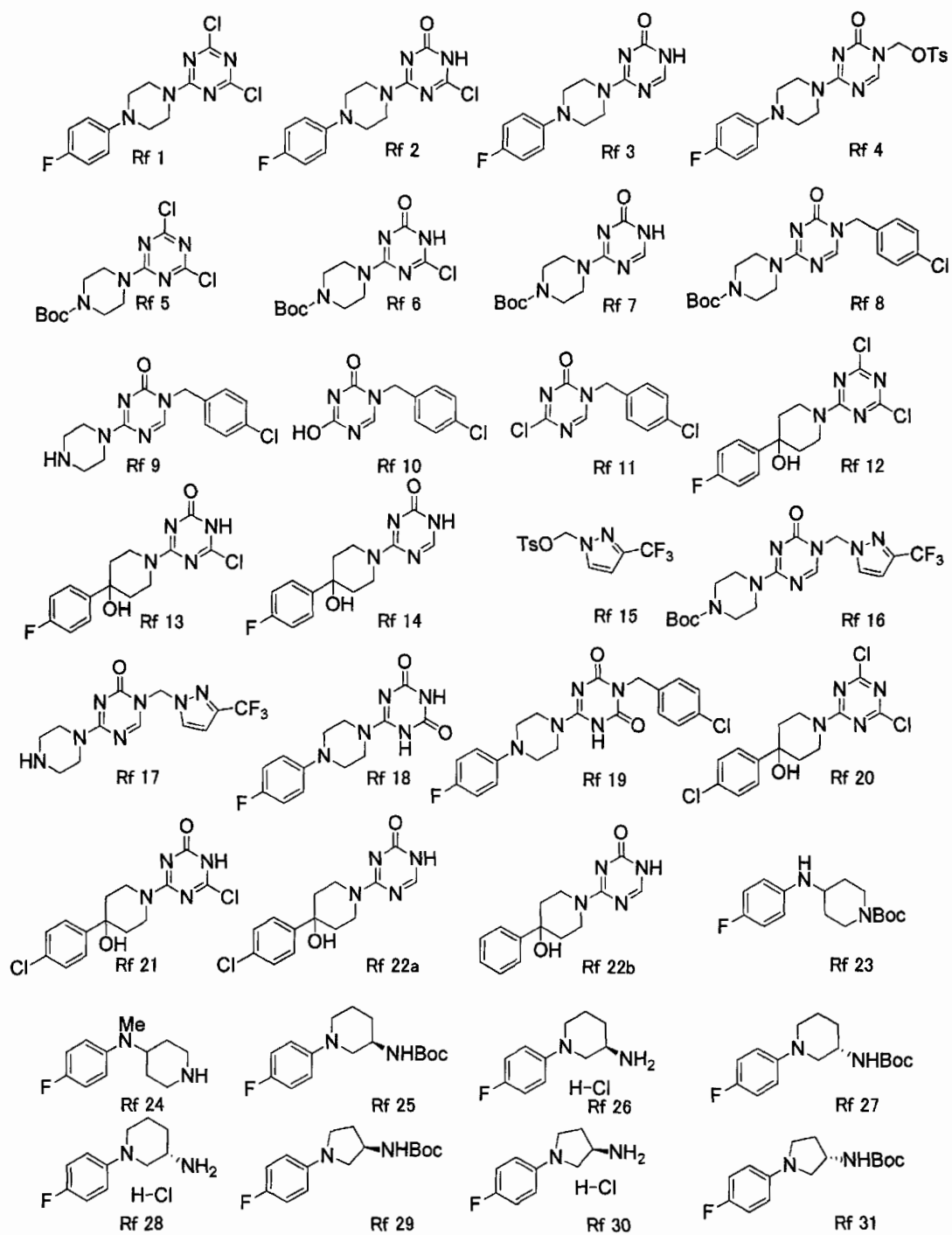
4 - [5 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5 , 6 -
ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [2 - (トリ
フルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジ
ン - 2 (1 H) - オン

合成例 4 9 3 で合成した (R) - 4 - [5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] - 6 - メチル - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 (1 H) - オン (15.8 mg, 0.0337 mmol) を用いて、参考合成例 7 5 と同様の方法で合成することで表題化合物 (4.80 mg, 30% 収率) を光学異性体混合物として得た。

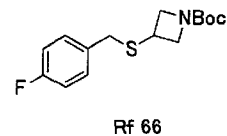
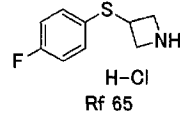
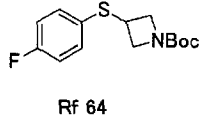
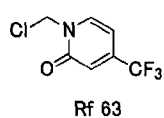
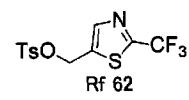
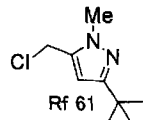
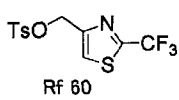
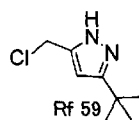
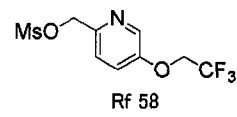
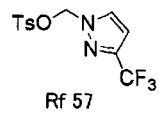
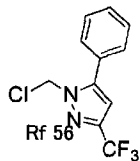
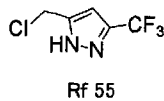
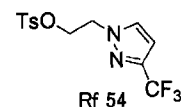
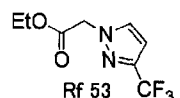
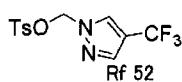
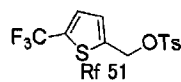
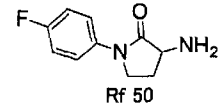
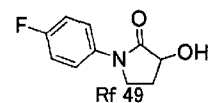
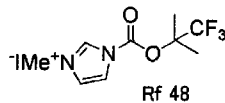
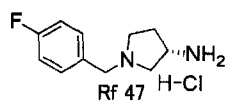
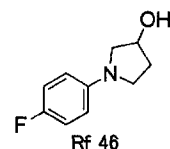
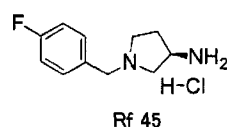
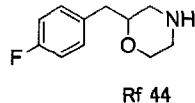
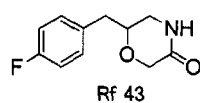
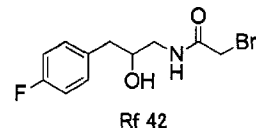
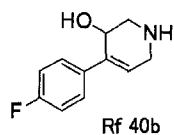
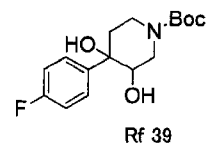
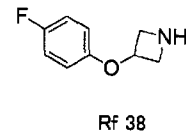
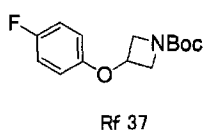
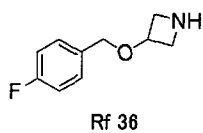
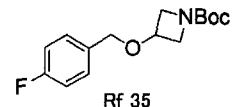
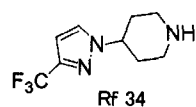
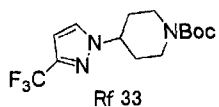
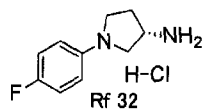
[1124] 以下に各参考合成例又は各合成例で合成した化合物の化学構造式を示す。

また、以下の表 2 ～ 6 に各参考合成例で合成した化合物の物性データを、表 7 ～ 1 3 に各合成例で合成した化合物の物性データを示す。なお、先にも言及したが、図中の Rf との記載は参考合成例を、Ex との記載は合成例を意味する。

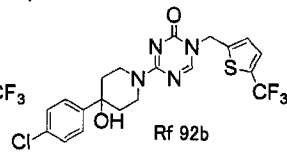
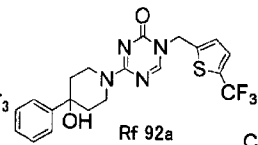
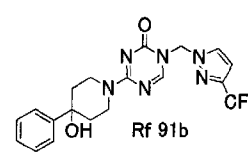
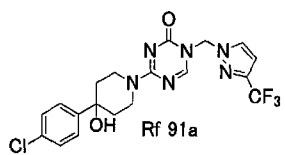
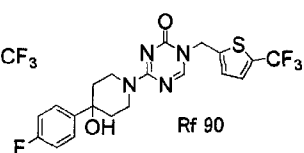
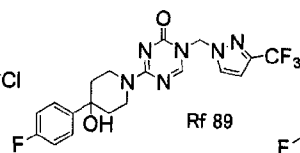
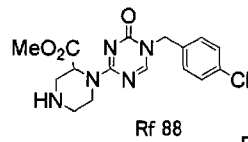
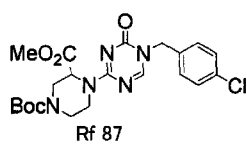
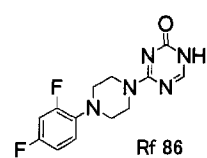
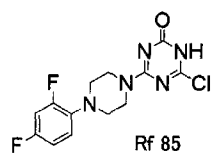
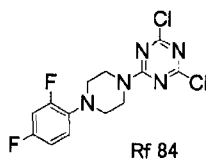
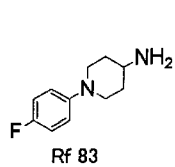
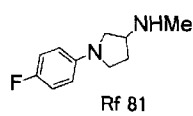
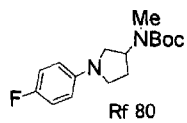
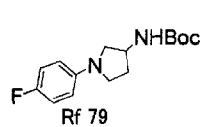
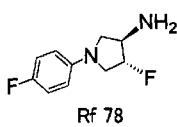
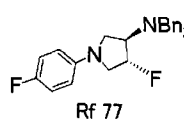
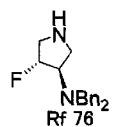
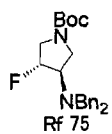
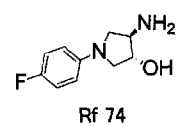
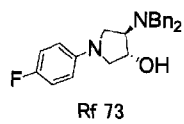
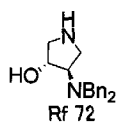
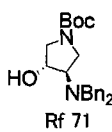
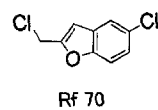
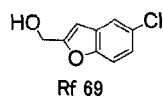
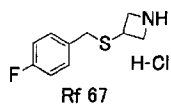
[化53]



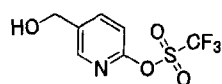
[化54]



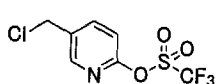
[化55]



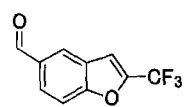
[化56]



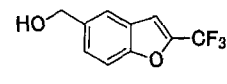
Rf 93



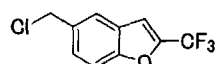
Rf 94



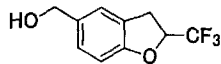
Rf 95



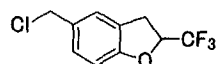
Rf 96



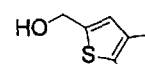
Rf 97



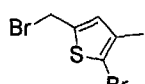
Rf 98



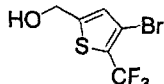
Rf 99



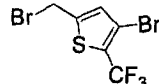
Rf 100



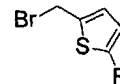
Rf 101



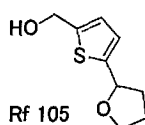
Rf 102



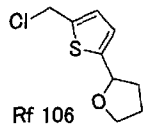
Rf 103



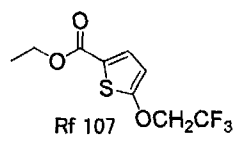
Rf 104



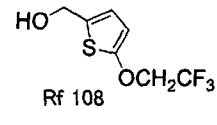
Rf 105



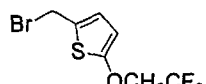
Rf 106



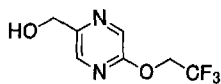
Rf 107



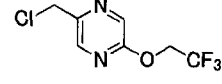
Rf 108



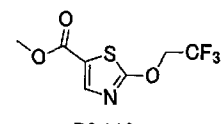
Rf 109



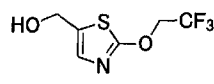
Rf 110



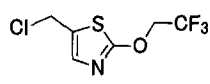
Rf 111



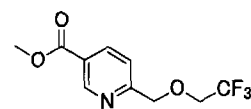
Rf 112



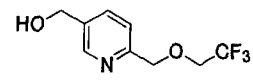
Rf 113



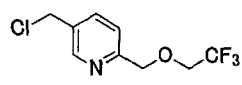
Rf 114



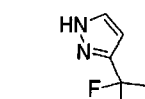
Rf 115



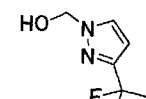
Rf 116



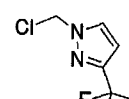
Rf 117



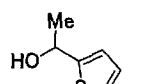
Rf 118



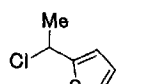
Rf 119



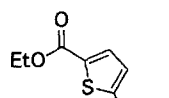
Rf 120



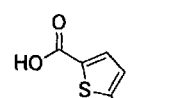
Rf 121



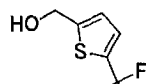
Rf 122



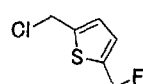
Rf 123



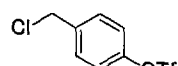
Rf 124



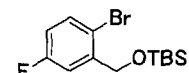
Rf 125



Rf 126

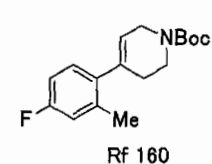
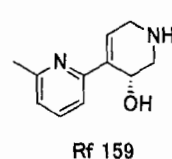
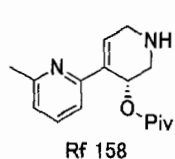
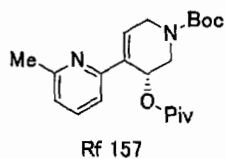
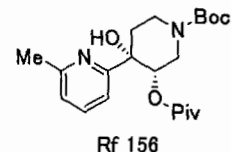
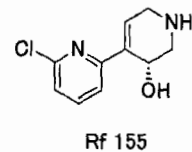
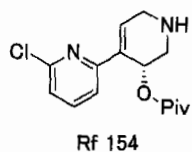
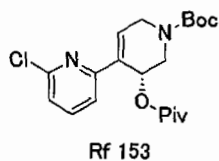
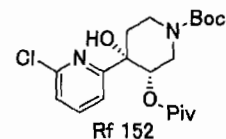
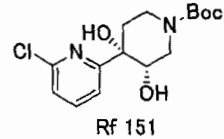
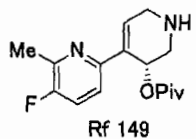
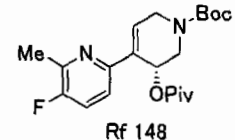
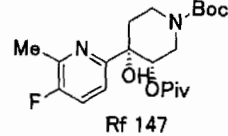
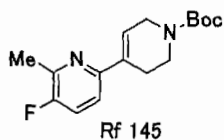
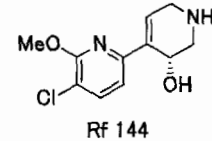
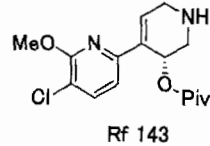
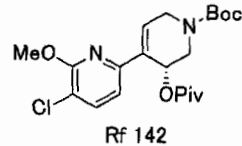
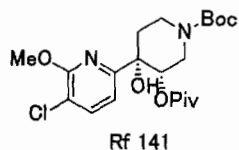
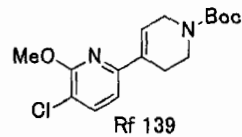
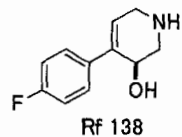
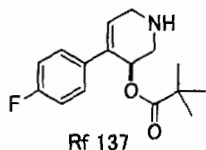
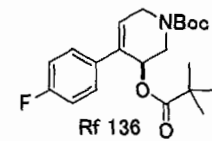
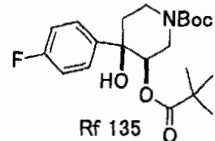
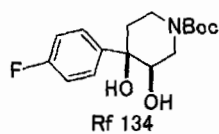
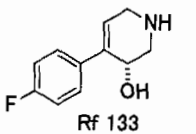
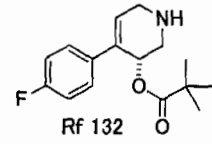
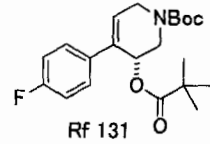
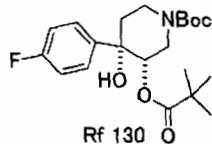


Rf 127

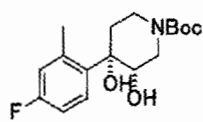


Rf 128

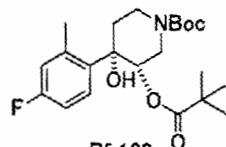
[化57]



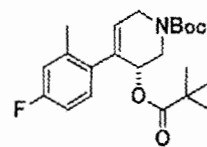
[化58]



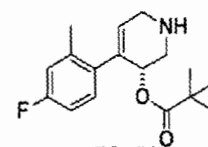
Rf 161



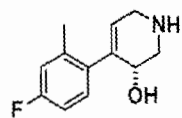
Rf 162



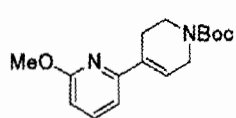
Rf 163



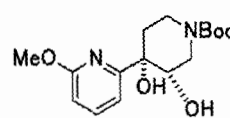
Rf 164



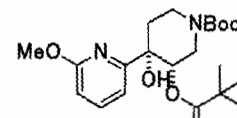
Rf 165



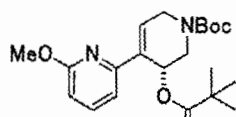
Rf 166



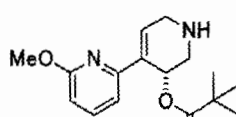
Rf 167



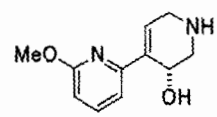
Rf 168



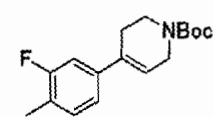
Rf 169



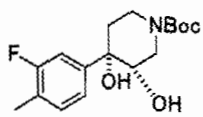
Rf 170



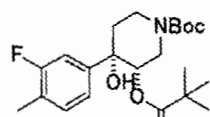
Rf 171



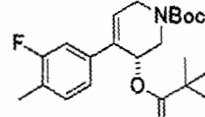
Rf 172



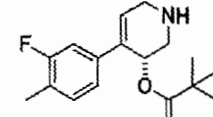
Rf 173



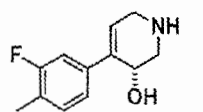
Rf 174



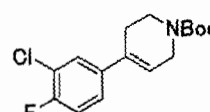
Rf 175



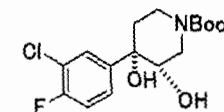
Rf 176



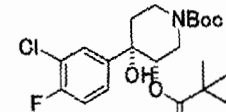
Rf 177



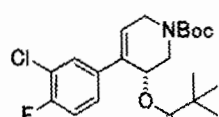
Rf 178



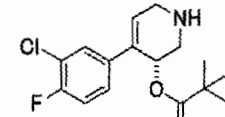
Rf 179



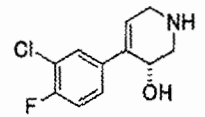
Rf 180



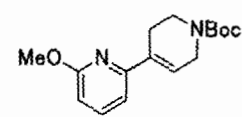
Rf 181



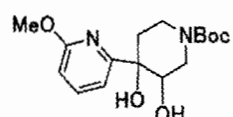
Rf 182



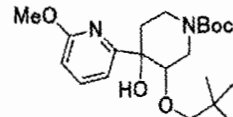
Rf 183



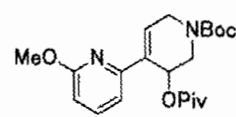
Rf 184



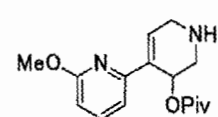
Rf 185



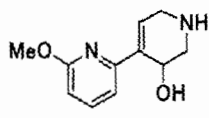
Rf 186



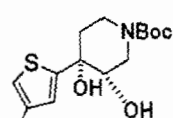
Rf 187



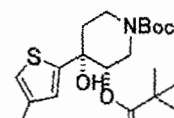
Rf 188



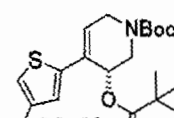
Rf 189



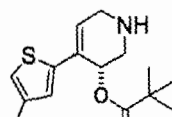
Rf 190



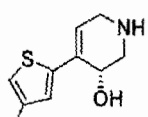
Rf 191



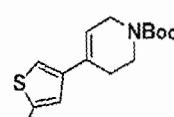
Rf 192



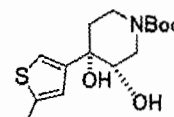
Rf 193



Rf 194

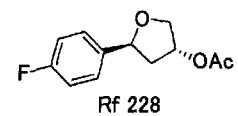
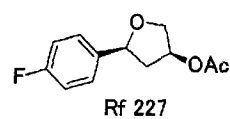
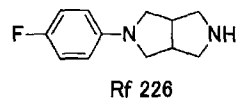
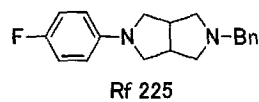
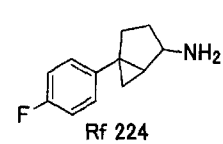
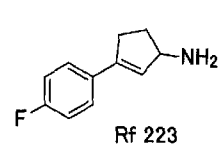
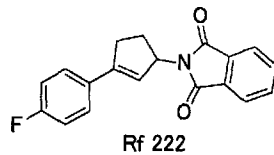
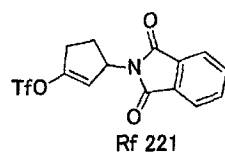
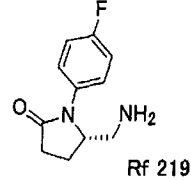
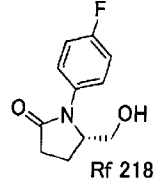
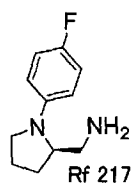
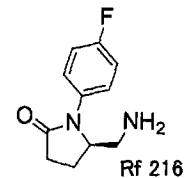
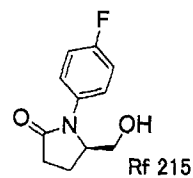
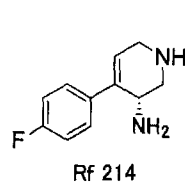
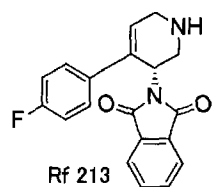
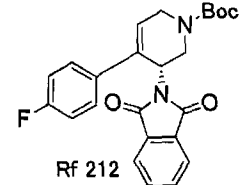
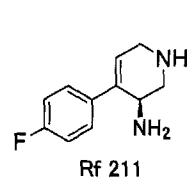
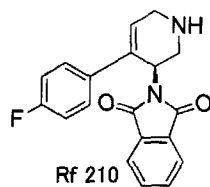
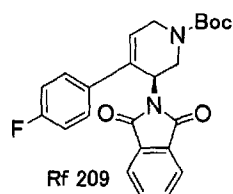
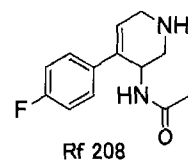
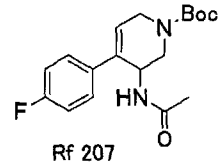
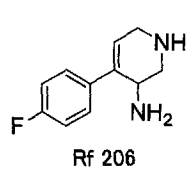
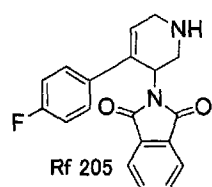
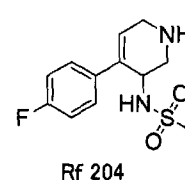
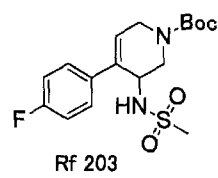
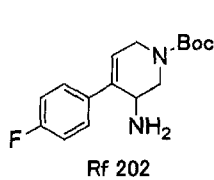
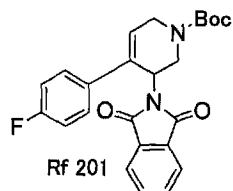
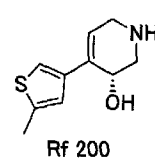
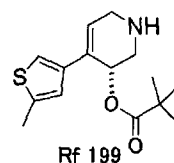
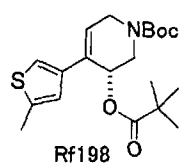
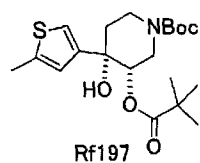


