

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-141254

(P2017-141254A)

(43) 公開日 平成29年8月17日 (2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 1	4 C O 5 0
C07D 498/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 2	4 C O 6 5
C07D 513/14 (2006.01)	C O 7 D 498/14 C S P	4 C O 7 2
A61K 31/4375 (2006.01)	C O 7 D 513/14	4 C O 8 6
A61K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
審査請求 有 請求項の数 47 O L (全 543 頁) 最終頁に続く		

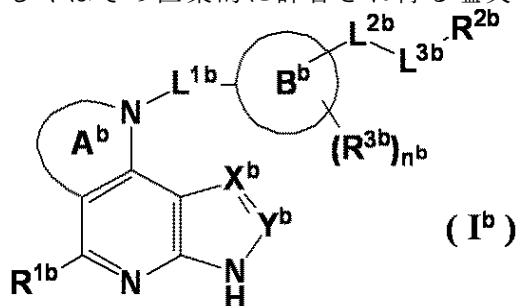
(21) 出願番号	特願2017-51721 (P2017-51721)	(71) 出願人	000003986
(22) 出願日	平成29年3月16日 (2017.3.16)		日産化学工業株式会社
(62) 分割の表示	特願2014-524585 (P2014-524585) の分割		東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
原出願日	平成24年8月10日 (2012.8.10)	(74) 代理人	100090918
(31) 優先権主張番号	特願2011-177270 (P2011-177270)		弁理士 泉名 謙治
(32) 優先日	平成23年8月12日 (2011.8.12)	(74) 代理人	100082887
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 小川 利春
(31) 優先権主張番号	特願2011-177289 (P2011-177289)	(72) 発明者	渡辺 恒夫
(32) 優先日	平成23年8月12日 (2011.8.12)		千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		産化学工業株式会社 物質科学研究所内
(31) 優先権主張番号	特願2012-97073 (P2012-97073)	(72) 発明者	奈須 まりこ
(32) 優先日	平成24年4月20日 (2012.4.20)		千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		産化学工業株式会社 物質科学研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 3環性ヘテロ環化合物及びJ A K阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】優れたJ A K阻害活性を有し、特に自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患の予防又は治療に有用な、新規な医薬化合物の提供。

【解決手段】式 (I^b) で表される3環性ピリジン化合物、及び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。



[環A^bは少なくとも1つの窒素原子を含む複素環；X^bはN又はC R^{15b}；Y^bはC R^{16b}；R^{1b}はH、ハロゲン、アルキル等；環B^bはシクロアルカン、アリール等；L^{1b}～L^{3b}は単結合等；R^{2b}はH等；n^bは0～2の整数、R^{3b}は水酸基等]

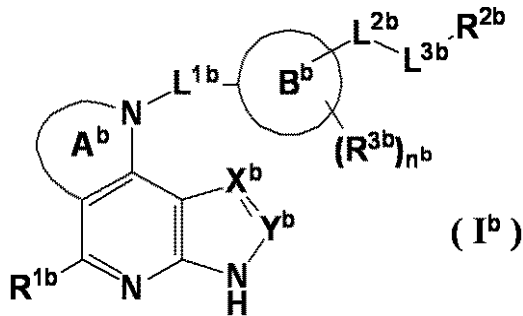
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I^b)

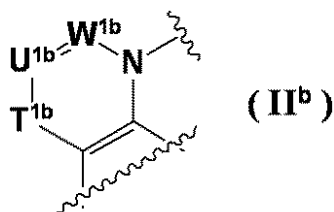
【化 1】



10

〔式中、環 A^b は式 (I I^b)

【化 2】

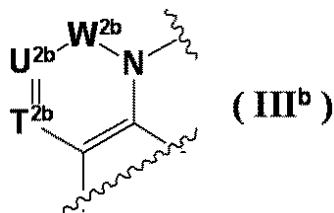


20

(式中、T^{1b} は CR^{4b}R^{5b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ であり、U^{1b} は窒素原子又は CR^{6b} であり、W^{1b} は窒素原子又は CR^{8b} である。) であるか、

式 (I I I^b)