Rf 195

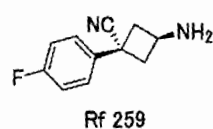
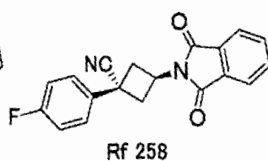
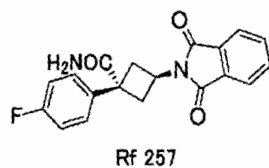
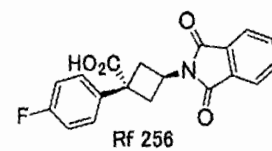
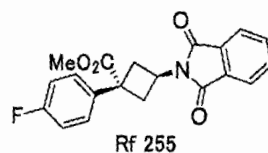
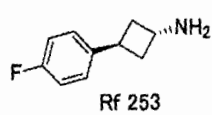
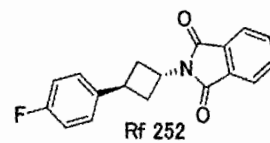
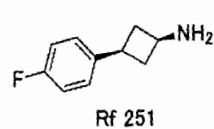
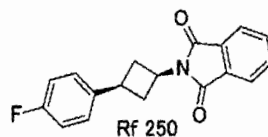
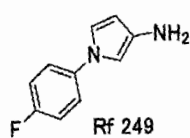
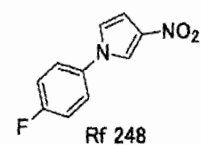
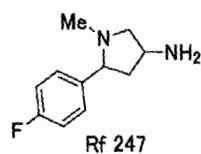
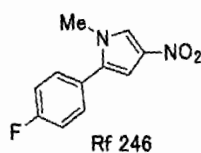
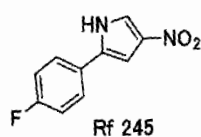
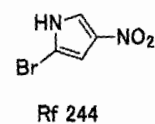
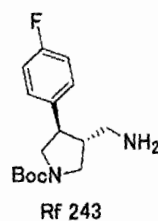
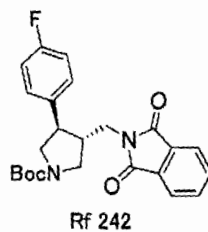
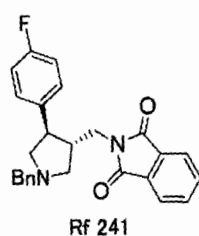
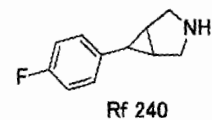
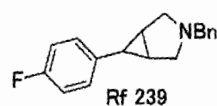
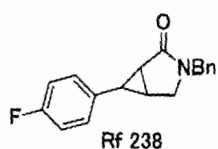
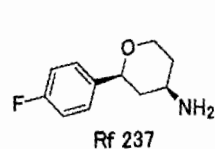
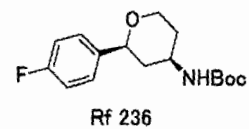
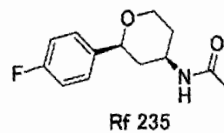
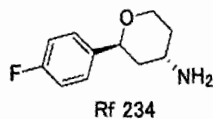
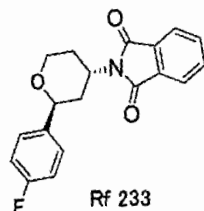
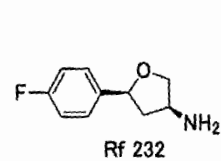
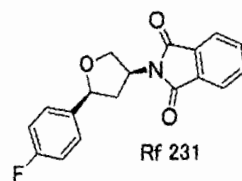
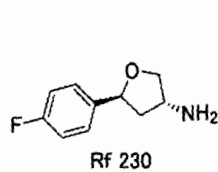
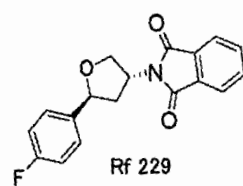


Rf 196

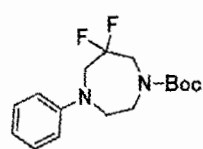
[化59]



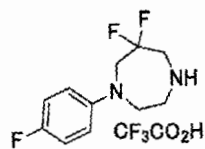
[化60]



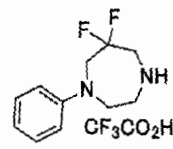
[化61]



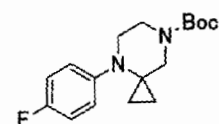
Rf 261



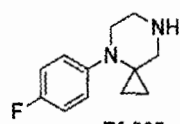
Rf 262



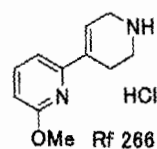
Rf 263



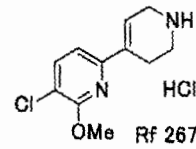
Rf 264



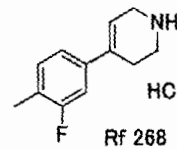
Rf 265



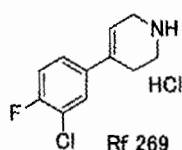
Rf 266



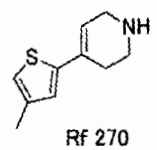
Rf 267



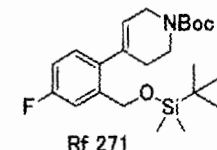
Rf 268



Rf 269



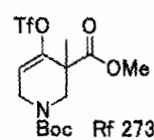
Rf 270



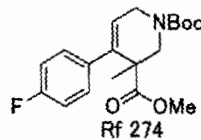
Rf 271



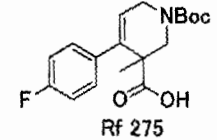
Rf 272



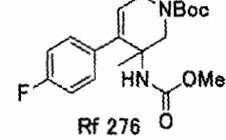
Rf 273



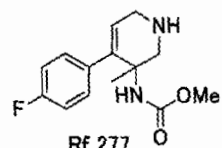
Rf 274



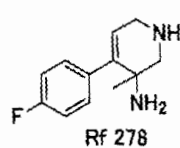
Rf 275



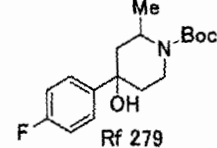
Rf 276



Rf 277



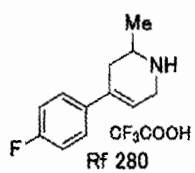
Rf 278



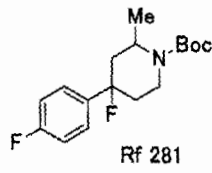
Rf 279



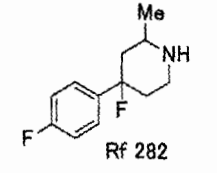
Rf 280



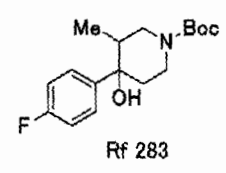
Rf 281



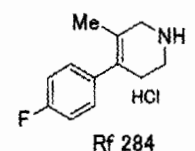
Rf 282



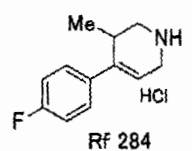
Rf 283



Rf 284



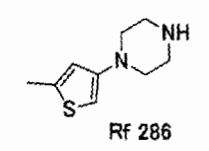
Rf 285



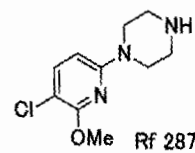
Rf 286



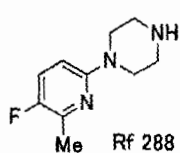
Rf 287



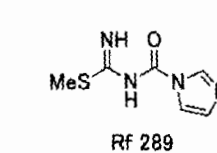
Rf 288



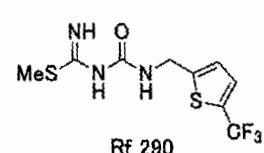
Rf 289



Rf 290

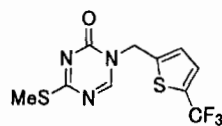


Rf 291

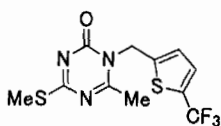


Rf 292

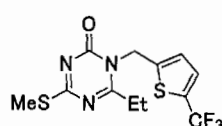
[化62]



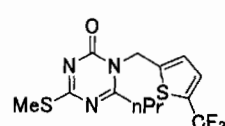
Rf 291



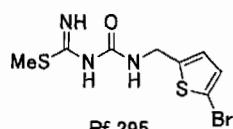
Rf 292



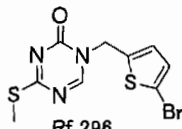
Rf 293



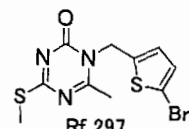
Rf 294



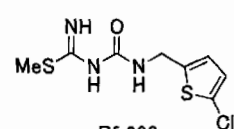
Rf 295



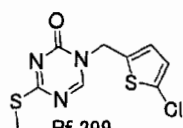
Rf 296



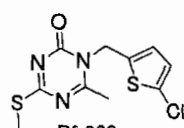
Rf 297



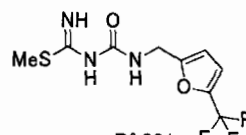
Rf 298



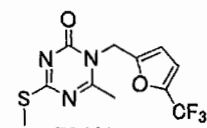
Rf 299



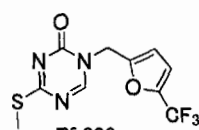
Rf 300



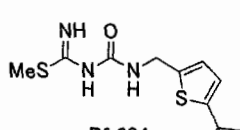
Rf 301



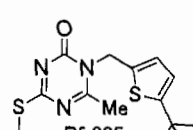
Rf 302



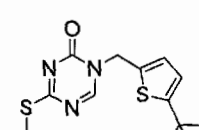
Rf 303



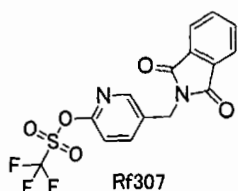
Rf 304



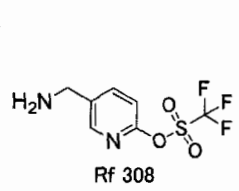
Rf 305



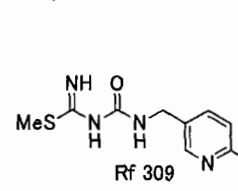
Rf 306



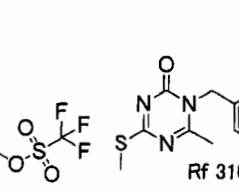
Rf 307



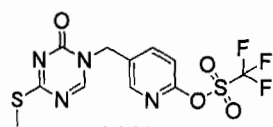
Rf 308



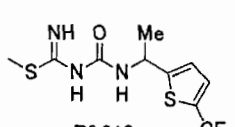
Rf 309



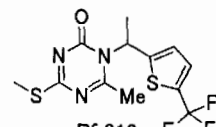
Rf 310



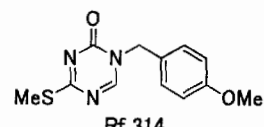
Rf 311



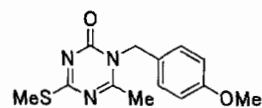
Rf 312



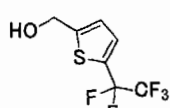
Rf 313



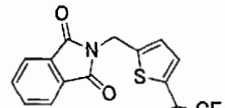
Rf 314



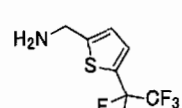
Rf 315



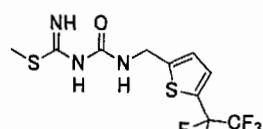
Rf 316



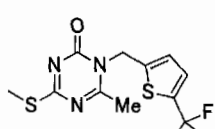
Rf 317



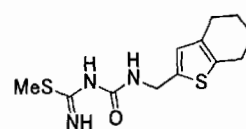
Rf 318



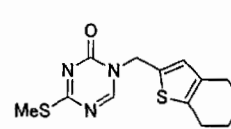
Rf 319



Rf 320

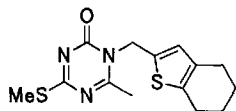


Rf 321

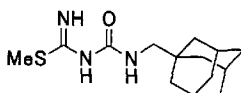


Rf 322

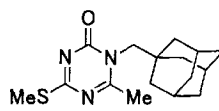
[化63]



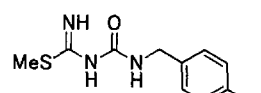
Rf 323



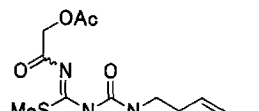
Rf 324



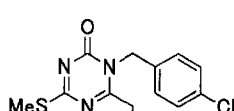
Rf 325



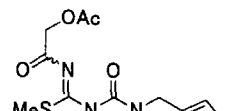
Rf 326



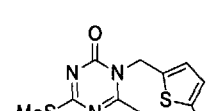
Rf 327



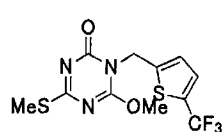
Rf 328



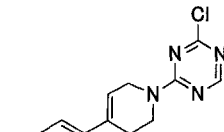
Rf 329



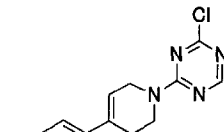
Rf 330



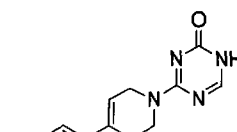
Rf 331



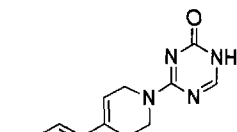
Rf 332a



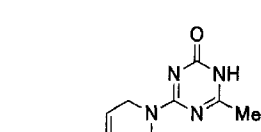
Rf 332b



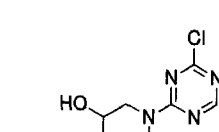
Rf 333a



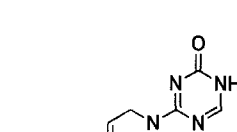
Rf 333b



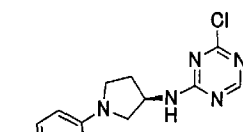
Rf 334



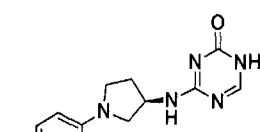
Rf 335



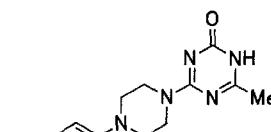
Rf 336



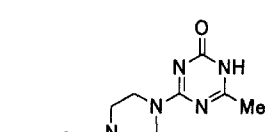
Rf 337



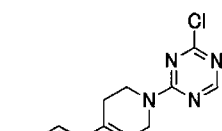
Rf 338



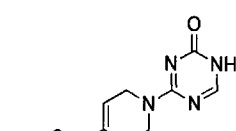
Rf 339



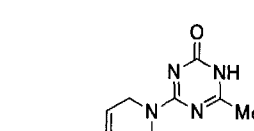
Rf 340



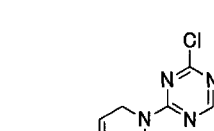
Rf 341



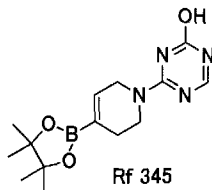
Rf 342



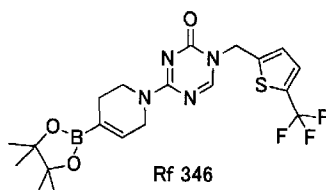
Rf 343



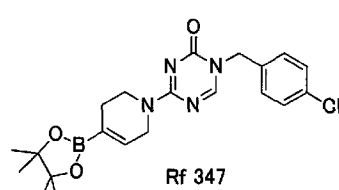
Rf 344



Rf 345

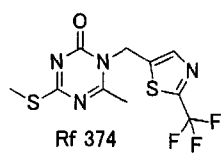
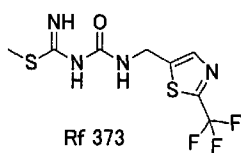
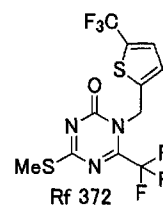
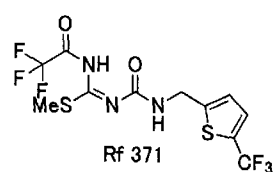
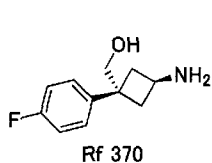
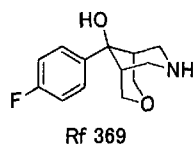
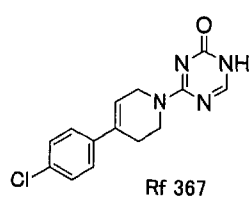
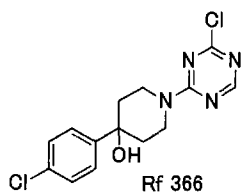
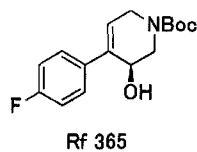
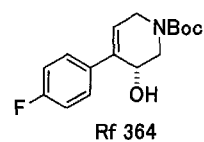
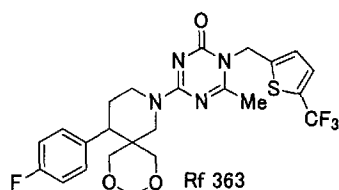
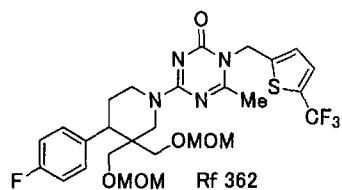
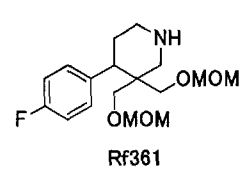
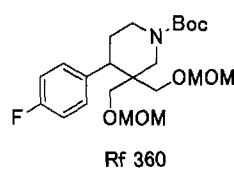
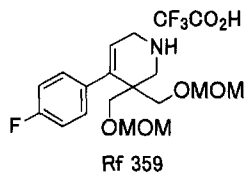
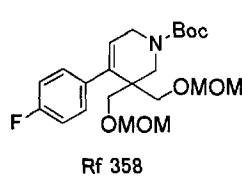
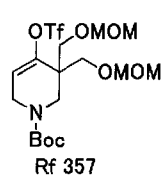
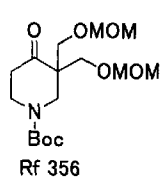
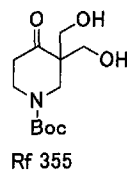
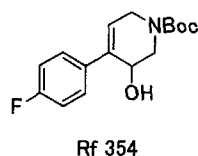
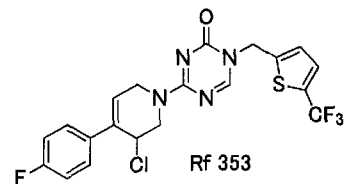
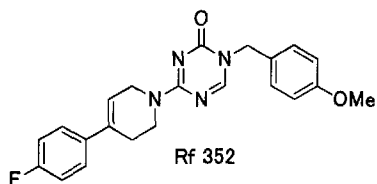
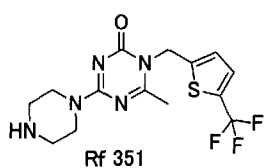
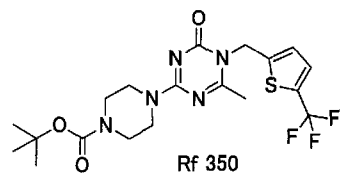
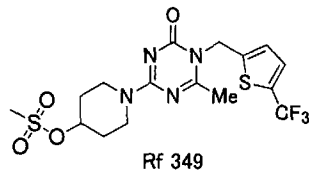
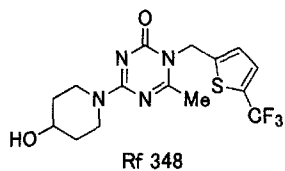