【化 3】

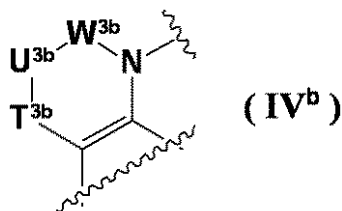


30

(式中、T^{2b} は、CR^{4b} であり、U^{2b} は、窒素原子又は CR^{6b} であり、W^{2b} は、CR^{8b}R^{9b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、NR^{10b}、酸素原子、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ である (ただし、U^{2b} が CR^{6b} のとき、W^{2b} は C(=O) ではない。)) であるか、

又は式 (I V^b)

【化 4】



40

(式中、T^{3b} は、CR^{4b}R^{5b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ であり、U^{3b} は、CR^{6b}R^{7b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、NR^{10b}、酸素原子、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ であり、W^{3b} は、CR^{8b}R^{9b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、NR^{11b}、酸素原子、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ である (ただし、T^{3b} が CR^{4b}R^{5b} かつ U^{3b} が CR^{6b}R^{7b} のとき、W^{3b} は CR^{8b}R^{9b} ではない。)) の何れかで示さ

50

れる構造であり、

X^b は窒素原子又は CR^{15b} であり、

Y^b は CR^{16b} であり、

R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基であり、

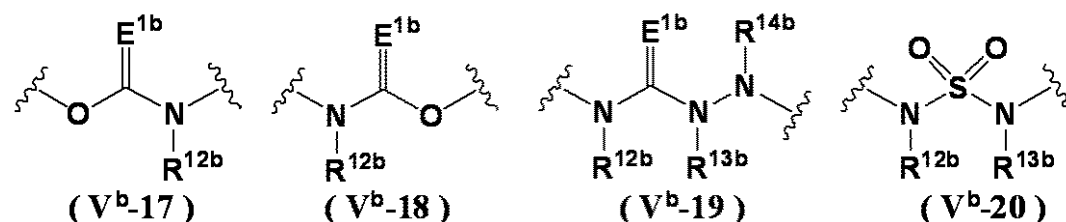
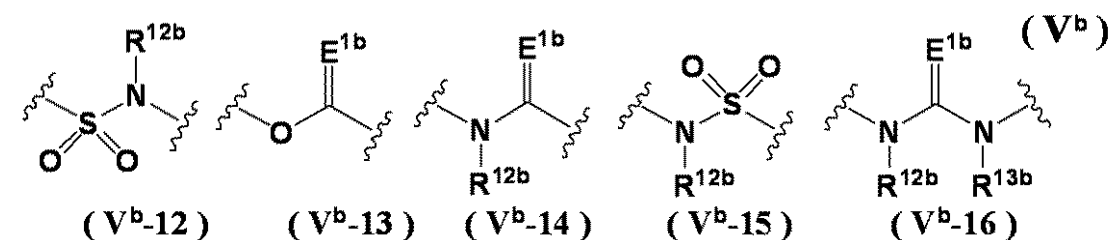
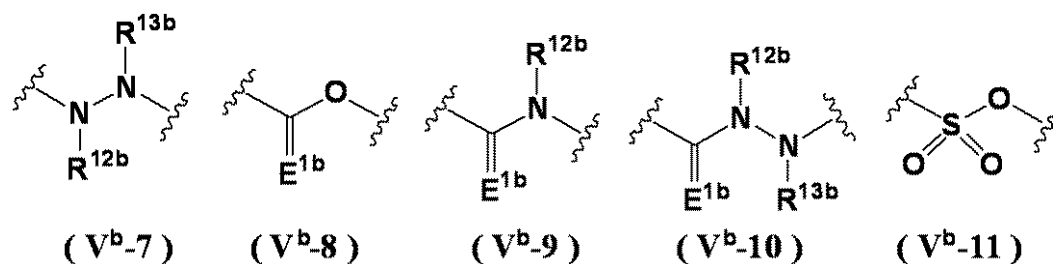
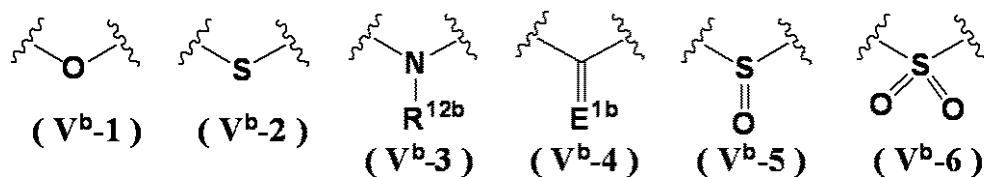
環 B^b は、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は 5-10 員芳香族複素環であり、