Rf 346

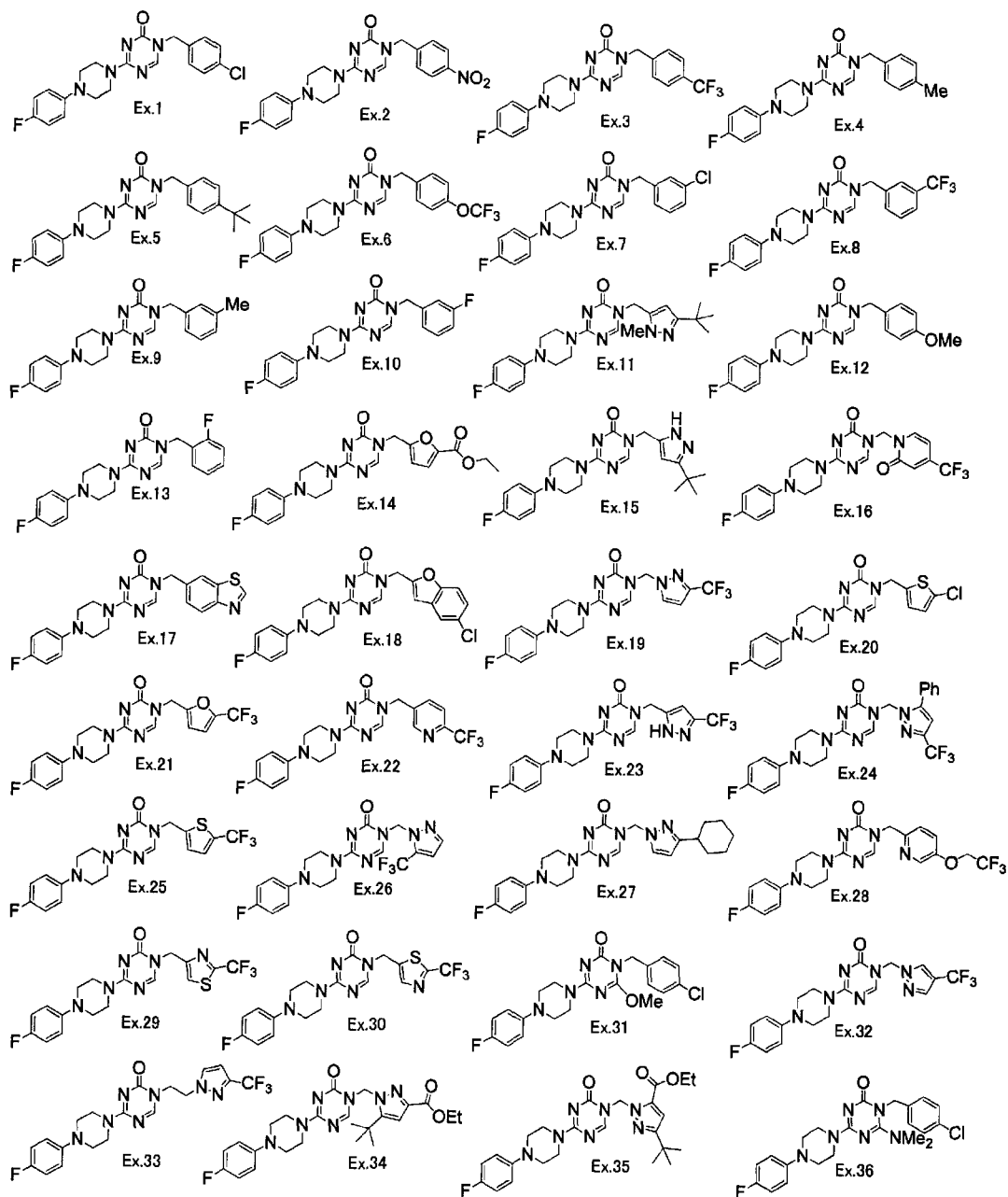


Rf 347

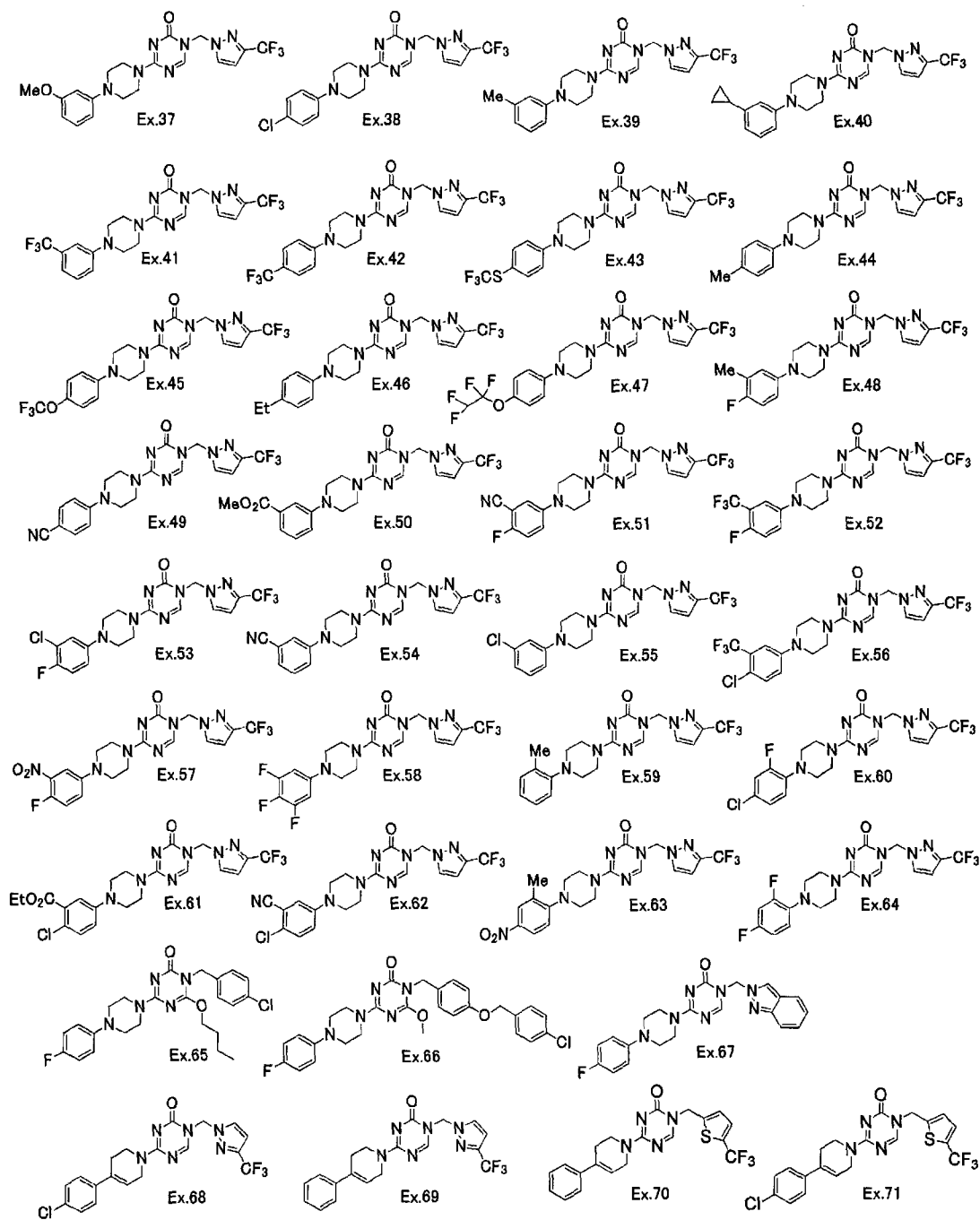
[化64]



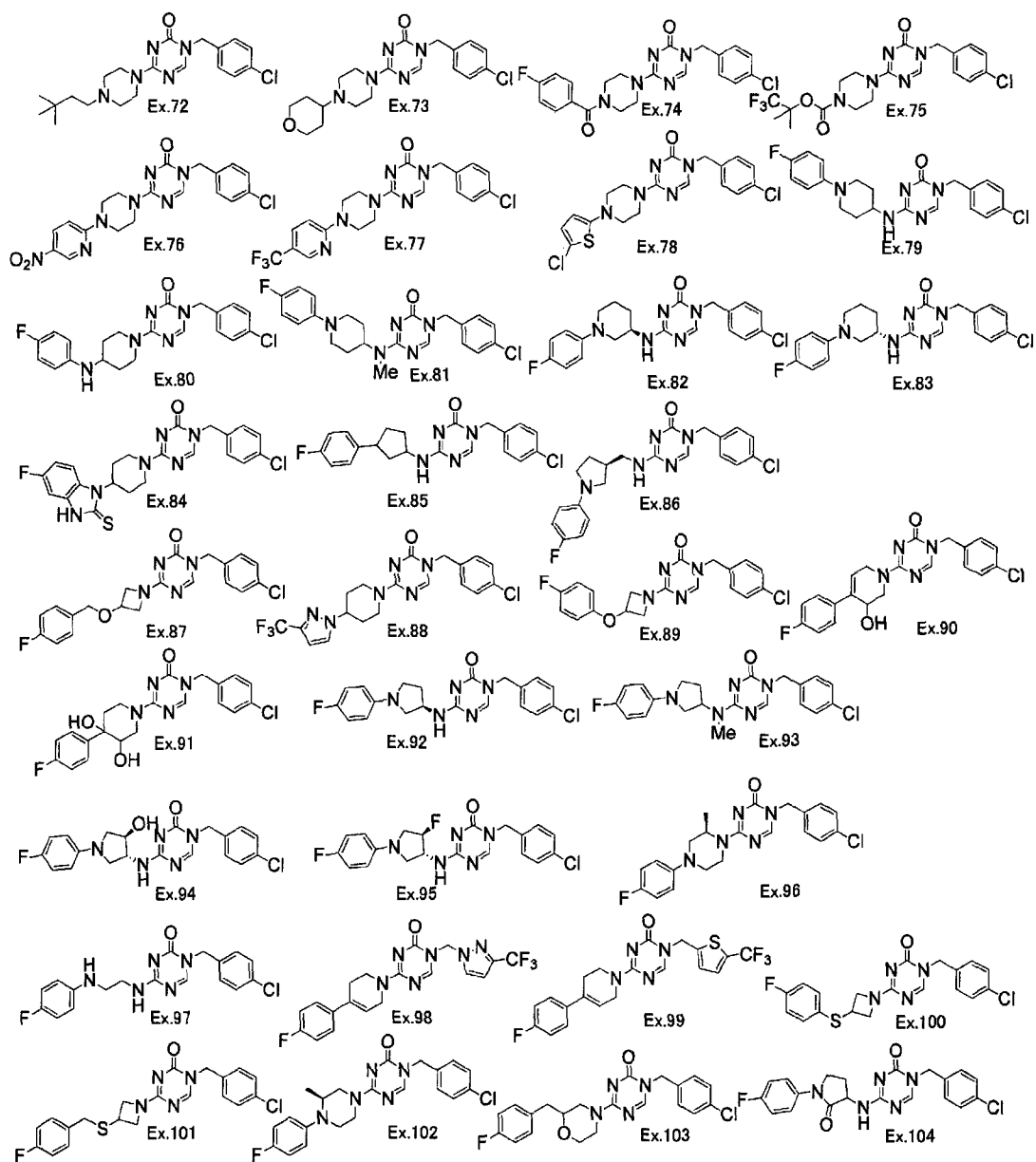
[化65]



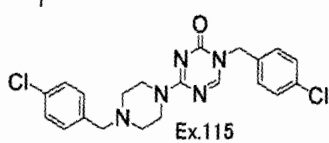
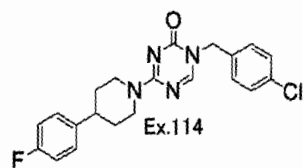
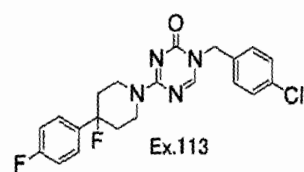
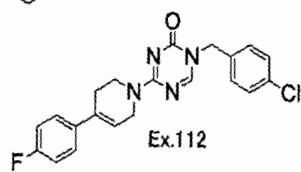
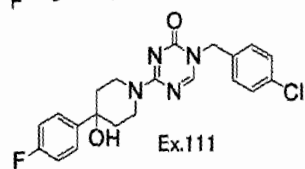
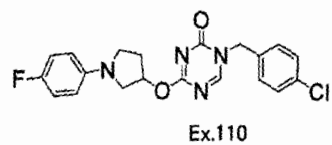
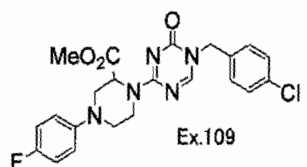
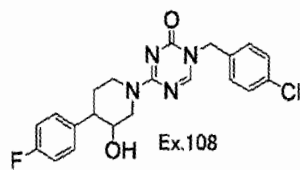
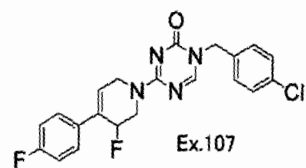
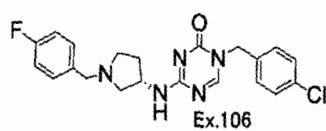
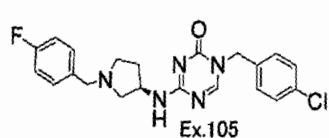
[化66]



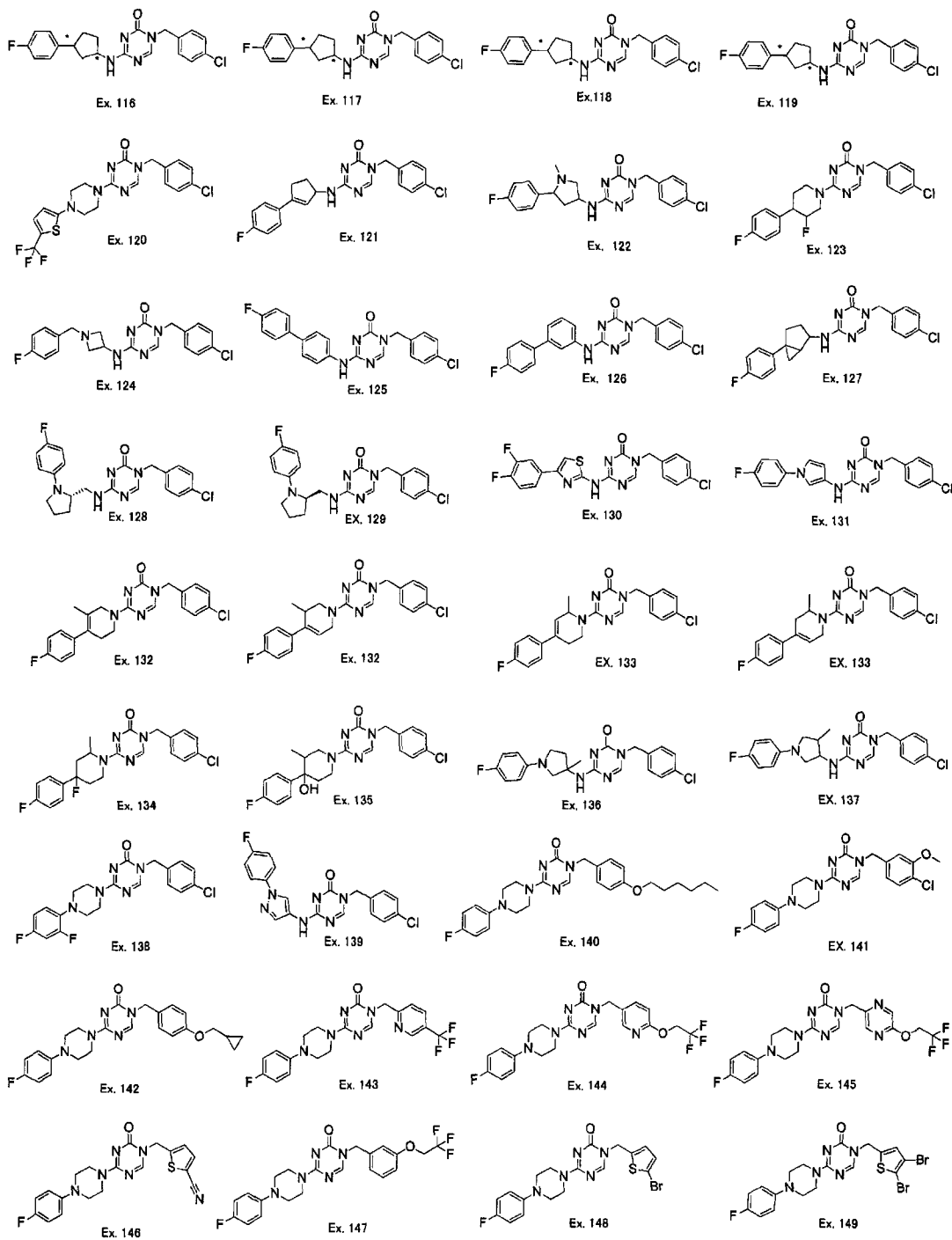
[化67]



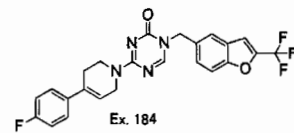
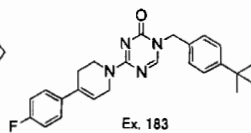
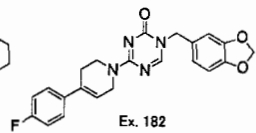
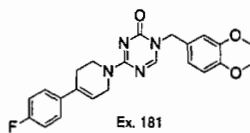
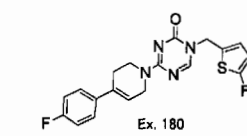
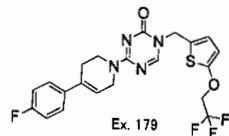
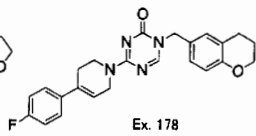
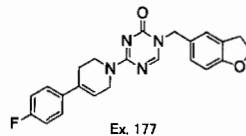
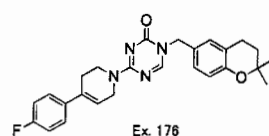
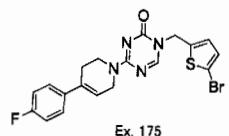
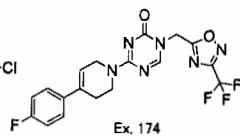
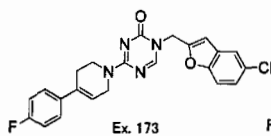
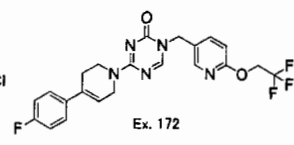
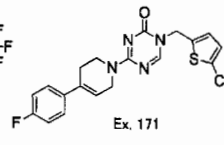
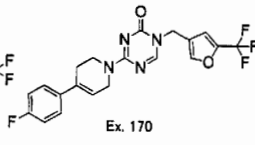
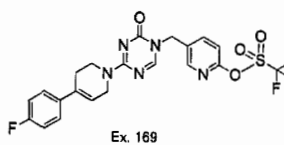
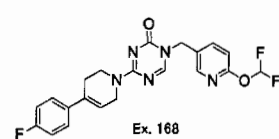
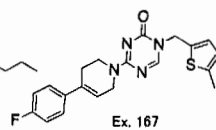
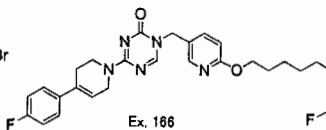
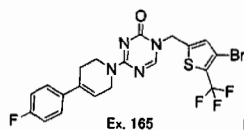
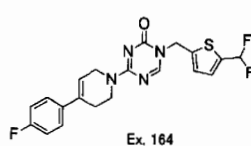
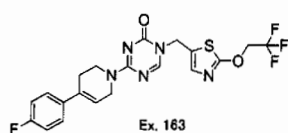
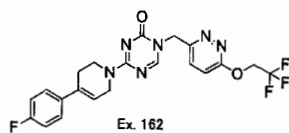
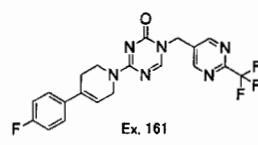
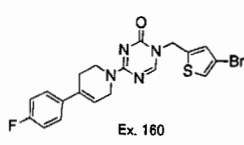
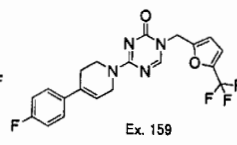
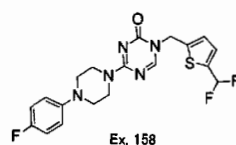
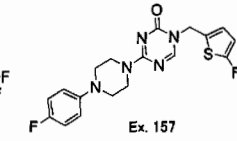
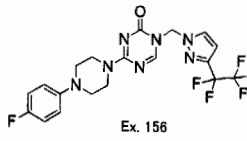
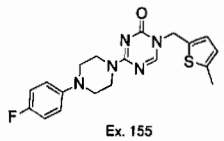
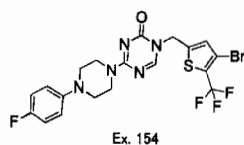
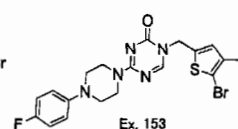
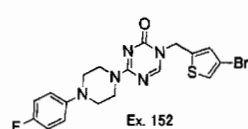
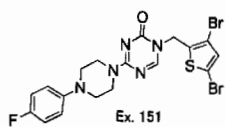
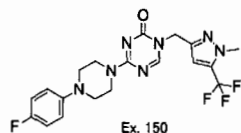
[化68]



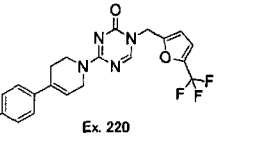
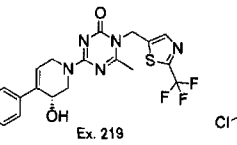
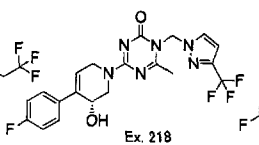
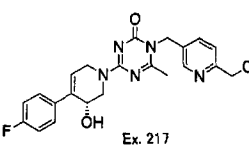
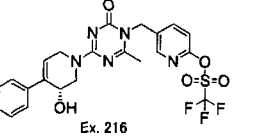
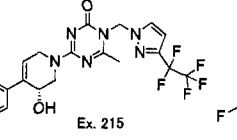
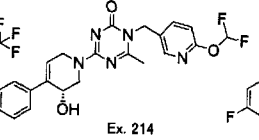
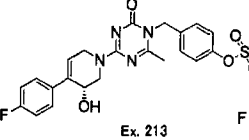
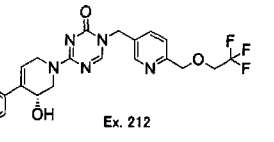
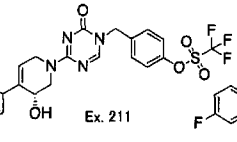
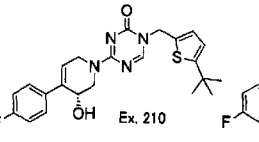
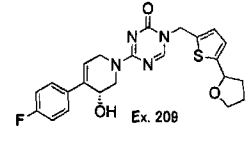
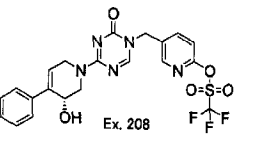
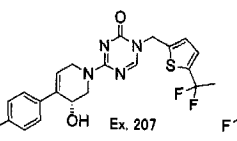
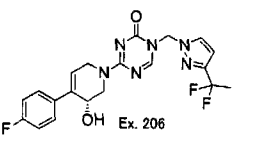
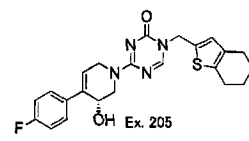
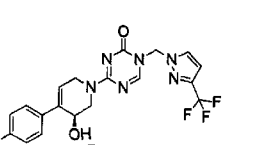
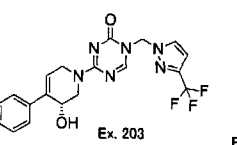
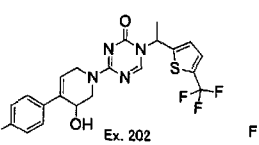
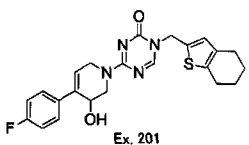
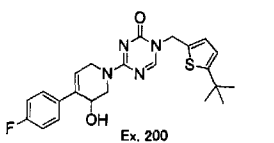
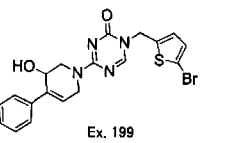
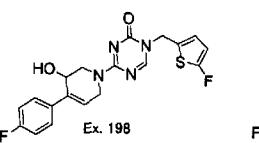
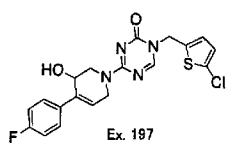
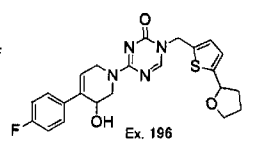
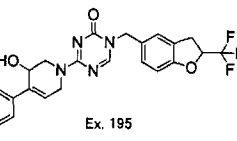
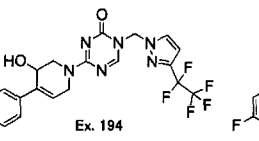
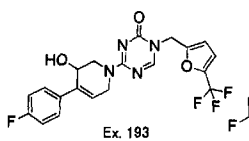
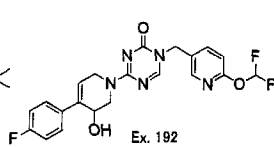
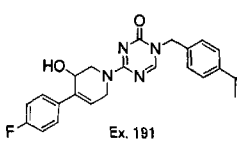
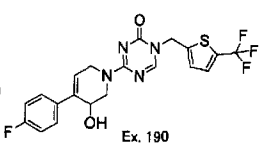
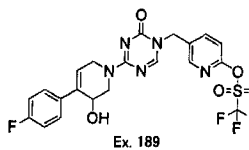
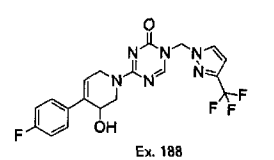
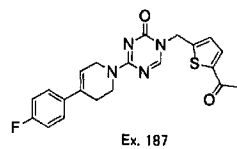
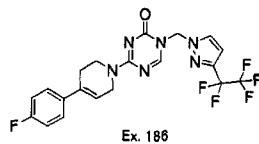
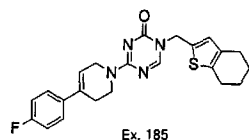
[化69]



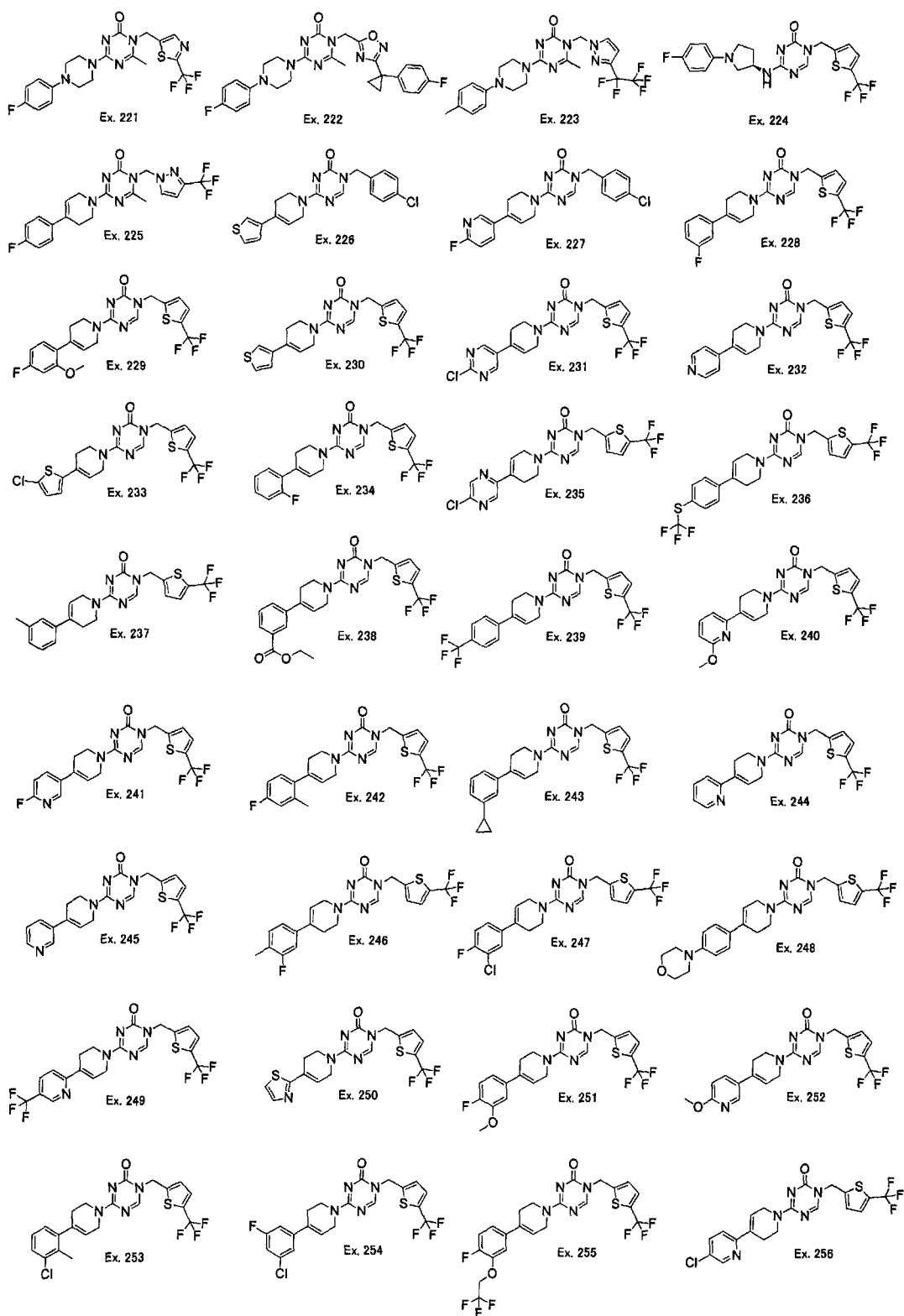
[化70]



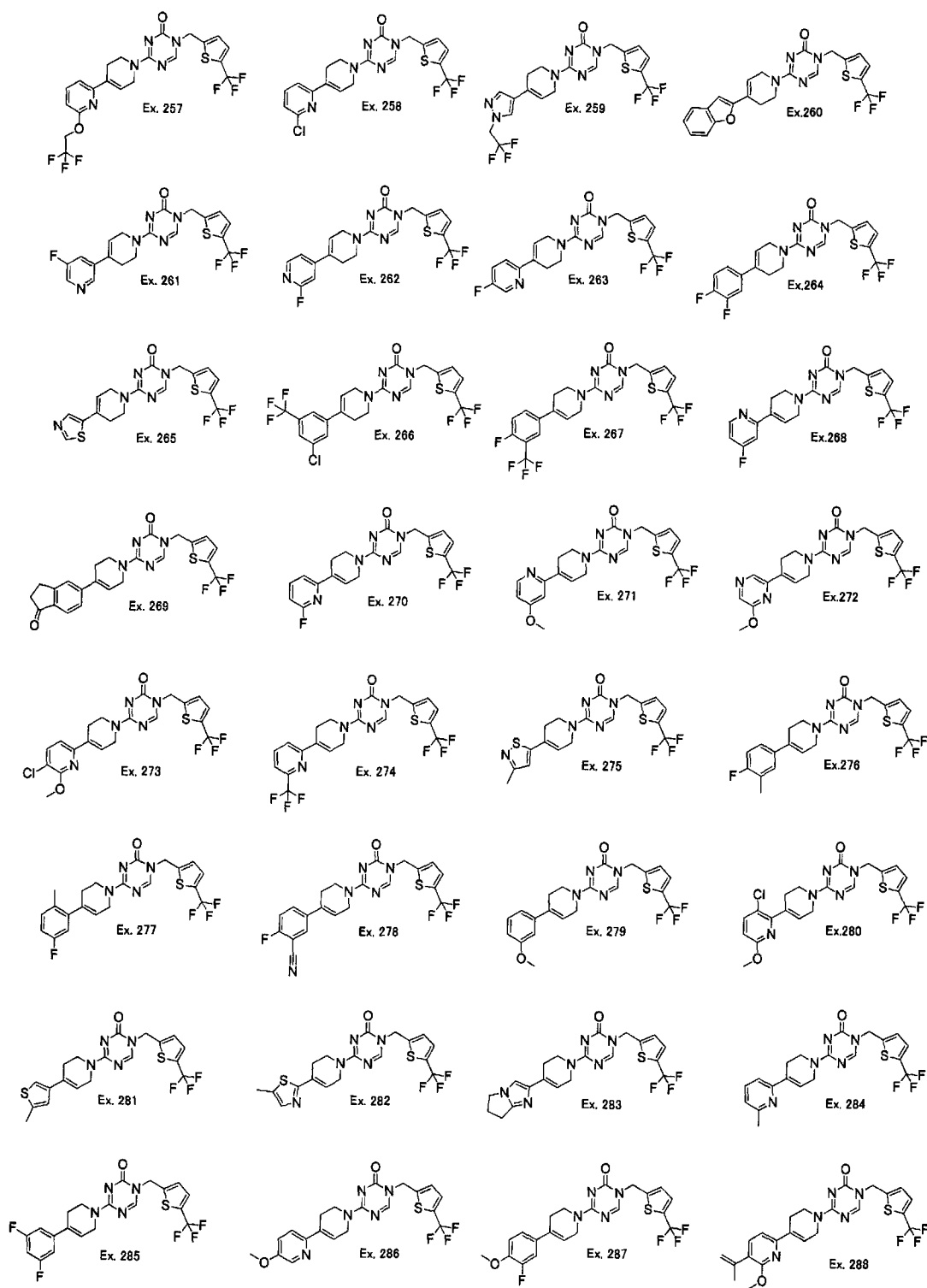
[化71]



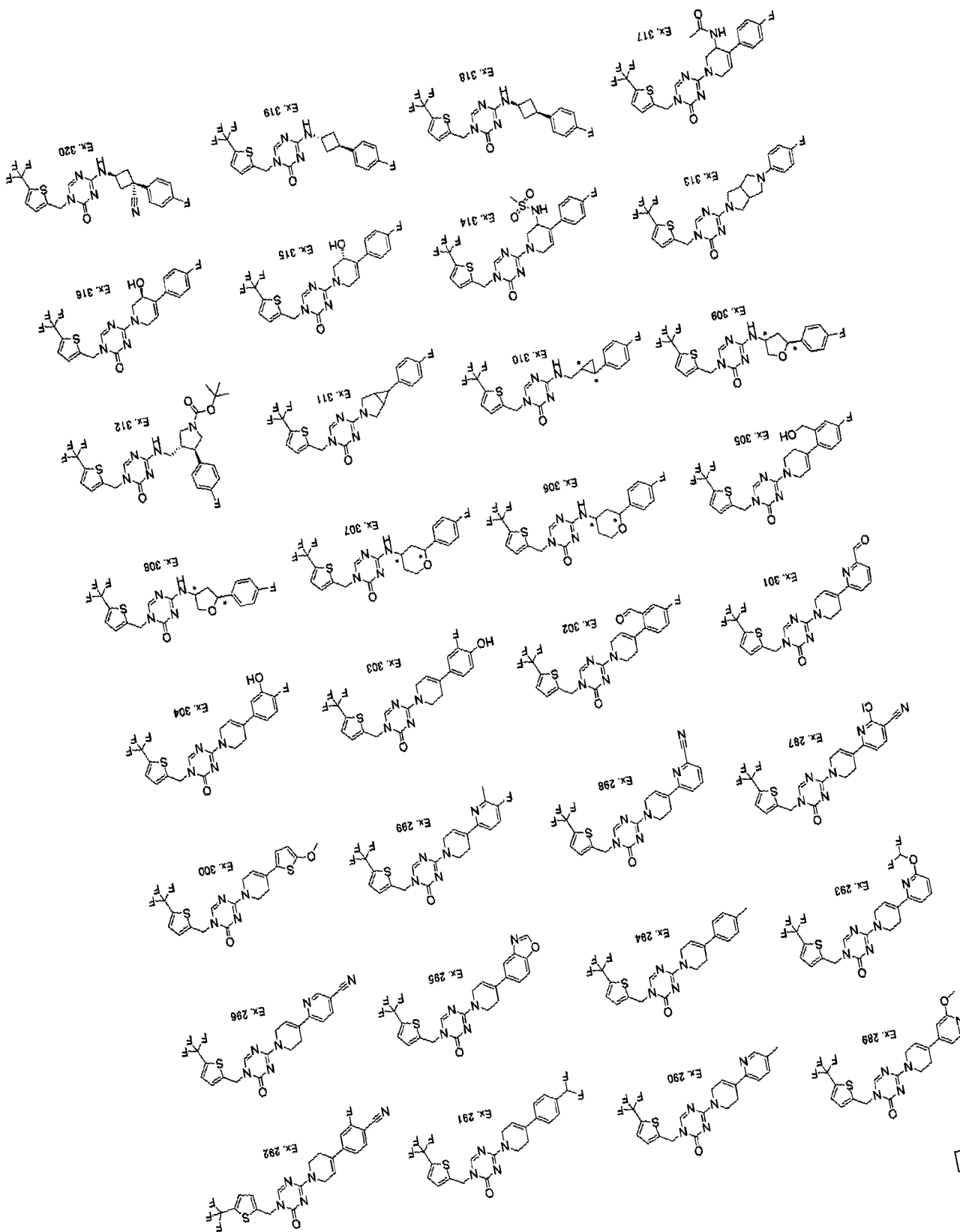
[1772]



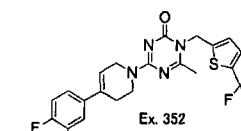
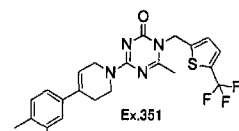
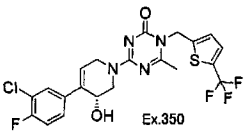
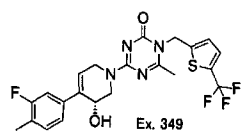
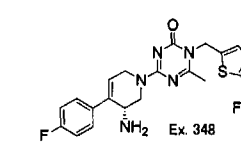
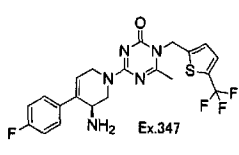
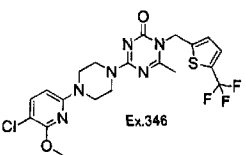
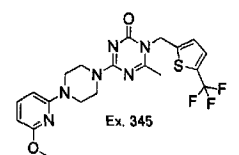
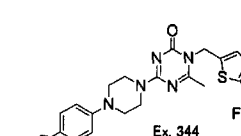
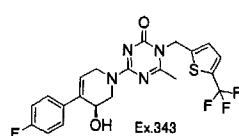
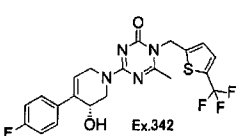
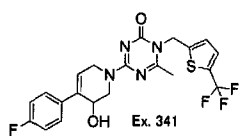
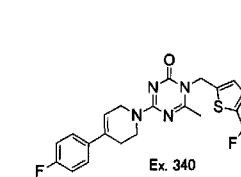
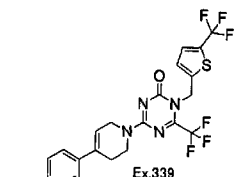
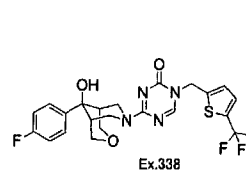
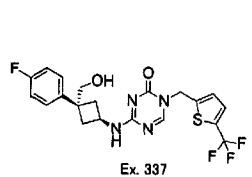
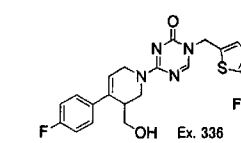
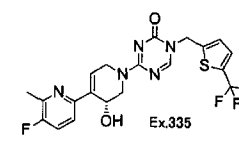
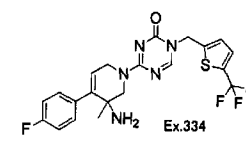
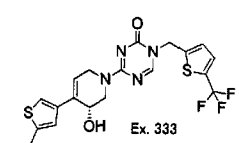
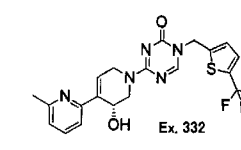
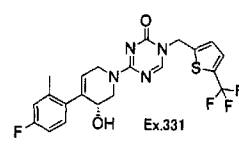
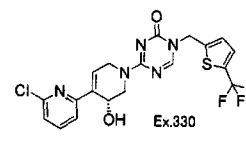
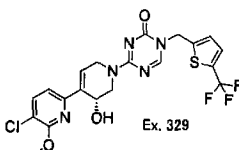
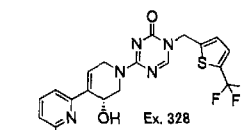
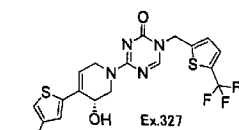
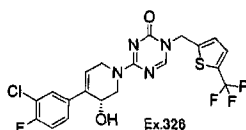
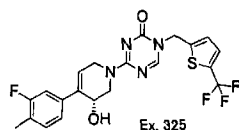
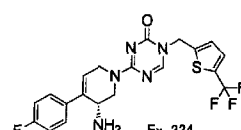
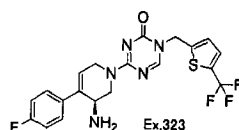
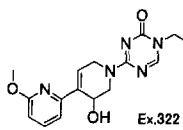
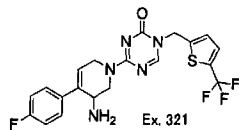
[化73]