L^{1b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

L^{2b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

L^{3b} は単結合又は下記式（ V^b-1 ）から式（ V^b-20 ）

【化 5】



（式中、 E^{1b} は酸素原子、硫黄原子又は NR^{18b} である。）の何れかであり、

L^{3b} が単結合のとき、 R^{2b} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-14 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10 員芳香族複素環基、8-14 員部分飽和芳香族環基又は 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-14 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10 員

10

20

30

40

50

芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^4b 及び置換基群 V^9b より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^3b が単結合ではないとき、 R^2b は水素原子、 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^6b 及び置換基群 V^9b より単独に若しくは異なって選ばれる1個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、3-14員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基又は8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-14員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^4b 及び置換基群 V^9b より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

n^b は、0、1又は2であり、

R^3b は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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又は C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基であり(n^b が2のとき、 R^3b は同一であっても異なっても良い。)

、
 R^4b 、 R^5b 、 R^6b 、 R^7b 、 R^8b 及び R^9b はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^3b より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^1b より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

R^{10b} 及び R^{11b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群 V^3b より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^1b より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置

10

20

30

40

50

換基で置換されている。)であり、

R^{12b} 、 R^{13b} 及び R^{14b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} 、置換基群 V^{8b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)であり、

R^{15b} 及び R^{16b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{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、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基であり、

R^{17b} 及び R^{18b} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基であり、

置換基群 V^{1b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、3-11 員非芳香族複素環基、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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基により構成される置換基群であり、置換基群 V^{2b} は、置換基群 V^{1b} を構成する各基、並びに C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{3b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{4b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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及び C_{1-6} アルキルカル

10

20

30

40

50

ボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、置換基群 V^{5b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基 (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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、置換基群 V^{6b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、置換基群 V^{8b} は、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基 (該8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、置換基群 V^{9b} は、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} アルキルスルホニルアミノ基 (該モノ 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及び C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基及び C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基 (該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{3-6}

10

20

30

40

50

シクロアルキルアミノ基、 $C_3 - 6$ シクロアルキルチオ基、 $C_3 - 6$ シクロアルキルカルボニル基及び $C_3 - 6$ シクロアルキルスルホニル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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である。]

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】

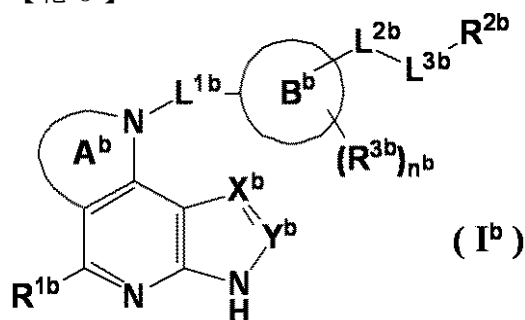
R^{1b} が水素原子であり、 L^{1b} が単結合であり、環 B^b が $C_3 - 11$ シクロアルカン、 $C_3 - 11$ シクロアルケン、 $3 - 11$ 員非芳香族複素環、 $C_6 - 14$ 芳香族炭化水素環又は $5 - 10$ 員芳香族複素環であり、 L^{2b} が $C_1 - 6$ アルキレン基であり、 L^{3b} が前記式($V^b - 1$)であり、 n^b が0又は1である、請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

10

【請求項3】

式(I^b)

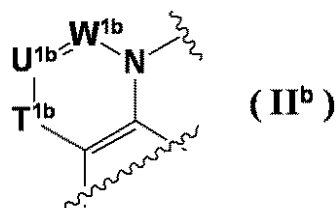
【化6】



20

[式中、環 A^b は式(II^b)

【化7】

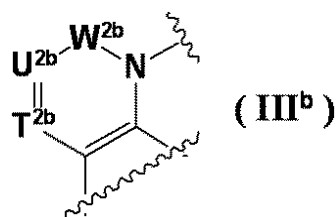


30

(式中、 T^{1b} は $CR^4 R^5$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{1b} は窒素原子又は CR^6 であり、 W^{1b} は窒素原子又は CR^8 である。)であるか、

式(III^b)

【化8】

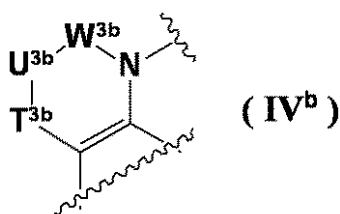


40

(式中、 T^{2b} は、 CR^4 であり、 U^{2b} は、窒素原子又は CR^6 であり、 W^{2b} は、 $CR^8 R^9$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 U^{2b} が CR^6 のとき、 W^{2b} は $C(=O)$ ではない。))であるか、

又は式(IV^b)

【化 9】



(式中、 T^{3b} は、 $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{3b} は、 $CR^{6b}R^{7b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 W^{3b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{11b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 T^{3b} が $CR^{4b}R^{5b}$ かつ U^{3b} が $CR^{6b}R^{7b}$ のとき、 W^{3b} は $CR^{8b}R^{9b}$ ではない。))の何れかで示される構造であり、

X^b は窒素原子又は CR^{15b} であり、

Y^b は CR^{16b} であり、

R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基であり、

環 B^b は、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、

L^{1b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{2b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

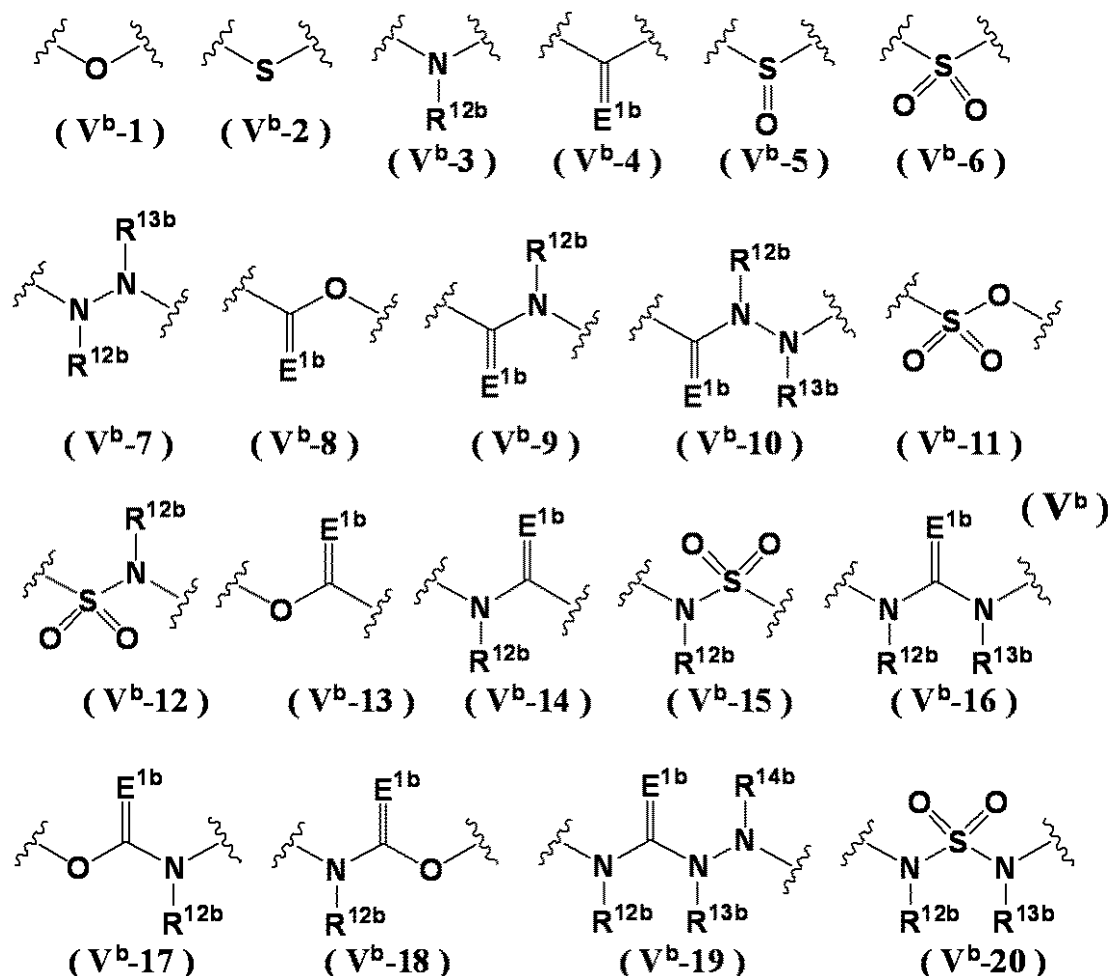
L^{3b} は単結合又は下記式(V^b-1)から式(V^b-20)