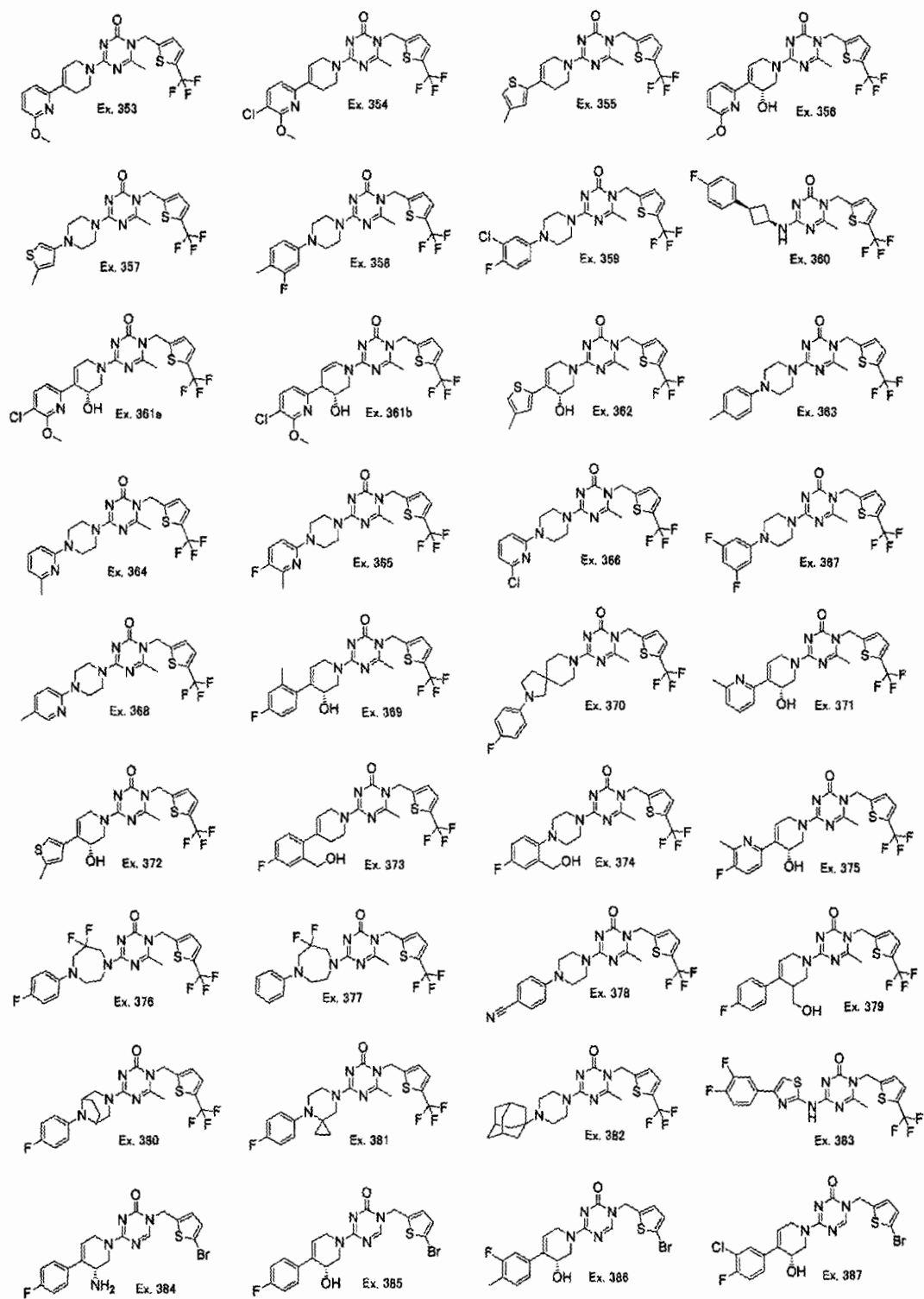
[474]



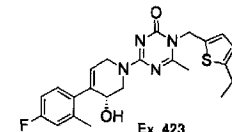
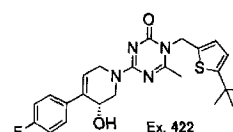
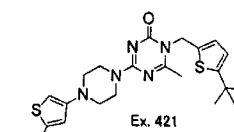
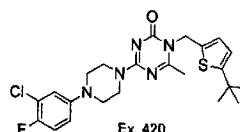
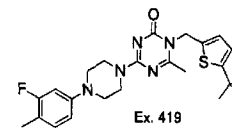
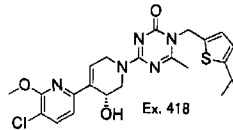
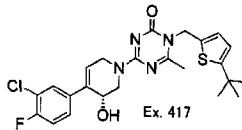
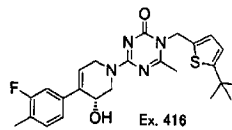
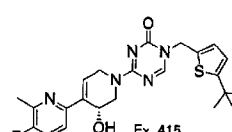
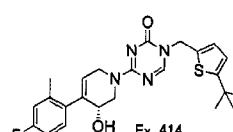
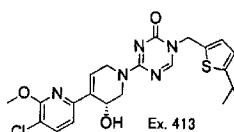
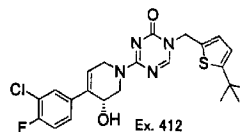
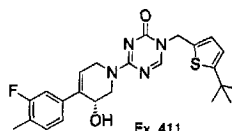
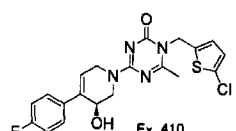
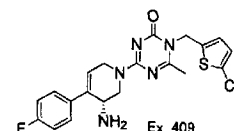
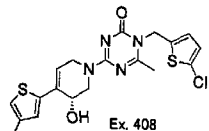
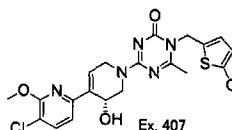
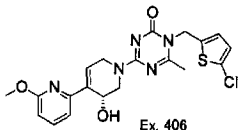
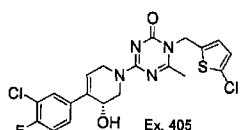
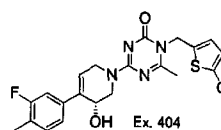
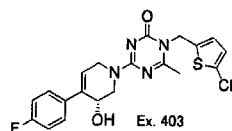
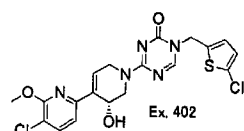
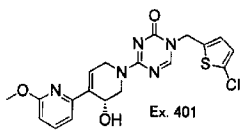
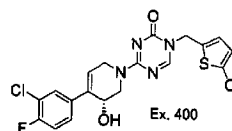
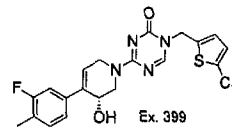
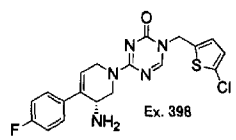
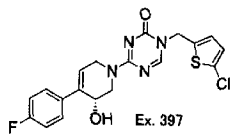
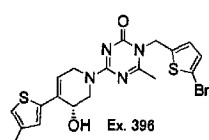
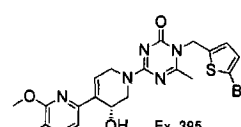
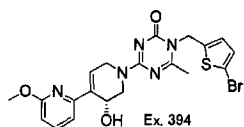
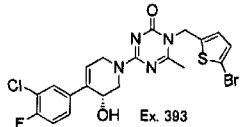
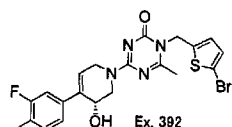
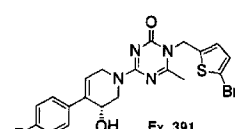
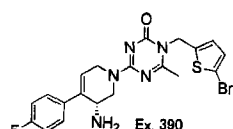
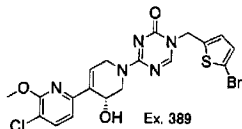
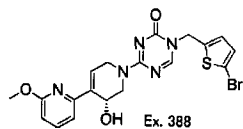
[化75]



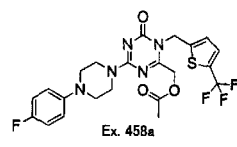
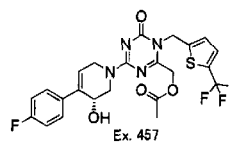
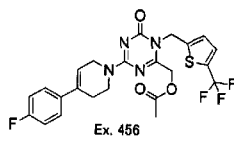
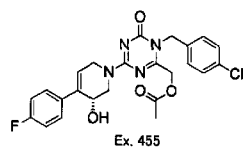
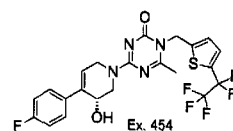
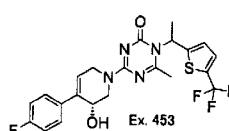
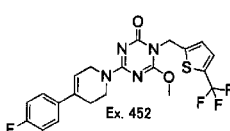
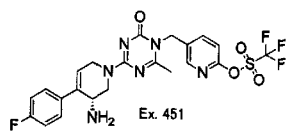
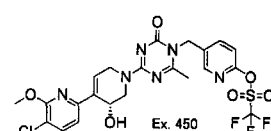
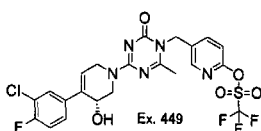
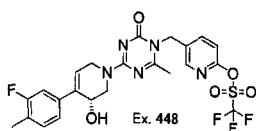
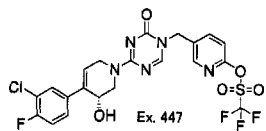
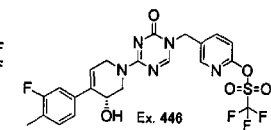
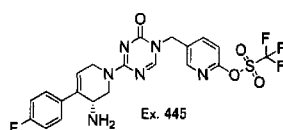
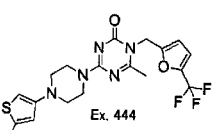
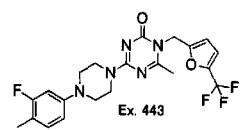
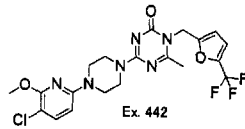
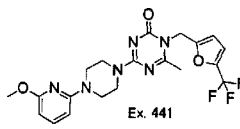
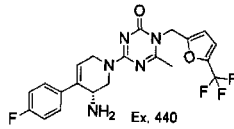
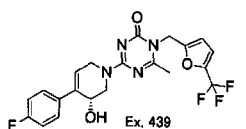
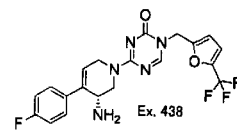
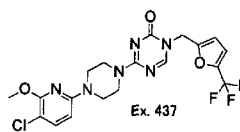
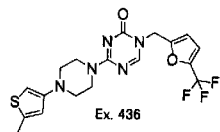
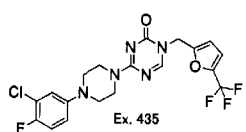
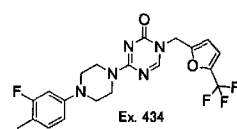
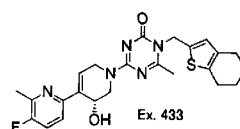
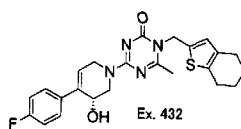
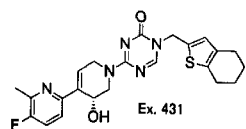
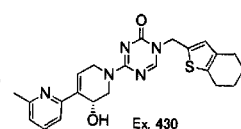
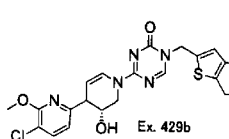
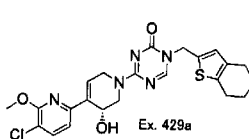
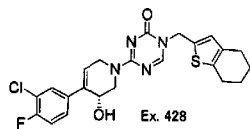
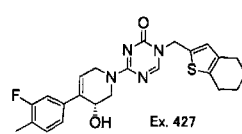
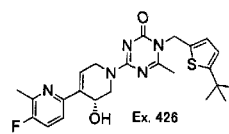
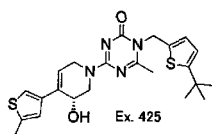
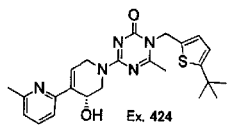
[化76]



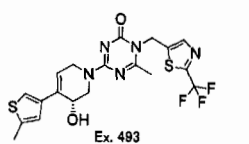
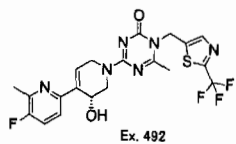
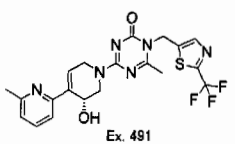
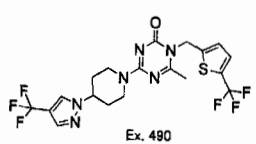
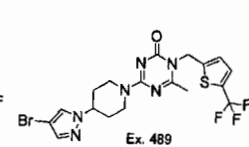
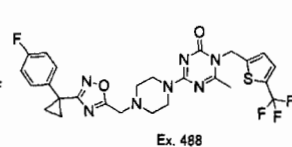
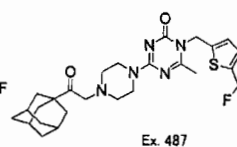
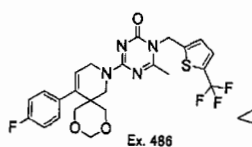
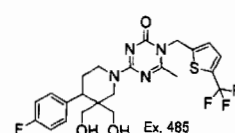
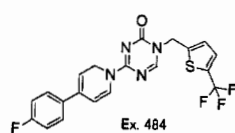
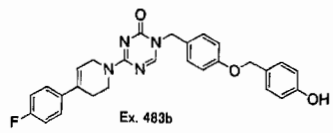
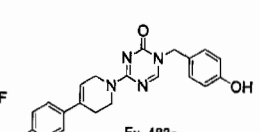
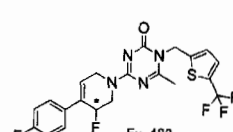
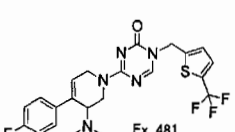
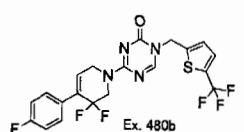
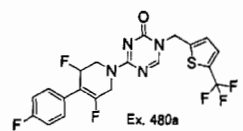
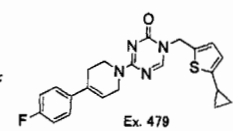
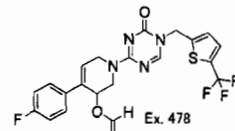
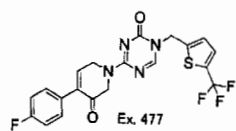
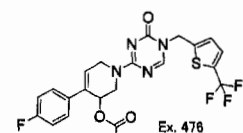
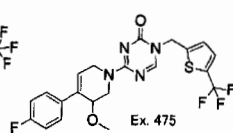
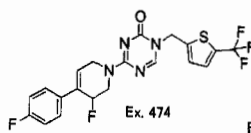
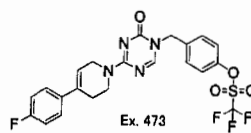
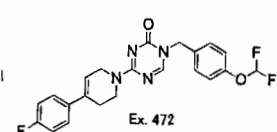
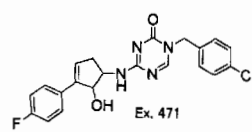
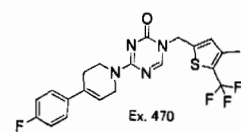
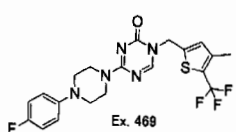
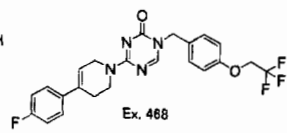
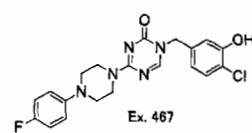
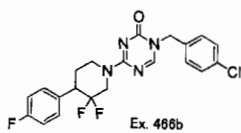
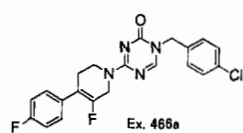
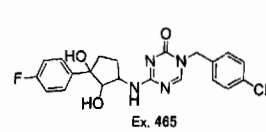
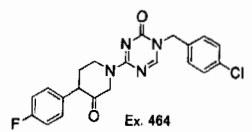
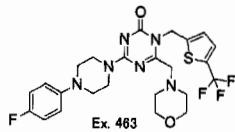
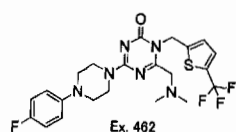
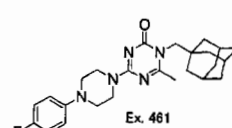
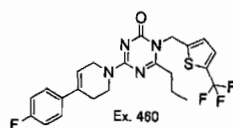
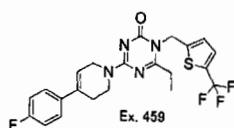
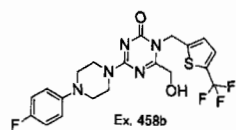
[化77]



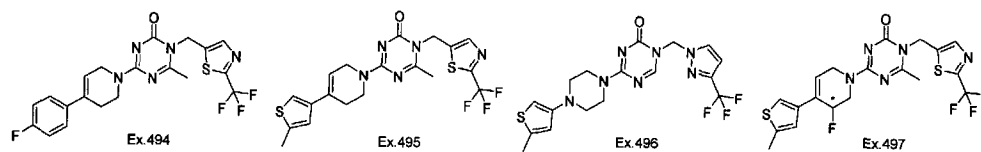
[化78]



[化79]



[化80]



【表 3】

[表3]

Rf	Data
1	Morphology: colorless solid, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.18 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 6.96-7.04 (m, 4H).
2	Morphology: colorless solid
3	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 2.97 min LC/MS(ESI^+) m/z; 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$
5	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.56 min LC/MS(ESI^+) m/z; 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.44 min LC/MS(ESI^+) m/z; 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$
7	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.06 min LC/MS(ESI^+) m/z; 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$ LC/MS(ESI^-) m/z; 280 $[\text{M}-\text{H}]^-$
8	Morphology: colorless solid $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (s, 9H), 3.43-3.50 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.92 (s, 1H). LC/MS: cond. 1 RT 4.19 min LC/MS(ESI^+) m/z; 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$
9	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.31 min LC/MS(ESI^+) m/z; 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$
10	Morphology: white solid $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.90 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 8.56 (s, 1H), 11.6 (s, 1H). LC/MS: cond. 2 RT 1.61 min LC/MS(ESI^+) m/z; 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$
11	LC/MS: cond. 2 RT 1.97 min LC/MS(ESI^+) m/z; 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$
12	Morphology: brown amorphous LC/MS: cond. 1 RT 4.39 min LC/MS(ESI^+) m/z; 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.32 min LC/MS(ESI^+) m/z; 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$
14	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 2.74 min LC/MS(ESI^+) m/z; 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H), 6.05 (s, 2H), 6.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H).
16	Morphology: colorless solid $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 3.43-3.50 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 4H), 6.01 (s, 2H), 6.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.30 (s, 1H). LC/MS: cond. 1 RT 4.14 min LC/MS(ESI^+) m/z; 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$
17	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 1 RT 0.35 min LC/MS(ESI^+) m/z; 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$
18	Morphology: white solid LC/MS: cond. 1 RT 2.60 min LC/MS(ESI^+) m/z; 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$
19	Morphology: white solid $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.16 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 4H). LC/MS: cond. 1 RT 4.00 min LC/MS(ESI^+) m/z; 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$
20	Morphology: pale yellow solid
21	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.40 min LC/MS(ESI^+) m/z; 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22a	Morphology: colorless amorphous
22b	Morphology: colorless amorphous

[表4]

Rf	Data
23	Morphology: pale brown solid LC/MS: cond. 1 RT 3.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺
24	Morphology: pale brown solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.39-1.57 (m, 2H), 2.00 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.44-2.54 (m, 4H), 2.72 (dt, J = 10.5, 2.0 Hz, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 6.84-6.98 (m, 4H). LC/MS: cond. 1 RT 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 209 [M+H] ⁺
25	Morphology: pale yellow solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (s, 9H), 1.61-1.90 (m, 4H), 2.84-3.10 (m, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 4.92 (br. s, 1H), 6.83-7.00 (m, 4H). LC/MS: cond. 1 RT 4.15 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺
26	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.55-2.05 (m, 4H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.22-3.58 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 8.49 (br. s, 3H). LC/MS: cond. 1 RT 0.57 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
27	Morphology: pale yellow solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (s, 9H), 1.61-1.90 (m, 4H), 2.84-3.10 (m, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 4.92 (br. s, 1H), 6.83-7.00 (m, 4H).
28	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
29	Morphology: orange solid LC/MS: cond. 1 RT 4.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 281 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 325 [M+HCO ₂] ⁻
30	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 0.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 181 [M+H] ⁺
31	Morphology: pale orange solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.45 (s, 9H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 3.21-3.55 (m, 3H), 4.35 (br. s, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.9 Hz, 2H).
32	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 0.47 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 181 [M+H] ⁺
33	Morphology: colorless oil ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48 (s, 9H), 1.84-2.04 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 20.1 Hz, 1H).
34	Morphology: colorless oil
36	Morphology: brown oil
37	Morphology: colorless oil
39	LC/MS: cond. 2 RT 2.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 312 [M+H] ⁺
40a	LC/MS: cond. 2 RT 0.60 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 212 [M+H] ⁺
40b	Morphology: brown solid ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.93-3.01 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.48-3.80 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 6.15 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 0.97 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 194 [M+H] ⁺
41	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 0.52 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 170 [M+H] ⁺

[表5]

Rf	Data
42	Morphology: brown oil LC/MS : cond. 1 RT 3.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 290 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 288 [M-H] ⁻
43	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 1 RT 3.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 210 [M+H] ⁺
44	Morphology: colorless oil LC/MS : cond. 1 RT 0.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
45	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 1 RT 0.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
46	Morphology: brown oil LC/MS : cond. 2 RT 1.85 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 182 [M+H] ⁺
47	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 2 RT 0.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
48	Morphology: black oil
49	Morphology: pink solid LC/MS : cond. 1 RT 1.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
50	Morphology: yellow oil LC/MS : cond. 2 RT 0.86 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
51	Morphology: brown oil
52	Morphology: yellow oil LC/MS : cond. 1 RT 4.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 321 [M+H] ⁺
53	LC/MS : cond. 1 RT 3.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 223 [M+H] ⁺
54	Morphology: orange oil LC/MS : cond. 1 RT 4.21 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 335 [M+H] ⁺
55	LC/MS : cond. 2 RT 1.85 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 183 [M-H] ⁻
56	Morphology: brown oil LC/MS : cond. 2 RT 2.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 261 [M+H] ⁺
57	Morphology: colorless solid
58	Morphology: red oil LC/MS : cond. 1 RT 3.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 286 [M+H] ⁺
59	Morphology: brown solid LC/MS : cond. 1 RT 3.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 173 [M+H] ⁺
60	Morphology: pale yellow oil LC/MS : cond. 1 RT 4.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z 338 [M+H] ⁺
61	Morphology: brown solid LC/MS : cond. 1 RT 3.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 187 [M+H] ⁺
62	Morphology: brown oil LC/MS : cond. 1 RT 4.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺
63	Morphology: yellow oil LC/MS : cond. 1 RT 3.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 212 [M+H] ⁺
64	Morphology: yellow oil LC/MS : cond. 1 RT 4.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 284 [M+H] ⁺
65	Morphology: pale yellow solid LC/MS : cond. 1 RT 0.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 184 [M+H] ⁺
66	Morphology: yellow oil LC/MS : cond. 1 RT 4.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 298 [M+H] ⁺

[表6]

Rf	Data
67	Morphology: pale yellow oil LC/MS : cond. 1 RT 0.47 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 198 [M+H] ⁺
68	Morphology: yellow oil
69	Morphology: white solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H).
70	Morphology: pale yellow oil
71	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 1 RT 3.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺
72	Morphology: brown oil LC/MS : cond. 2 RT 1.71 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 283 [M+H] ⁺
73	Morphology: brown amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 6.5 Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H) 3.59 (dd, J = 7.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.45-4.54 (m, 1H), 6.40-6.49 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.41 (m, 10H). LC/MS : cond. 2 RT 2.41 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 377 [M+H] ⁺
74	Morphology: brown oil ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.03 (dd, J = 4.7 Hz, 9.5 Hz, 1H) 3.20 (dd, J = 4.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 2H), 4.10-4.17 (m, 1H), 6.43-6.48 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.9 Hz, 2H). LC/MS : cond. 2 RT 1.13 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 197 [M+H] ⁺
75	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 1 RT 5.08 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 385 [M+H] ⁺
76	Morphology: pale yellow amorphous
77	Morphology: colorless amorphous LC/MS : cond. 2 RT 3.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 379 [M+H] ⁺
78	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 2 RT 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 199 [M+H] ⁺
79	Morphology: yellow solid LC/MS : cond. 1 RT 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 281 [M+H] ⁺
80	Morphology: pale yellow solid LC/MS : cond. 1 RT 4.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺
81	Morphology: brown oil LC/MS : cond. 2 RT 1.21 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
82	Morphology: pale brown solid LC/MS : cond. 1 RT 3.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺
83	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 1 RT 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
84	Morphology: colorless solid LC/MS : cond. 1 RT 4.70 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 346 [M+H] ⁺

[表7]

Rf	Data
85	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.59 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 328 [M+H] ⁺
86	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 1 RT 3.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁺
87	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.24 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺
88	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 0.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 364 [M+H] ⁺
89	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 1 RT 3.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
90	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
91 a	Morphology: colorless amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76-2.10 (m, 4H), 3.30-3.52 (m, 2H), 4.72-4.90 (m, 2H), 5.97 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.29 (s, 1H). LC/MS: cond. 2 RT 1.78 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
91 b	Morphology: colorless amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.70-2.10 (m, 4H), 3.30-3.60 (m, 2H), 4.70-4.90 (m, 2H), 5.48 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10-7.50 (m, 5H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.28 (s, 1H) LC/MS: cond. 2 RT 1.66 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺
92 a	Morphology: colorless solid
92 b	Morphology: colorless solid

[表8]

Rf	Data
93	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.90 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 258 [M+H] ⁺
94	Morphology: brown oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 4.61 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H).
95	Morphology: yellow solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.30 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.21 – 8.24 (m, 1H), 10.09 (s, 1H).
96	Morphology: pale yellow solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 – 2.20 (brs, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42 – 7.48 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).
97	Morphology: pale yellow oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 4.70 (s, 2H), 7.13 – 7.20 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
98	Morphology: colorless solid
99	Morphology: yellow oil
100	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.75–1.96 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 4.69 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H).
101	Morphology: brown oil
102	Morphology: black oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.01 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H).
103	Morphology: brown oil
104	Morphology: yellow oil
105	Morphology: brown oil
106	Morphology: brown oil
107	Morphology: colorless oil
108	Morphology: colorless solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H).
109	Morphology: brown oil
110	Morphology: brown oil LC/MS: cond. 2 RT 1.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 209 [M+H] ⁺
111	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.20 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 227 [M+H] ⁺
112	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 242 [M+H] ⁺
113	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 1 RT 2.95 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 214 [M+H] ⁺
114	Morphology: yellow oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 4.67 (s, 2H), 4.80 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H).
115	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.00 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 250 [M+H] ⁺
116	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 0.85 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 222 [M+H] ⁺
117	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.03 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 240 [M+H] ⁺
118	Morphology: yellow oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.03 (t, J = 18.5 Hz, 3H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H).
119	Morphology: yellow oil

[表9]

Rf	Data
120	Morphology: brown oil
121	Morphology: brown oil
122	Morphology: pale brown oil
123	Morphology: pale brown oil
124	Morphology: colorless oil
125	Morphology: pale yellow oil
126	Morphology: pale yellow oil
127	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.59(s, 2H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.47-7.50(m, 2H).
128	Morphology: colorless liquid LC/MS: cond. 2 RT 3.02 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 320 [M+H] ⁺
129	Morphology: white amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48(s, 9H), 1.82(brs, 2H), 2.79(brs, 1H), 2.94-3.14(m, 2H), 3.89-4.19(m, 3H), 7.06(m, 2H), 7.45(m, 2H). LC/MS: cond. 1 RT 3.77 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 356[M+HCO ₂] ⁻
130	Morphology: colorless amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.96(s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.84-1.89(m, 2H), 2.27(brs, 1H), 3.05-3.23(m, 2H), 3.98(brs, 1H), 4.14(brs, 1H), 5.24(brs, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.36-7.43(m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 2.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 413 [M+NH ₄] ⁺
131	Morphology: colorless oil ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.08(s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.31(brs, 1H), 3.81(brs, 1H), 4.19(brs, 1H), 4.50(brs, 1H), 5.75(s, 1H), 6.23(brs, 1H), 7.00(t, 2H), 7.28(t, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 3.06 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 278 [M+H-Boc] ⁺
132	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.05 (s, 9H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.32 (dd, J = 4.2, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 1.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 278 [M+H] ⁺
133	Morphology: pale yellow amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.24 (dd, J = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.40(s, 1H), 6.16 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 0.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 194 [M+H] ⁺
134	Morphology: white amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48(s, 9H), 1.82(brs, 2H), 2.79(brs, 1H), 2.94-3.14(m, 2H), 3.89-4.19(m, 3H), 7.06(t, 2H), 7.45(t, 2H). LC/MS: cond. 1 RT 3.77 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 356[M+HCO ₂] ⁻
135	Morphology: colorless amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.96(s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.84-1.89(m, 2H), 2.27(brs, 1H), 3.05-3.23(m, 2H), 3.98(brs, 1H), 4.14(brs, 1H), 5.24(brs, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.36-7.43(m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 2.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 413 [M+NH ₄] ⁺
136	Morphology: colorless amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.08(s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.31(brs, 1H), 3.81(brs, 1H), 4.19(brs, 1H), 4.50(brs, 1H), 5.75(s, 1H), 6.23(br, 1H), 7.00(t, 2H), 7.28(t, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 3.06 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 278 [M+H-Boc] ⁺
137	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.05 (s, 9H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.32 (dd, J = 4.2, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 1.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 278 [M+H] ⁺
138	Morphology: pale yellow amorphous ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.24 (dd, J = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.40(s, 1H), 6.16 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H). LC/MS: cond. 2 RT 0.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 194 [M+H] ⁺

[表10]

RF	Data
139	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 3.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
140	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 359 [M+H] ⁺
141	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.90 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 443 [M+H] ⁺
142	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 3.18 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺
143	Morphology: pale red oil
144	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 241 [M+H] ⁺
145	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 293 [M+H] ⁺
146	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 327 [M+H] ⁺
147	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺
148	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 3.03 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 393 [M+H] ⁺
149	Morphology: pale yellow oil
150	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 0.81 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 209 [M+H] ⁺
151	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.11 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 329 [M+H] ⁺
152	Morphology: colorless amorphous
153	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 3.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 395 [M+H] ⁺
154	Morphology: orange oil LC/MS: cond. 2 RT 1.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺
155	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 0.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 211 [M+H] ⁺
156	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 393 [M+H] ⁺
157	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 375 [M+H] ⁺
158	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 275 [M+H] ⁺
159	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 0.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 191 [M+H] ⁺
160	Morphology: colorless oil
161	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 326 [M+H] ⁺
162	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 1 RT 4.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 310 [M+H-Boc] ⁺
163	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 5.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 392 [M+H] ⁺
164	Morphology: pale yellow oil
165	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.29(s, 3H), 3.03-3.16(m, 2H), 3.46(s, 2H), 4.12(s, 1H), 5.72(s, 2H), 6.83-6.89(m, 2H), 7.11(m, 1H).

[表11]

Rf	Data
166	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 291 [M+H] ⁺
167	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.07 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
168	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 409 [M+H] ⁻
169	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 3.02 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 391 [M+H] ⁻
171	Morphology: brown oil LC/MS: cond. 2 RT 0.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 207 [M+H] ⁺
172	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.55(s, 9H), 1.57(s, 3H), 2.48(brs, 2H), 3.62(t, J = 5, 79 Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 6.02(brs, 1H), 6.98-7.17(m, 3H).
173	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 326 [M+H] ⁺
174	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.87 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 310 [M+H-Boc] ⁺
175	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 3.19 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 292 [M+H-Boc] ⁺
176	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 292 [M+H] ⁺
177	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 208 [M+H] ⁺
178	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49(s, 9H), 2.47(brs, 2H), 3.63(t, J = 5, 76 Hz, 2H), 4.06(brs, 2H), 6.00 (brs, 1H), 7.09(t, J = 8.64 Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.39(d, 1H)
179	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 246 [M+H-Boc] ⁺
180	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.89 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 330 [M+H-Boc] ⁺
181	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 3.21 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 312 [M+H-Boc] ⁺
182	Morphology: pale brown oil LC/MS: cond. 2 RT 2.03 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 312 [M+H] ⁺
183	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 228 [M+H] ⁺
184	Morphology: colorless oil
185	Morphology: pale brown oil LC/MS: cond. 1 RT 3.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
186	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 409 [M+H] ⁺
187	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 4.87 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 391 [M+H] ⁺
188	Morphology: brown oil
189	Morphology: brown oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.99-3.31(m, 2H), 3.51-3.63(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.55(brs, 1H), 6.61-6.66(m, 2H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57(t, J = 7.8 Hz, 1H)
190	Morphology: colorless oil
191	Morphology: colorless oil
192	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.81 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 380 [M+H] ⁺

[表12]

Rf	Data
193	Morphology: brown oil LC/MS: cond. 2 RT 1.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 280 [M+H] ⁺
194	Morphology: brown oil LC/MS: cond. 2 RT 1.05 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
195	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.91 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 280 [M+H] ⁺
196	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 314 [M+H] ⁺
197	Morphology: yellow oil
198	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 3.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 380 [M+H] ⁺
199	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.99 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 280 [M+H] ⁺
200	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
201	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
202	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 293 [M+H] ⁺
203	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 371 [M+H] ⁺
204	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 271 [M+H] ⁺
205	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.69 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 323 [M+H] ⁺
206	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 0.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 193 [M+H] ⁺
207	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 335 [M+H] ⁺
208	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.02 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 235 [M+H] ⁺
209	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
210	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 323 [M+H] ⁺
211	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 0.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 193 [M+H] ⁺
212	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
213	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 323 [M+H] ⁺
214	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 0.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 193 [M+H] ⁺
215	Morphology: black oil LC/MS: cond. 2 RT 1.13 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 210 [M+H] ⁺
216	Morphology: dark brown oil LC/MS: cond. 2 RT 0.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 209 [M+H] ⁺
217	LC/MS: cond. 2 RT 1.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
218	Morphology: black oil LC/MS: cond. 2 RT 1.13 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 210 [M+H] ⁺

[表13]

Rf	Data
219	Morphology: dark brown oil LC/MS: cond. 2 RT 0.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 209 [M+H] ⁺
220	LC/MS: cond. 2 RT 1.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
221	Morphology: pale brown oil
222	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 308 [M+H] ⁺
223	Morphology: pale brown solid
224	Morphology: pale brown solid
225	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 297 [M+H] ⁺
226	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 207 [M+H] ⁺
227	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.94-2.05(m, 1H), 2.11(s, 3H), 2.40(q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.0, 10.5 Hz, 1H), 4.34(q, J = 5.1 Hz, 1H), 5.03(q, J = 5.4 Hz, 1H), 5.37-5.40(m, 1H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.28-7.33(m, 2H).
228	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.90-1.97(m, 1H), 2.03(s, 3H), 2.68-2.77(m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 4.13(d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.84(t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33-5.36(m, 1H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.33-7.37(m, 2H).
229	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 312 [M+H] ⁺
230	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.56-1.66(m, 1H), 2.59-2.68(m, 1H), 3.70-3.79(m, 2H), 3.99-4.06(m, 1H), 4.88(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99-7.07(m, 2H), 7.31-7.38(m, 2H).
231	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 312 [M+H] ⁺
232	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.94-2.14(m, 2H), 3.59-3.68(m, 1H), 3.70-3.79(m, 1H), 4.20-4.28(m, 1H), 5.08-5.15(m, 1H), 6.99-7.07(m, 2H), 7.31-7.38(m, 2H).
233	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 326 [M+H] ⁺
234	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.41-1.48(m, 1H), 1.64-1.71(m, 1H), 1.86-2.02(m, 2H), 3.48(t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.84-3.90(m, 1H), 4.00-4.09(m, 1H), 4.82(dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 6.99-7.04(m, 2H), 7.29-7.35(m, 2H).
235	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 2.93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 238 [M+H] ⁺
236	Morphology: colorless solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.25-1.40(m, 1H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.20(brs, 1H), 3.59-3.68(m, 1H), 3.81(brs, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 4.33-4.36(m, 1H), 4.45(brs, 1H), 7.00-7.34(m, 2H), 7.25-7.31(m, 2H).
237	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 0.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
238	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 4.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 282 [M+H] ⁺
239	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 268 [M+H] ⁺
240	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 0.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 178 [M+H] ⁺
241	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 3.04 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 415 [M+H] ⁺

[表14]

Rf	Data
242	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺
243	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47(s, 9H), 2.27-2.38(m, 1H), 2.64-2.76(m, 1H), 2.75-2.81(m, 1H), 2.93-3.05(m, 1H), 3.12-3.19(m, 1H), 3.23-3.36(m, 1H), 3.75-3.88(m, 2H), 6.99-7.06(m, 2H), 7.18-7.23(m, 2H).
244	Morphology: brown oil LC/MS: cond. 2 RT 1.91 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 191 [M+H] ⁺
245	Morphology: brown solid LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 205 [M-H] ⁻
246	Morphology: brown oil
247	Morphology: pale yellow oil
248	Morphology: pale yellow solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 6.90-6.91 (m, 2H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.81-7.83(m, 1H).
249	Morphology: purple oil LC/MS: cond. 2 RT 1.13 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 177 [M+H] ⁺
250	Morphology: colorless solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.64-2.73(m, 2H), 3.04-3.12(m, 2H), 3.16-3.25(m, 1H), 3.73-3.83(m, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.40-7.47(m, 2H), 7.70-7.75(m, 2H), 7.82-7.87(m, 2H).
251	Morphology: colorless oil
252	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 296 [M+H] ⁺
253	Morphology: colorless oil
254	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 225 [M+H] ⁺
255	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 354 [M+H] ⁺
256	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 3.94 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 340 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 338 [M-H] ⁻
257	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 339 [M+H] ⁺
258	Morphology: colorless solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.08-3.17(m, 2H), 3.54-3.63(m, 2H), 5.21-5.33(m, 1H), 7.12-7.19(m, 2H), 7.69-7.79(m, 4H), 7.85-7.90(m, 2H).
259	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.21 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 191 [M+H] ⁺
260	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 331 [M+H] ⁺
261	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 313 [M+H] ⁺
262	Morphology: brown amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 231 [M+H] ⁺
263	Morphology: brown amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 213 [M+H] ⁺
264	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.81 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 307 [M+H] ⁺
265	Morphology: brown amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 207 [M+H] ⁺

[表15]

RF	Data
266	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 191 [M+H] ⁺
267	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 225 [M+H] ⁺
268	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 192 [M+H] ⁺
269	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 212 [M+H] ⁺
270	Morphology: brown oil LC/MS: cond. 2 RT 1.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 180 [M+H] ⁺
271	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 3.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 322 [M+H-Boc] ⁺
272	Morphology: colorless liquid LC/MS: cond. 2 RT 0.98 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 208 [M+H] ⁺
273	Morphology: pale brown oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40(s, 3H), 1.44(s, 9H), 3.13(brs, 1H), 3.73(s, 3H), 3.90(dd, J = 18.9, 3.3 Hz, 1H), 4.26-4.32(m, 2H), 5.87(s, 1H)
274	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 350 [M+H] ⁺
275	Morphology: colorless oil 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20(s, 3H), 1.46(s, 9H), 3.13(d, J = 12 Hz, 1H), 3.90(dd, J = 19.2, 2.7 Hz, 1H), 4.23-4.37(m, 2H), 5.80(s, 1H), 6.88-6.98(m, 2H), 7.18-7.25(m, 2H)
276	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 365 [M+H] ⁺
277	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 265 [M+H] ⁺
278	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 0.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 207 [M+H] ⁺
279	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 310 [M+H] ⁺
280	LC/MS: cond. 2 RT 1.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 192 [M+H] ⁺
281	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.85, 2.97 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 312 [M+H] ⁺
282	Morphology: colorless oil
283	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 310 [M+H] ⁺
284	LC/MS: cond. 2 RT 1.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 192 [M+H] ⁺
285	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.04, 1.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 210 [M+H] ⁺
286	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 183 [M+H] ⁺
287	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 228 [M+H] ⁺
288	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
289	Morphology: colorless solid 1H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 2.49 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.26 (brs, 2H) LC/MS: cond. 2 RT 0.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 185 [M+H] ⁺

[表16]

RF	Data
290	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 298 [M+H] ⁺
291	Morphology: colorless solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.43 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LC/MS: cond. 1 RT 3.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 308 [M+H] ⁺
292	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 3.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 322 [M+H] ⁺
293	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 336 [M+H] ⁺
294	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 350 [M+H] ⁺
295	Morphology: colorless solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.37(s, 3H), 4.47(d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.68(brs, 1H), 6.73(d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.88(d, J = 3.7 Hz, 1H).
296	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 318 [M+H] ⁺
297	Morphology: pale yellow solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.51(s, 3H), 2.55(s, 3H), 5.20(s, 2H), 6.87(d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.92(d, J = 3.7 Hz, 1H).
298	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 264 [M+H] ⁺
299	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.97 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 274 [M+H] ⁺
300	Morphology: pale yellow solid 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.51(s, 3H), 2.55(s, 3H), 5.19(s, 2H), 6.78(d, J=3.7 Hz, 1H), 6.89(d, J = 3.3 Hz, 1H).
301	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 282 [M+H] ⁺
302	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.04 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 306 [M+H] ⁺
303	Morphology: colorless solid
304	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 3.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 286 [M+H] ⁺
305	Morphology: yellow solid
306	Morphology: colorless solid
307	Morphology: colorless solid
308	Morphology: colorless amorphous
309	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 373 [M+H] ⁺
310	Morphology: colorless oil
311	Morphology: colorless solid
312	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 1.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 312 [M+H] ⁺
313	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.28 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 336 [M+H] ⁺
314	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 264 [M+H] ⁺
315	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 278 [M+H] ⁺
316	Morphology: colorless oil

[表17]