10

20

30

【化 10】



10

20

30

40

50

(式中、E^{1b}は酸素原子、硫黄原子又はNR^{18b}である。)の何れかであり、
L^{3b}が単結合のとき、R^{2b}は水素原子、ハロゲン原子、C₃₋₁₁シクロアルキル基、
3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基 (

該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、
L^{3b}が単結合ではないとき、R^{2b}は水素原子、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V^{5b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は
5-10員芳香族複素環基 (該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環
基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基
群V^{4b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)で

あり、
n^bは、0、1又は2であり、

R^{3b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、C₃₋₁₁シクロ
アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆ハロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基
、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、
C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキル
スルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、
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又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基であり（n^bが2のとき、R^{3b}は同一であっても異なっても良い）、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}及びR^{9b}はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、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、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、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V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

10

R^{10b}及びR^{11b}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、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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（該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基及びジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

20

R^{12b}、R^{13b}及びR^{14b}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆ハロアルキル基（該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

30

R^{15b}及びR^{16b}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基であり、

R^{17b}及びR^{18b}はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基であり、

置換基群V^{1b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆ハロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、3-11員非芳香族複素環基、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及びC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基により構成される置換基群であり、置換基群V^{2b}は、置換基群V^{1b}を構成する各基、並びにC₆₋₁₄アリール基及び5

40

50

ー10員芳香族複素環基（該C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群V^{3b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群V^{4b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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（該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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及びC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群V^{5b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基（該C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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である。]

で表される請求項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。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

R^{1b} 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】

X^b が窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) であり、

Y^b が CR^{16b} (式中、 R^{16b} が水素原子である。) である請求項 3 又は 4 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

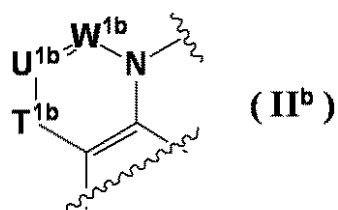
【請求項 6】

X^b が窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は水素原子又はハロゲン原子である。) 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】

環 A^b が式 (I I b)

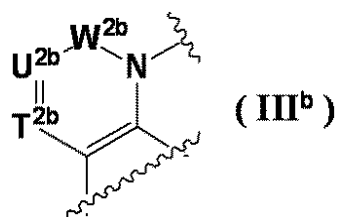
【化 1 1】



20

(式中、 T^{1b} は $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{1b} は窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{1b} は CR^{8b} である。) であるか、式 (I I I b)

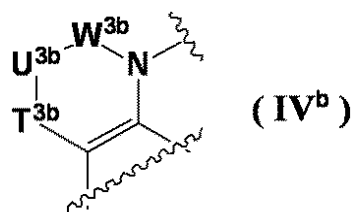
【化 1 2】



30

(式中、 T^{2b} は CR^{4b} であり、 U^{2b} は窒素原子であり、 W^{2b} は $C(=O)$ 又は $C(=S)$ である。) であるか、又は式 (I V b)

【化 1 3】



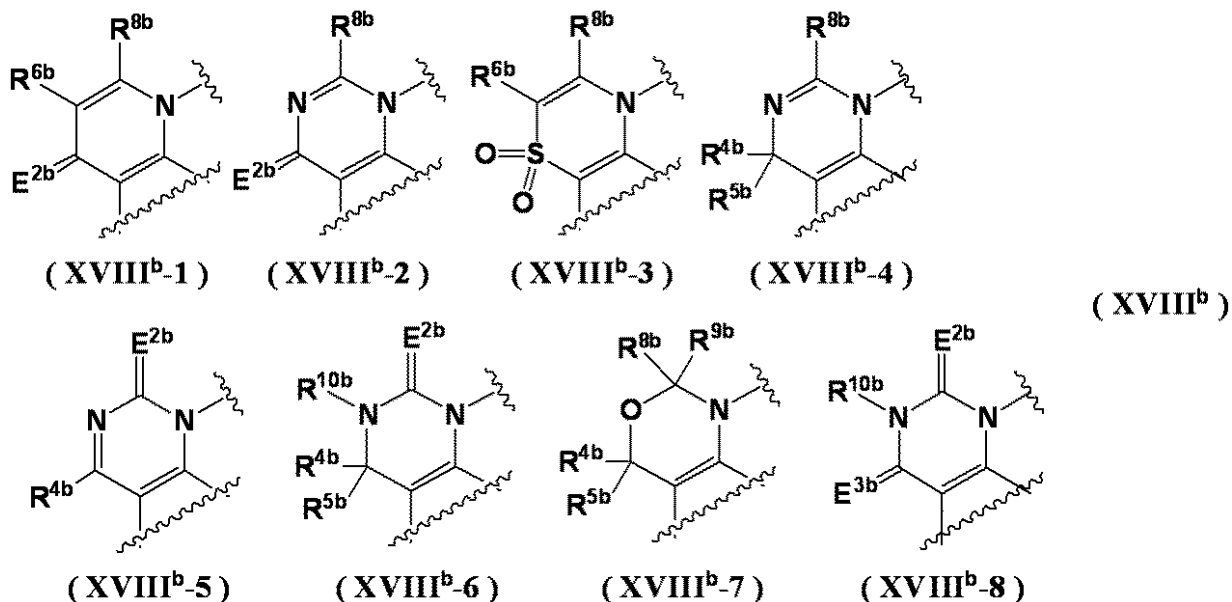
40

(式中、 T^{3b} は $CR^{4b}R^{5b}$ であり、 U^{3b} は NR^{10b} 又は酸素原子であり、 W^{3b} は $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 又は $C(=S)$ である。) である請求項 3 乃至 6 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。

【請求項 8】

環 A^b が下記式 (X V I I I b - 1) から式 (X V I I I b - 8)

【化 1 4】



10

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8b}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - 3アルキル基であり、R^{10b}は、水素原子又はC₁ - 3アルキル基である。)の何れかである請求項3乃至6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。

20

【請求項9】

L^{1b}が、単結合であり、

L^{2b}が、単結合、C₁ - 6アルキレン基又はC₂ - 6アルケニレン基(該C₁ - 6アルキレン基及びC₂ - 6アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

環B^bが、C₃ - 11シクロアルカン、C₃ - 11シクロアルケン、3 - 11員非芳香族複素環、C₆ - 14芳香族炭化水素環又は5 - 10員芳香族複素環であり、

30

n^bが、0又は1であり、

R^{3b}が、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3アルキル基、C₁ - 3ハロアルキル基、C₃ - 6シクロアルキル基、C₁ - 3アルコキシ基、C₁ - 3ハロアルコキシ基又はC₁ - 3アルキルスルホニル基であり、

L^{3b}が単結合であり、

R^{2b}が水素原子、ハロゲン原子、C₃ - 11シクロアルキル基、3 - 11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は5 - 10員芳香族複素環基(該C₃ - 11シクロアルキル基、3 - 11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び5 - 10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である請求項3乃至8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。

40

【請求項10】

L^{1b}が、単結合又はC₁ - 3アルキレン基であり、

L^{2b}が、単結合又はC₁ - 3アルキレン基(該C₁ - 3アルキレン基は無置換であるか又は、1個のシアノ基又はC₁ - 3ハロアルキル基で置換されている。)であり、

環B^bが、C₃ - 11シクロアルカン、C₃ - 11シクロアルケン、3 - 11員非芳香族複素環、ベンゼン又は5 - 6員芳香族複素環であり、

n^bが、0又は1であり、

R^{3b}が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3アルキル基、C₁ - 3ハロアルキル基、C₃ - 6

50

シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3b} が単結合であり、

R^{2b} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である請求項3乃至8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。