Rf	Data
317	Morphology: pale brown oil
318	Morphology: pale brown oil
319	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.11 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 348 [M+H] ⁺
320	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 372 [M+H] ⁺
321	LC/MS: cond. 2 RT 1.97 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 284 [M+H] ⁺
322	LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁺
323	LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 308 [M+H] ⁺
324	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 282 [M+H] ⁺
325	Morphology: orange solid LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 306 [M+H] ⁺
326	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 1.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 258 [M+H] ⁺
327	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 358 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 356 [M-H] ⁻
328	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 340 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 338 [M-H] ⁻
329	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 398 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 396 [M-H] ⁻
330	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 380 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 378 [M-H] ⁻
331	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.05 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺
332a	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 307 [M+H] ⁺
332b	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 1 RT 3.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 307 [M+H] ⁺
333a	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 2.95 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 289 [M+H] ⁺
333b	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 289 [M+H] ⁺
334	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.05 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 303 [M+H] ⁺
335	Morphology: white amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 307 [M+H] ⁺
336	Morphology: pale brown solid LC/MS: cond. 2 RT 1.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 289 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 287 [M-H] ⁻
337	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁺
338	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 276 [M+H] ⁺
339	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 286 [M+H] ⁺
340	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.71 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 290 [M+H] ⁺
341	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 291 [M+H] ⁺

[表18]

Rf	Data
342	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 1.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 273 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 271 [M-H] ⁻
343	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 287 [M+H] ⁺
344	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 323 [M+H] ⁺
345	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 1.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 305 [M+H] ⁺
346	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.64 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
347	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 429 [M+H] ⁺
348	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.89 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 375 [M+H] ⁺
349	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 1 RT 3.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
350	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 460 [M+H] ⁺
351	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 360 [M+H] ⁺
352	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 393 [M+H] ⁺
353	Morphology: brown amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
354	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁺
355	Morphology: yellow amorphous
356	Morphology: colorless liquid LC/MS: cond. 2 RT 2.17 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 348 [M+H] ⁺
357	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 480 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 478 [M-H] ⁻
358	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺
359	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 326 [M+H] ⁺
361	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 328 [M+H] ⁺
362	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 601 [M+H] ⁺
363	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 525 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 523 [M-H] ⁻
364	LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁺ Enantiomeric excess: 99% ee, ChiralPak IA(3um 4.6x150mm), 1.5mL/min, Hex/EtOH = 99/1(v/v), 40°C, 11.1min (Rf 364), 14.1min(Rf 364)
365	LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 294 [M+H] ⁺ Enantiomeric excess: 98% ee, ChiralPak IA(3um 4.6x150mm), 1.5mL/min, Hex/EtOH = 99/1(v/v), 40°C, 11.1min (Rf 364), 14.1min(Rf 365)

[表19]

Rf	Data
366	Morphology: white solid
367	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 289 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 287 [M-H] ⁻
368	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 0.74, 0.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 328 [M+H] ⁺
369	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 0.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 238 [M+H] ⁺
370	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 0.62 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 196 [M+H] ⁺
371	LC/MS: cond. 2 RT 2.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 394 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 392 [M-H] ⁻
372	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 1 RT 4.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 376 [M+H] ⁺
373	Morphology: yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 1.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 299 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 297 [M-H] ⁻
374	Morphology: orange oil LC/MS: cond. 2 RT 1.93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 323 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 321 [M-H] ⁻

[表20]

Ex	Data
1	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.11 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.93 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 400 [M+H] ⁺
2	Morphology: yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 409 [M-H] ⁻
3	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.44 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 434 [M+H] ⁺
4	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 380 [M+H] ⁺
5	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.72 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 422 [M+H] ⁺
6	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.49 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
7	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.29 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 400 [M+H] ⁺
8	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 434 [M+H] ⁺
9	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.26 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 380 [M+H] ⁺
10	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.14 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 384 [M+H] ⁺
11	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (s, 9H), 3.13 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.02-4.07 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.86-7.01 (m, 4H), 7.86 (s, 1H) LC/MS:cond.1 RT 3.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺
12	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 396 [M+H] ⁺
13	Morphology: pale yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 384 [M+H] ⁺
14	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.90 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 428 [M+H] ⁺
15	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.90 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 412 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 410 [M-H] ⁻
16	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.90 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
17	Morphology: pale yellow solid LC/MS:cond.2 RT 2.08 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
18	Morphology: pale yellow solid LC/MS:cond.2 RT 2.60 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
19	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺
20	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 406 [M+H] ⁺
21	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 2.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺
22	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 435 [M+H] ⁺

[表21]

Ex	Data
23	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 422 [M-H] ⁻
24	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.72 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 500 [M+H] ⁺
25	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.09-3.30 (m, 4H), 4.00-4.09 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 6.84-7.02 (m, 4H), 7.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H). LC/MS:cond.2 RT 2.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
26	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.10 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺
27	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.40 min LC/MS(ESI ⁻) m/z; 438 [M+H] ⁺
28	Morphology: pale brown solid LC/MS:cond.1 RT 4.16 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
29	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺
30	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.02 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺
31	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.47 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 430 [M+H] ⁺
32	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.11 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.02-4.07 (m, 4H), 6.00 (s, 2H), 6.86-7.01 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺
33	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.07-3.13 (m, 4H), 3.95-4.04 (m, 4H), 4.29 (dd, J = 4.0 Hz, 6.0 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 4.0 Hz, 6.0 Hz, 2H), 6.50 (4.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.86-7.01 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (s, 1H). LC/MS:cond.2 RT 2.27 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
34	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 484 [M+H] ⁺
35	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 484 [M+H] ⁺
36	Morphology: colorless oil ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.90 (s, 6H), 3.11 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 6.88-6.98 (m, 4H), 7.08 (m, 2H). 7.28 (m, 2H) LC/MS:cond.1 RT 4.14 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 443 [M+H] ⁺
37	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.16-3.25 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.07 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 6.44-6.50 (m, 2H), 6.50-6.57 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.04 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 436 [M+H] ⁺
38	Morphology: colorless amorphous LC/MS:cond.1 RT 4.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
39	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.18 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 420 [M+H] ⁺
40	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 446 [M+H] ⁺

[表22]

Ex	Data
41	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 474 [M+H] ⁺
42	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 474 [M+H] ⁺
43	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.60 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 506 [M+H] ⁺
44	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.15 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 420 [M+H] ⁺
45	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 490 [M+H] ⁺
46	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 434 [M+H] ⁺
47	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 522 [M+H] ⁺
48	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.27 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
49	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 431 [M+H] ⁺
50	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺
51	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 449 [M+H] ⁺
52	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 492 [M+H] ⁺
53	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 458 [M+H] ⁺
54	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 431 [M+H] ⁺
55	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
56	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.57 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 508 [M+H] ⁺
57	Morphology: yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.10 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
58	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 460 [M+H] ⁺
59	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 420 [M+H] ⁺
60	Morphology: yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 458 [M+H] ⁺
61	Morphology: yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 512 [M+H] ⁺
62	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.18 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
63	Morphology: yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.25 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
64	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.20 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 442 [M+H] ⁺

[表23]

Ex	Data
65	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 2H), 3.04-3.18 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.86-7.04 (m, 4H), 7.24-7.36 (m, 4H). LC/MS:cond.1 RT 4.92 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 472 [M+H] ⁺
66st	LC/MS:cond.1 RT 4.34 min LC/MS(ESI ⁻) m/z; 520 [M-H] ⁻
66	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.10 (m, 4H), 4.01 (m, 7H), 5.00 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.87 (m, 4H), 7.34 (m, 6H), 7.97 (m, 2H). LC/MS:cond.1 RT 4.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 536 [M+H] ⁺
67	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.09 (m, 4H), 4.02 (m, 4H), 6.29 (s, 2H), 6.84-6.91 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H) LC/MS:cond.2 RT 2.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 406 [M+H] ⁺
68	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
69	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.24 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 403 [M+H] ⁺
70	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.01 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
71	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.12 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
72	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (s, 9H), 1.37-1.45 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 4H), 3.82-3.98 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.88 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 2.80 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 390 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 434 [M+HCO ₂] ⁻
73	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 390 [M+H] ⁺
74	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.70 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 428 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 472 [M+HCO ₂] ⁻

[表24]

Ex	Data
75	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.47 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 460 [M+H] ⁺
76	Morphology: yellow solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.76-3.90 (m, 4H), 3.60-4.80 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H). LC/MS:cond.1 RT 3.97 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 428 [M+H] ⁺
77	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
78	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.04-3.10 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.93 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 422 [M+H] ⁺
79	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 412 [M-H] ⁻
80	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 458 [M+HCO ₂] ⁻
81	Morphology: pale brown amorphous LC/MS:cond.1 RT 3.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 428 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 472 [M+HCO ₂] ⁻
82	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.90 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 458 [M+HCO ₂] ⁻
83	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.88 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 458 [M+HCO ₂] ⁻
84	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.95-2.07 (m, 2H), 2.20-2.41 (m, 2H), 2.99-3.19 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.84-6.98 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (m, 4H) 7.95 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
85	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.41 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 399 [M+H] ⁺
86	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.65 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
87	Morphology: pale yellow solid LC/MS:cond.2 RT 2.29 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 401 [M+H] ⁺
88	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.45 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
89	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 387 [M+H] ⁺
90	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 413 [M+H] ⁺
91	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.24 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 431 [M+H] ⁺
92	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 400 [M+H] ⁺
93	Morphology: colorless amorphous LC/MS:cond.2 RT 2.59 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺

[表25]

Ex	Data
94	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.59 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 416 [M+H] ⁺
95	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.59 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 418 [M+H] ⁺
96	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.52 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
97	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 3.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 374 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 372 [M-H] ⁻
98	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.58 (brs, 2H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.35-4.55 (m, 2H), 6.00 (brs, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺
99	Morphology: pale brown solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.58 (brs, 2H), 4.09 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 4.45 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.02 (brs, 1H), 6.97-7.13 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 8.00 (s, 1H). LC/MS:cond.2 RT 2.79 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
100	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 403 [M+H] ⁺
101	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.14 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 417 [M+H] ⁺
102	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
103	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.36 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 415 [M+H] ⁺
104	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
105	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 1.95 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
106	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 1.90 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
107	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.35-3.60 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.90-5.55 (m, 3H), 6.25-6.35 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 6H), 7.98 (s, 1H). LC/MS:cond.2 RT 2.69 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 415 [M+H] ⁺
108	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.48 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 415 [M+H] ⁺
109	Morphology: pale yellow solid LC/MS:cond.1 RT 4.44 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 458 [M+H] ⁺
110	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.2 RT 2.64 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 401 [M+H] ⁺

[表26]

Ex	Data
111	Morphology: colorless solid LC/MS:cond.1 RT 4.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 415 [M+H] ⁺
112	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.53-2.65 (m, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 4.41-4.50 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.00-6.03 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.93 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺
113	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.20-2.85 (m, 4H), 3.20-3.44 (m, 2H), 4.76-5.10 (m, 4H) 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.93 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 417 [M+H] ⁺
114	Morphology: colorless solid ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.60-1.80 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 3H), 4.85-5.15 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10-8.20 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 4H), 7.91 (s, 1H). LC/MS:cond.1 RT 4.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 399 [M+H] ⁺
115	LC/MS:cond.1 RT 2.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 430 [M+H] ⁺

[表27]

Ex	Data
116	Morphology: colorless solid
117	Morphology: colorless solid
118	Morphology: colorless solid
119	Morphology: colorless solid
120	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 3 RT 2.04 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺
121	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺
122	Morphology: pale brown oil LC/MS: cond. 2 RT 1.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
123	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 417 [M+H] ⁺
124	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 400 [M+H] ⁺
125	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 407 [M+H] ⁺
126	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 407 [M+H] ⁺
127	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺
128	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
129	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
130	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 430 [M-H] ⁻
131	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 396 [M+H] ⁺
132	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.66 min, 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺
133	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.69 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺
134	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 431 [M+H] ⁺
135	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 429 [M+H] ⁺
136	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
137	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 414 [M+H] ⁺
138	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 418 [M+H] ⁺
139	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.23 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺
140	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 510 [M+HCO ₂] ⁻
141	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 430 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 474 [M+HCO ₂] ⁻

[表28]

Ex	Data
142	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 436 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 480 [M+HCO ₂] ⁻
143	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 3.99 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 435 [M+H] ⁺
144	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 4.17 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
145	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.07 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
146	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺
147	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺
148	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.44 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
149	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺
150	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.26 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
151	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺
152	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
153	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.59 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺
154	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 518 [M+H] ⁺
155	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 4.00 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 386 [M+H] ⁺
156	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 474 [M+H] ⁺
157	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 390 [M+H] ⁺
158	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 422 [M+H] ⁺
159	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.29 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 421 [M+H] ⁺
160	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.57 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 447 [M+H] ⁺
161	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.04 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
162	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 463 [M+H] ⁺
163	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺
164	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
165	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 515 [M+H] ⁺
166	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺

[表29]

Ex	Data
167	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺
168	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.43 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 430 [M+H] ⁺
169	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 512 [M+H] ⁺
170	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺
171	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.59 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 403 [M+H] ⁺
172	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.57 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 462 [M+H] ⁺
173	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
174	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
175	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 447 [M+H] ⁺
176	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 447 [M+H] ⁺
177	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 405 [M+H] ⁺
178	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
179	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.96 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
180	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 387 [M+H] ⁺
181	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺
182	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 407 [M+H] ⁺
183	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
184	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
185	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.81 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 423 [M+H] ⁺
186	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
187	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺
188	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.16 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 481 [M+HCO ₂] ⁻
189	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺
190	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.99 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
191	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 435 [M+H] ⁺

[表30]

Ex	Data
192	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 446 [M+H] ⁺
193	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.20 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
194	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 487 [M+H] ⁺
195	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.28 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 489 [M+H] ⁺
196	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.09 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
197	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.20 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
198	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 403 [M+H] ⁺
199	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.22 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 463 [M+H] ⁺
200	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺
201	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
202	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
203	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 481 [M+HCO ₂] ⁻
204	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 481 [M+HCO ₂] ⁻
205	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.43 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
206	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.08 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
207	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.22 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 449 [M+H] ⁺
208	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺
209	Morphology: brown solid LC/MS: cond. 2 RT 2.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
210	Morphology: brown solid LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺
211	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 527 [M+H] ⁺
212	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.00 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 492 [M+H] ⁺
213	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 541 [M+H] ⁺
214	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.19 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 460 [M+H] ⁺
215	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 501 [M+H] ⁺
216	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 542 [M+H] ⁺

[表31]

Ex	Data
217	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.10 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 506 [M+H] ⁺
218	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
219	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.24 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺
220	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
221	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
222	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 506 [M+H] ⁺
223	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 484 [M+H] ⁺
224	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
225	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.69 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 435 [M+H] ⁺
226	Morphology: white solid LC/MS: cond. 1 RT 4.22 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 385 [M+H] ⁺
227	Morphology: white solid LC/MS: cond. 1 RT 3.90 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 398 [M+H] ⁺
228	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
229	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
230	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.57 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺
231	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
232	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 420 [M+H] ⁺
233	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 459 [M+H] ⁺
234	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 2.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
235	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
236	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.98 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 519 [M+H] ⁺
237	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
238	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 491 [M+H] ⁺
239	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.83 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 487 [M+H] ⁺
240	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
241	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺

[表32]

Ex	Data
242	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
243	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 459 [M+H] ⁺
244	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.86 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 420 [M+H] ⁺
245	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 420 [M+H] ⁺
246	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
247	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 470 [M+H] ⁺
248	Morphology: pale gray solid LC/MS: cond. 1 RT 4.20 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 504 [M+H] ⁺
249	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 488 [M+H] ⁺
250	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺
251	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
252	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
253	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
254	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.85 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
255	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 535 [M+H] ⁺
256	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺
257	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 518 [M+H] ⁺
258	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.58 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺
259	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 491 [M+H] ⁺
260	Morphology: pale orange solid LC/MS: cond. 2 RT 2.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 459 [M+H] ⁺
261	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.24 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
262	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
263	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
264	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
265	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 3.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺
266	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 3.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 521 [M+H] ⁺

[表33]

Ex	Data
267	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.83 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 505 [M+H] ⁺
268	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.28 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
269	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 473 [M+H] ⁺
270	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
271	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
272	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
273	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 484 [M+H] ⁺
274	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 488 [M+H] ⁺
275	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
276	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
277	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.76 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
278	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 462 [M+H] ⁺
279	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 449 [M+H] ⁺
280	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 484 [M+H] ⁺
281	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
282	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
283	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 449 [M+H] ⁺
284	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.81 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 434 [M+H] ⁺
285	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
286	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.12 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
287	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.58 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
288	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.99 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 490 [M+H] ⁺
289	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
290	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.91 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 434 [M+H] ⁺
291	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺

[表34]

Ex	Data
292	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 462 [M+H] ⁺
293	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.64 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 486 [M+H] ⁺
294	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
295	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 460 [M+H] ⁺
296	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 445 [M+H] ⁺
297	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 479 [M+H] ⁺
298	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 445 [M+H] ⁺
299	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
300	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
301	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 448 [M+H] ⁺
302	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
303	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
304	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
305	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.35 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
306	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
307	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
308	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺
309	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺
310	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺
311	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺
312	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.62 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 554 [M+H] ⁺
313	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
314	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 530 [M+H] ⁺
315	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
316	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
317	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.21 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 494 [M+H] ⁺

[表35]

Ex	Data
318	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺
319	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 425 [M+H] ⁺
320	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 448 [M-H] ⁻
321	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.90 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
322	Morphology: colorless solid
323	Morphology: brown solid LC/MS: cond. 2 RT 1.91 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
324	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
325	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
326	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.44 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 487 [M+H] ⁺
327	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.35 min LC/MS (ESI ⁻) m/z; 455 [M+H] ⁺
328	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
329	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.43 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 500 [M+H] ⁺
330	Morphology: pale brown solid LC/MS: cond. 2 RT 2.26 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 470 [M+H] ⁺
331	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
332	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
333	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
334	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.98 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
335	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.23 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺
336	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
337	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.87 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
338	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.75 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 497 [M+H] ⁺
339	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 505 [M+H] ⁺
340	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 1 RT 4.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
341	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 465 [M-H] ⁻

[表36]

Ex	Data
342	Morphology: colorless amorphous 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.51(d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.41-3.46(m, 1H), 3.92-3.99(m, 1H), 4.70(d, J = 26.4 Hz, 1H), 4.87-5.07(m, 2H), 5.16-5.31(m, 2H), 6.09-6.15(m, 1H), 7.00-7.06(m, 3H), 7.27(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H) LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
343	Morphology: colorless amorphous 1H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.51(d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.41-3.47(m, 1H), 3.92-3.99(m, 1H), 4.70(d, J = 26.7, 1H), 4.87-5.05(m, 2H), 5.16-5.31(m, 2H), 6.09-6.14(m, 1H), 7.00-7.08(m, 3H), 7.28(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H)
344	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺
345	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
346	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 501 [M+H] ⁺
347	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
348	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
349	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 481 [M+H] ⁺
350	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 501 [M+H] ⁺
351	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.94 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
352	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 485 [M+H] ⁺
353	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺
354	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 498 [M+H] ⁺
355	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.87 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
356	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 480 [M+H] ⁺
357	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺
358	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.79 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺
359	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.80 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 488 [M+H] ⁺
360	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.57 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 439 [M+H] ⁺
361a	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 514 [M+H] ⁺
361b	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.62 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 514 [M+H] ⁺
362	Morphology: red amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
363	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺

[表37]

Ex	Data
364	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.89 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
365	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.64 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
366	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
367	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 472 [M+H] ⁺
368	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
369	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 481 [M+H] ⁺
370	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.95 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 508 [M+H] ⁺
371	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 464 [M+H] ⁺
372	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
373	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 481 [M+H] ⁺
374	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 484 [M+H] ⁺
375	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 482 [M+H] ⁺
376	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 504 [M+H] ⁺
377	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 486 [M+H] ⁺
378	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 461 [M+H] ⁺
379	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 481 [M+H] ⁺
380	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.69 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 480 [M+H] ⁺
381	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 3.20 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 480 [M+H] ⁺
382	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 494 [M+H] ⁺
383	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.69 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 486 [M+H] ⁺
384	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.83 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 462 [M+H] ⁺
385	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.22 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 463 [M+H] ⁺
386	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 477 [M+H] ⁺
387	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 497 [M+H] ⁺
388	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.17 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 476 [M+H] ⁺
389	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 510 [M+H] ⁺

[表38]

Ex	Data
390	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.95 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 476 [M+H] ⁺
391	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 477 [M+H] ⁺
392	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 491 [M+H] ⁺
393	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 511 [M+H] ⁺
394	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.29 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 490 [M+H] ⁺
395	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 524 [M+H] ⁺
396	Morphology: orange colored solid LC/MS: cond. 2 RT 2.41 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 479 [M+H] ⁺
397	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.20 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
398	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 418 [M+H] ⁺
399	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.34 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
400	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
401	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 432 [M+H] ⁺
402	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
403	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
404	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.46 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 447 [M+H] ⁺
405	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.47 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
406	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.27 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 446 [M+H] ⁺
407	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.45 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 480 [M+H] ⁺
408	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.38 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 435 [M+H] ⁺
409	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.92 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 432 [M+H] ⁺
410	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.31 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺
411	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
412	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.63 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 475 [M+H] ⁺
413	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 488 [M+H] ⁺
414	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.58 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺

[表39]