【請求項11】

10

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン又は4-7員非芳香族複素環であり、
 n^b が、0又は1であり、

R^{3b} が水酸基、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基である請求項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。

【請求項12】

20

L^{2b} が単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{1-6} ハロアルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{1-6} ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）である請求項9又は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】

30

R^{2b} が、水素原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、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} アルキルスルホニル基、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、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（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、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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、 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ているか、又は1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。））、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である請求項9、11及び12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。

40

【請求項14】

R^{2b} が、水素原子、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、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、 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、1個のシアノ基で置換されている。））、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）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。

50

【請求項 15】

L^{2b} が C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-3} アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。）又は C_{1-6} ハロアルキレン基であり、 R^{2b} が、水素原子である請求項 9、11 乃至 14 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。

【請求項 16】

L^{1b} が、単結合であり、

L^{2b} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

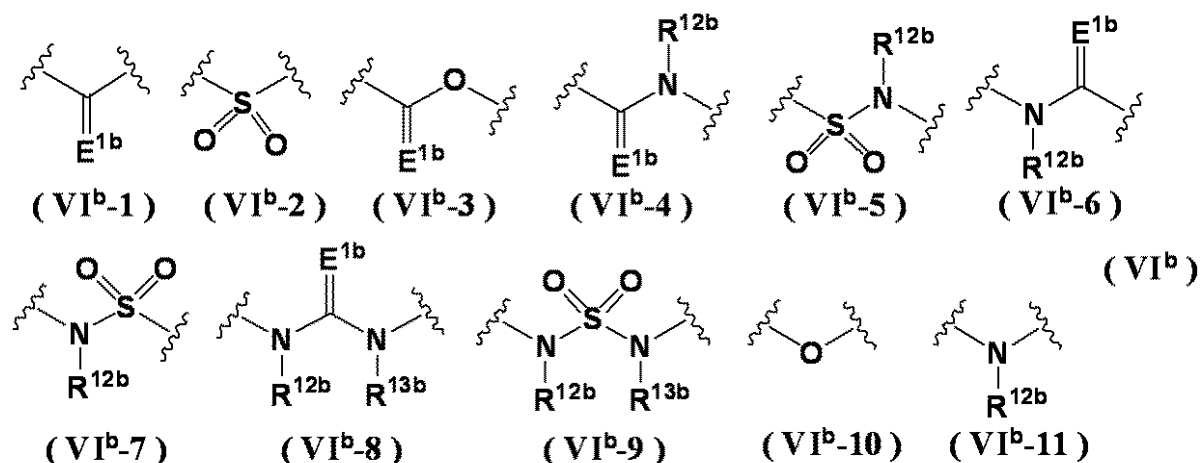
環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環であり、

n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基又は C_{1-3} ハロアルコキシ基であり、

L^{3b} が下記式 (VI^b-1) から式 (VI^b-11)

【化 15】



（式中、 E^{1b} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{12b} 及び R^{13b} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である。）であり、

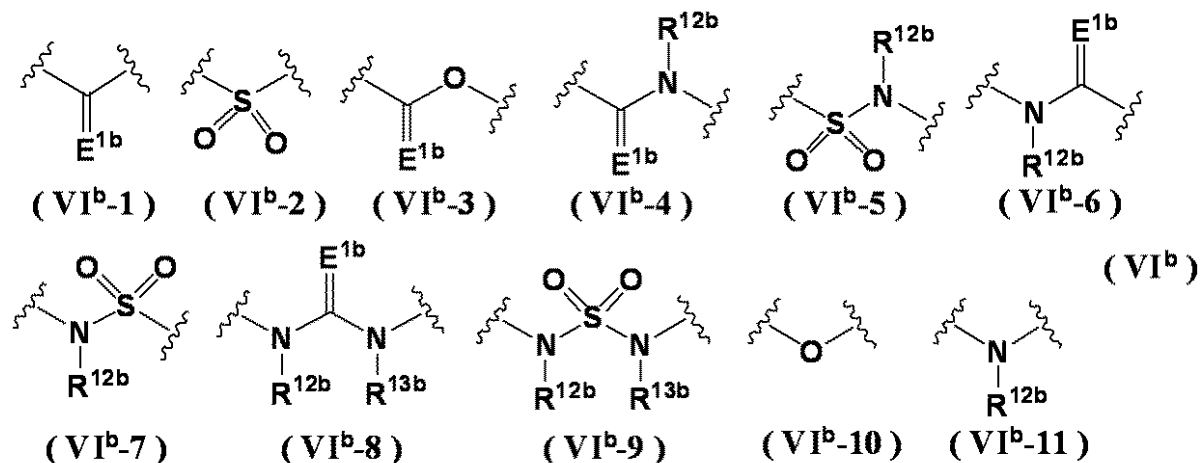
R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は置換基群 V^{5b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である請求項 3 乃至 8 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。