Ex	Data
415	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.43 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺
416	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
417	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.75 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 489 [M+H] ⁺
418	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.73 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 502 [M+H] ⁺
419	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 3.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 456 [M+H] ⁺
420	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 3.01 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 476 [M+H] ⁺
421	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.84 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 444 [M+H] ⁺
422	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
423	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
424	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.98 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
425	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 457 [M+H] ⁺
426	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 470 [M+H] ⁺
427	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
428	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.58 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 473 [M+H] ⁺
429a	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 486 [M+H] ⁺
429b	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 486 [M+H] ⁺
430	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.81 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 436 [M+H] ⁺
431	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺
432	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 453 [M+H] ⁺
433	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺
434	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.58 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
435	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.59 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 458 [M+H] ⁺
436	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.36 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺
437	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 471 [M+H] ⁺
438	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.83 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 436 [M+H] ⁺
439	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺

[表40]

Ex	Data
440	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 1.89 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 450 [M+H] ⁺
441	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 451 [M+H] ⁺
442	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 485 [M+H] ⁺
443	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.69 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
444	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
445	Morphology: pale brown solid LC/MS: cond. 2 RT 1.95 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 527 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 571 [M+HCO ₂] ⁻
446	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 542 [M+H] ⁺
447	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.44 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 562 [M+H] ⁺
448	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 556 [M+H] ⁺
449	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.52 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 576 [M+H] ⁺
450	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 589 [M+H] ⁺
451	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.02 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 541 [M+H] ⁺
452	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 4.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 467 [M+H] ⁺
453	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 481 [M+H] ⁺
454	Morphology: pale yellow oil LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 517 [M+H] ⁺
455	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 485 [M+H] ⁺
456	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.72 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 509 [M+H] ⁺
457	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.40 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 525 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 523 [M-H] ⁻
458a	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 512 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 510 [M-H] ⁻
458b	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.37 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 470 [M+H] ⁺
459	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
460	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.89 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 479 [M+H] ⁺
461	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.93 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 438 [M+H] ⁺
462	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.06 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 497 [M+H] ⁺

[表41]

Ex	Data
463	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 539 [M+H] ⁺
464	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 4.00 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 413 [M+H] ⁺
465	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.02 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 431 [M+H] ⁺
466a	Morphology: white solid LC/MS: cond. 1 RT 4.42 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 415 [M+H] ⁺
466b	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 435 [M+H] ⁺
467	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 1 RT 3.82 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 416 [M+H] ⁺
468	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 461 [M+H] ⁺
469	Morphology: yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.62 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 454 [M+H] ⁺
470	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.77 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 451 [M+H] ⁺
471	Morphology: pale yellow solid LC/MS: cond. 2 RT 2.25 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 413 [M+H] ⁺
472	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 429 [M+H] ⁺
473	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 511 [M+H] ⁺
474	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.54 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 455 [M+H] ⁺
475	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.51 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 467 [M+H] ⁺
476	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 495 [M+H] ⁺
477	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.43 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 451 [M+H] ⁺
478	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.49 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 481 [M+H] ⁺
479	Morphology: brown solid LC/MS: cond. 2 RT 2.66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 409 [M+H] ⁺
480a	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.61 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 473 [M+H] ⁺
480b	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.66 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 473 [M+H] ⁺
481	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 1.96 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 480 [M+H] ⁺
482	Morphology: white solid LC/MS: cond. 2 RT 2.65 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 469 [M+H] ⁺
483a	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.14 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 379 [M+H] ⁺
483b	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.24 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 485 [M+H] ⁺
484	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.75 min LC/MS (ESI ⁺) m/z: 435 [M+H] ⁺

[表42]

Ex	Data
485	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.39 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 513 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 511 [M-H] ⁻
486	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.68 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 523 [M+H] ⁺
487	Morphology: yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.33 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 536 [M+H] ⁺
488	Morphology: colorless oil LC/MS: cond. 2 RT 2.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 576 [M+H] ⁺
489	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.48 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 503 [M+H] ⁺
490	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 493 [M+H] ⁺
491	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 1.50 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 465 [M+H] ⁺
492	Morphology: colorless amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.13 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 483 [M+H] ⁺
493	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.26 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 470 [M+H] ⁺
494	Morphology: pale brown solid LC/MS: cond. 2 RT 2.60 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 452 [M+H] ⁺
495	Morphology: pale yellow amorphous LC/MS: cond. 2 RT 2.67 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 454 [M+H] ⁺
496	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.32 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 426 [M+H] ⁺
497	Morphology: colorless solid LC/MS: cond. 2 RT 2.53 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 472 [M+H] ⁺

[1125] 薬理学的解析

以下に、本発明化合物の薬理学的解析について記載する。

1. カルシウム流入阻害アッセイ

ヒトT型カルシウムチャネル (Cav3.2) 発現HEK293細胞は米国バージニア大学エドワードペレッツレイ教授から導入した。カルシウム感受性蛍光色素はFLIPR Calcium 4 Assay Kit (モレキュラーデバイス社) を使用した。I型コラーゲンをコーティングした黒色・底部透明96ウェルプレートに、ヒトT型カルシウムチャネル (Cav3.2) 発現HEK293細胞を播種し、一晚培養後、培地を除去し、カルシウム感受性蛍光色素溶液を添加し37℃、5%二酸化炭素下で30分間インキュベーションした。これに化合物希釈溶液を添加後、さらに37℃、5%二酸化炭素下で30分間インキュベーションした。フレックスステーション3 (モレキュラーデバイス社) により底部より蛍光を連続的に測定しながら、

カルシウム溶液を添加し、その刺激により生じたカルシウム流入による蛍光上昇を70秒間測定した。ベースラインからの蛍光上昇値から阻害百分率を算出し、さらに化合物濃度の対数値と阻害活性をプロットすることで IC_{50} 値を算出した。

合成例化合物 IC_{50} 値はすべて $10\mu M$ 以下を示した。

(表43)に、合成例化合物のT型カルシウムチャネル阻害濃度の結果を示す。

(表43)

合成例 番号	IC_{50} (μM)
1	0.17
3	0.10
5	0.056
6	0.019
8	0.14
15	0.28
16	0.58
18	0.050
21	0.061
25	0.025
27	0.15
29	0.32
31	0.23
34	0.52
38	0.075
39	0.21

4 3	0. 4 4
4 9	0. 8 6
5 8	0. 1 7
5 9	0. 8 0
6 0	0. 4 2
6 5	0. 6 1
6 6	0. 0 8 8
7 0	0. 0 1 9
7 1	0. 0 2 4
8 2	0. 1 2
8 5	0. 0 5 7
9 0	0. 0 1 9
9 2	0. 0 4 7
9 6	0. 1 1
1 0 7	0. 0 7 6
1 1 4	0. 1 3
1 2 7	0. 0 3 0
1 2 9	0. 0 6
1 3 0	0. 0 7 7
1 3 1	0. 2 0
1 3 4	0. 3 2
1 4 0	0. 0 5 5
1 4 4	0. 0 9 6
1 5 3	0. 0 5 1
1 6 2	0. 6 0
1 7 8	0. 0 6 0
1 8 2	0. 1 0
1 8 3	0. 0 4 1

1 8 4	0. 0 4 3
1 8 8	0. 0 4 2
1 8 9	0. 0 1 2
1 9 0	0. 0 0 3 3
1 9 4	0. 0 0 9 9
1 9 5	0. 0 0 3 6
1 9 6	0. 0 2 0
2 0 1	0. 0 0 5 7
2 0 2	0. 0 4 7
2 0 7	0. 0 0 7 5
2 0 8	0. 0 0 6 2
2 1 1	0. 0 0 2 0
2 1 3	0. 0 0 3 4
2 1 9	0. 0 0 5 5
2 2 4	0. 0 5 7
2 3 0	0. 0 2 2
2 5 6	0. 0 4 2
2 5 9	0. 6 0
2 6 0	0. 1 4
2 6 4	0. 0 2 8
2 6 5	0. 5 7
2 6 9	0. 0 7 5
2 7 2	0. 3 5
2 7 5	0. 0 3 0
2 7 8	0. 0 4 5
2 8 3	0. 5 1
2 8 5	0. 0 5 6
2 9 5	0. 1 8

3 0 0	0. 1 6
3 0 4	0. 0 6 4
3 0 7	0. 2 7
3 0 9	0. 5 2
3 1 0	0. 1 7
3 1 1	0. 1 6
3 1 2	0. 5 5
3 1 4	0. 0 4 6
3 1 5	0. 0 0 0 4 6
3 1 6	0. 0 0 2 3
3 1 7	0. 0 5 6
3 1 8	0. 0 3 3
3 2 1	0. 0 0 3 6
3 2 6	0. 0 0 1 9
3 2 7	0. 0 0 4 0
3 2 9	0. 0 0 4 8
3 3 3	0. 0 0 1 8
3 4 0	0. 0 1 3
3 4 2	0. 0 0 0 9 4
3 4 4	0. 0 1 2
3 4 8	0. 0 0 4 5
3 4 9	0. 0 0 1 1
3 5 0	0. 0 0 1 1
3 5 7	0. 0 1 3
3 6 0	0. 0 8 3
3 6 2	0. 0 0 1 5
3 6 3	0. 0 0 8 7
3 6 5	0. 0 1 3

3 7 0	0. 6 3
3 7 7	0. 4 1
3 7 9	0. 0 5 4
3 8 0	0. 3 1
3 8 2	0. 8 6
3 8 3	0. 0 8 9
3 9 2	0. 0 0 1 3
3 9 5	0. 0 0 1 7
4 0 0	0. 0 0 4 4
4 0 3	0. 0 0 2 0
4 1 3	0. 0 0 6 9
4 1 5	0. 0 1 6
4 2 3	0. 0 4 0
4 2 8	0. 0 0 5 5
4 3 0	0. 1 6
4 3 6	0. 3 3
4 3 9	0. 0 0 6 9
4 4 8	0. 0 1 6
4 5 0	0. 0 4 6
4 5 3	0. 0 2 4
4 5 4	0. 0 0 1 9
4 5 7	0. 0 1 3
4 5 8 b	0. 0 5 3
4 6 0	0. 0 6 1
4 6 1	0. 4 0
4 6 2	0. 6 1
4 6 5	0. 2 8
4 6 6 b	0. 5 7

4 6 8	0. 0 6 8
4 7 5	0. 0 3 9
4 7 6	0. 0 6 1
4 7 9	0. 0 6 6
4 8 1	0. 4 7
4 8 4	0. 2 4
4 8 5	0. 4 1
4 8 6	0. 4 1
4 8 7	0. 5 0
4 8 9	0. 5 1
4 9 3	0. 0 0 3 7

[1126] 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	1 0 m g
	乳糖	7 0 0 m g
	コーンスターチ	2 7 4 m g
	H P C - L	1 6 m g

計	1 0 0 0 m g
---	-------------

式 (I) で表される化合物と乳糖を 6 0 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 1 2 0 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 (押し出し造粒 孔径 0. 5 ~ 1 m m) した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (1 2 / 6 0 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

[1127] 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

計	100mg
---	-------

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100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[1128] 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
	HPC-L	3mg

計	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（HPC-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150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[1129] 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	3 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
CMC-Na	1 5 m g

計	1 5 0 m g
---	-----------

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150mgの錠剤を得る。

[1130] 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	1 0 0 m g
飽和脂肪酸グリセリド	1 0 0 0 m L

上記成分の溶液は通常、1分間に1mLの速度で患者に静脈内投与される。

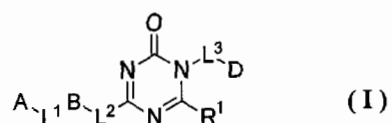
産業上の利用可能性

[1131] 本発明化合物は、優れたT型カルシウムチャネル阻害活性を有し、特に神経障害性、炎症性、癌性、及び内臓痛を含めた慢性及び急性疼痛の原因疾患である糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、術後痛、断端痛、外傷性神経障害、手根管症候群、神経叢ニューロパチー、舌咽神経痛、喉頭神経痛、片頭痛、線維筋痛症、関節リウマチ、多発性硬化症、HIV、単純ヘルペス、梅毒、癌性ニューロパチー、多発性ニューロパチー、カウザルギー、腰背部痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、視床痛、変形性関節症、脊髄損傷及び脳卒中での疼痛予防又は治療に有用な化合物を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

R¹は、

水素原子、

ハロゲン原子、

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、モノ C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ C₁₋₆アルキルアミノ基

(該 C₁₋₆アルキル基、 C₁₋₆アルコキシ基、 C₁₋₆アルキルチオ基、モノ C₁₋₆アルキルアミノ基及びジ C₁₋₆アルキルアミノ基は、無置換であるか、又は置換基群 V⁸より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。)

又は C₃₋₁₁シクロアルキル基

(該 C₃₋₁₁シクロアルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。)

を意味し、

L¹及び L²は、それぞれ独立して

単結合、

NR²、

O、

S、

S O、

S O₂

又はC₁₋₆アルキレン基

(該C₁₋₆アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該C₁₋₆アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、S O₂、C=O、C=S又はNR³で置き換えられていてもよい。)

の何れかを意味し、

Bは、

C₃₋₁₁シクロアルキレン基、

C₃₋₁₁シクロアルケニレン基、

3-11員ヘテロシクリレン基、

C₆₋₁₄アリーレン基、

5-10員ヘテロアリーレン基

(該C₃₋₁₁シクロアルキレン基、C₃₋₁₁シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基、C₆₋₁₄アリーレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、さらに該C₃₋₁₁シクロアルキレン基及びC₃₋₁₁シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1-C₃₋₇シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)、

C₁₋₆アルキレン基、

C₂₋₆アルケニレン基

又はC₂₋₆アルキニレン基

(該C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基及びC₂₋₆アルキニレン基は無置換であるか、又は置換基群V⁸より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、

さらに該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基中の 1 つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。)

を意味し、ただし、 L^1 が単結合、O 又は C_{1-6} アルキレン基であって、 L^2 が単結合又は C_{1-6} アルキレン基であるとき、B は C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基又は C_{6-14} アリーレン基ではなく、 L^1 が単結合、O 又は C_{1-6} アルキレン基であって、 L^2 が NR_2 、O、S、SO、 SO_2 であるとき、B は C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基ではなく

A は、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基

(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルケニル基は無置換であるか、又は置換基群 V^8 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-11} シクロアルキル基、

C_{3-11} シクロアルケニル基、

3-11 員ヘテロシクリル基、

C_{6-14} アリール基

又は 5-10 員ヘテロアリール基

(該 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルケニル基、3-11 員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^6 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。)

を意味し、

L^3 は、

C_{1-6} アルキレン基

(該 C_{1-6} アルキレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^8 より

単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されており、かつ該C₁₋₆アルキレン基の1つのメチレン基はC=O又はC=Sによって置き換えられていてもよい。)を意味し、

Dは、

C₃₋₁₁シクロアルキル基、

C₃₋₁₁シクロアルケニル基、

3-11員ヘテロシクリル基、

C₆₋₁₄アリール基

又は5-10員ヘテロアリール基

(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₃₋₁₁シクロアルケニル基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)を意味し、

R²及びR³は、それぞれ独立して

水素原子、

C₁₋₆アルキル基、

C₂₋₆アルケニル基

(該C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルケニル基は、無置換であるか、又は置換基群V⁸より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)、

C₃₋₁₁シクロアルキル基、

3-11員ヘテロシクリル基、

C₆₋₁₄アリール基

又は5-10員ヘテロアリール基

(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V⁶より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)

C^{1-6} アルキルカルボニル基、 C^{1-6} アルキルアルホニル基、 C^{1-6} ア
 ルコキシカルボニル基、モノ C^{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C^{1-6} ア
 ルキルアミノカルボニル基、モノ C^{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C^{1-6} ア
 ルキルアミノカルポニル基、モノ C^{1-6} アルキルアミノアルポニル基、ジ C^{1-6} ア
 ルキルアミノアルポニル基及び C^{1-6} アルキルアルホニルオキシ基は、無置換
 あるか、又は置換基群 V から単独に若しくは異なつて選ばれる。以上 の置換基で置換されている。 (C^3) シクロアルコキシ基、

シクロアルキル基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハ

ロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味する。

]

で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項2]

L^3 が、 C_{1-3} アルキレン基である請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項3]

R^1 が水素原子又は C_{1-6} アルコキシ基（該 C_{1-6} アルコキシ基は、無置換であるか、又は置換基群 V^7 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^7 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチ

オ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、

モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。) により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する請求項 1 又は 2 に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] R^1 が水素原子である請求項 3 に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] R^1 が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^9 より単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) であり、

置換基群 V^9 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (該 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている。) 、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員ヘテロシクリル基、フェニル基及び 5-6 員ヘテロアリール基 (該 C_{3-6} シクロアルコキシ

基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)により構成される置換基群を

意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカ

ルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する請求項1又は2に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項6] R^1 が C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、又はハロゲン原子で置換されている。)である請求項5に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項7] L^1 が単結合、 NR^{2a} 、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、C=O、C=S又は NR^{3a} で置き換えられていてもよい。)であり、

L^2 とBが、

L^2 が単結合であり、かつBが、3-11員ヘテロシクリレン基又は5-10員ヘテロアリーレン基(該3-11員ヘテロシクリレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。)であるか、

又は、 L^2 が NR^{2b} 、O、S、SO、 SO_2 又は C_{1-6} アルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O、S、 SO_2 、C=O、C=S又は NR^{3b} で置き換えられていてもよい。)であり

、かつBが、 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基又は5-10員ヘテロアリーレン基（該 C_{3-11} シクロアルキレン基、 C_{3-11} シクロアルケニレン基、3-11員ヘテロシクリレン基及び5-10員ヘテロアリーレン基は、無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-11} シクロアルキレン基及び C_{3-11} シクロアルケニレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_1

-6 アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 $3-11$ 員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は $5-10$ 員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 $3-11$ 員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味し、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3}

アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基である請求項1乃至6のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項8]

L^1 が単結合であり、

L^2 とBが、

L^2 が単結合であり、かつBが、4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてよく、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

又は、 L^2 が $NR^{2\circ}$ 、O又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O又は $NR^{3\circ}$ で置き換えられていてもよい。）であり、かつBが、 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、無置換であるか、又は、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてよく、さらに該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基により構成される置換基群を意味し、

$R^{2\circ}$ 及び $R^{3\circ}$ は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基である請求項7に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物

。

[請求項9]

L^1 が単結合であり、

L^2 とBが、

L^2 が単結合であり、かつBが、4-7員ヘテロシクリレン基（該4-7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であるか、

又は、 L^2 が $NR^{2\circ}$ 、O又は C_{1-6} アルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基中の1つのメチレン基は、O又は $NR^{3\circ}$ で置き換えられていてもよい。）であり、かつBが、 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基又は4-7員ヘテロシクリレン基（該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基は、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されており、かつ、置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、さらに該 C_{3-6} シクロアルキレン基、 C_{3-6} シクロアルケニレン基及び4-7員ヘテロシクリレン基中の1つのメチレン基は、1, 1- C_{3-7} シクロアルキレン基で置き換えられてもよい。）であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基により構成される置換基群を意味し、

$R^{2\circ}$ 及び $R^{3\circ}$ は、それぞれ独立に水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は

C₁₋₃ハロアルキル基である請求項1乃至6のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項10]

Dが、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V⁵より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群V⁵は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基及びC₁₋₆アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群V¹から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群V²から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群V¹は、置換基群V^aを構成する各置換基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC

C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する請求項1乃至9のいずれか一項に記載の記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項11]

Dが、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群V⁴より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群V⁴は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基（該C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルコキシ基、モノC₃₋₆シクロアルキルアミノ基、ジC₃₋₆シクロアルキルアミノ基及びC₃₋₆シクロアルキルチオ基は、無置換であるか、又は水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該3-11員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はカルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルチオ基又はC₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されている。）により構成される置換基群を意味する請求項10に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項12]

Dが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基又

は5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されている。)である請求項11に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項13] Dが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基(該フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基は、1つ以上の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基又は C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(該 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されている。))で置換されており、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されていてもよい。)である請求項1乃至9のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項14] Dが、5-6員ヘテロアリール基(該5-6員ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(該 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基は無置換であるか、又はハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} ハロアルコキシ基で置換されている。))で置換されている。)である請求項13に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項15] Aが、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基(該3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は無置換であるか、又は置換基群 V^5 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。)であり、

置換基群 V^5 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C

C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか、又は置換基群 V^1 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員ヘテロシクリル基、フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^2 から単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^1 は、置換基群 V^a を構成する各置換基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員ヘテロアリール基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、モノ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、ジ C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロア

ルキルチオ基、3-11員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、ホスフィノイル基、スルホ基、スルフィノ基、テトラゾリル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基又は C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されている。)により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^2 は、置換基群 V^1 を構成する各置換基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基により構成される置換基群を意味し、

置換基群 V^a は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ホスホノ基、スルホ基、テトラゾリル基、ホルマート基及びホルミル基により構成される置換基群を意味する請求項1乃至14のいずれか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項16]

Aが、フェニル基又は5-6員ヘテロアリール基（該フェニル基及び5-6員ヘテロアリール基は、無置換であるか、又は置換基群 V^3 より単独に若しくは異なって選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^3 は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} ハロアルコキシ基により構成される置換基群を意味する請求項15に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

- [請求項17] 請求項1乃至16の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤。
- [請求項18] 請求項17に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬。
- [請求項19] 請求項18に記載のT型カルシウムチャネル阻害剤を有効成分として含有する神経障害性疼痛治療薬。
- [請求項20] 請求項1乃至19の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。