【請求項 17】

L^{1b} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、
 L^{2b} が、単結合又は 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、1 個のシアノ基又は C_{1-3} ハロアルキル基で置換されている。）であり、
 環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、ベンゼン又は 5-6 員芳香族複素環であり、
 n^b が、0 又は 1 であり、
 R^{3b} が、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、
 L^{3b} が下記式 (VI^b-1) から式 (VI^b-11)

10

【化 16】



20

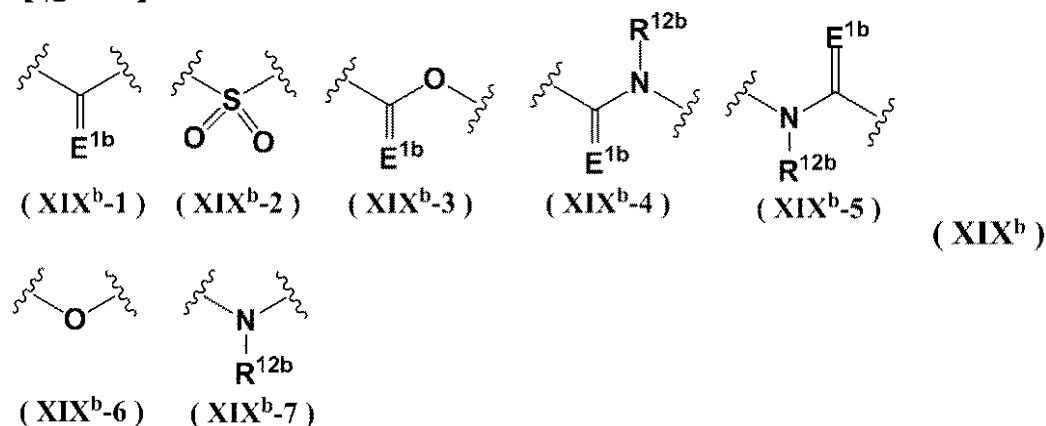
（式中、 E^{1b} は酸素原子であり、 R^{12b} 及び R^{13b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基である。）の何れかであり、
 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は置換基群 V^{5b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）
 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である請求項 3 乃至 8 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。

30

【請求項 18】

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、
 L^{3b} が下記式 (XIX^b-1) から式 (XIX^b-7)

【化 17】



40

50

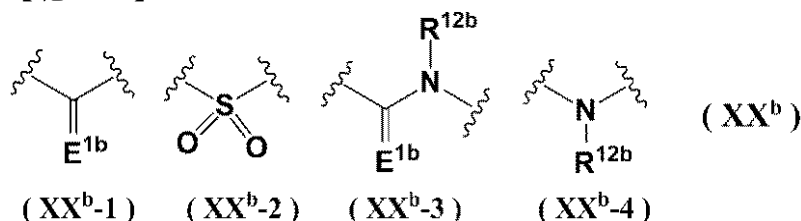
(式中、 E^{1b} は酸素原子であり、 R^{12b} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) 又は C_{1-6} ハロアルキル基である。) であり、 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルチオ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、

C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 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} ハロアルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である請求項 16 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 19】

L^{3b} が下記式 (XX^b-1) から式 (XX^b-4)

【化 18】



(式中、 E^{1b} は酸素原子であり、 R^{12b} は、水素原子、 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキル基である。) の何れかであり、

R^{2b} が水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基又はハロゲン原子で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である請求項 16 又は 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。

【請求項 20】

L^{2b} が単結合又は C_{1-3} アルキレン基である請求項 9 乃至 14 又は 16 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。

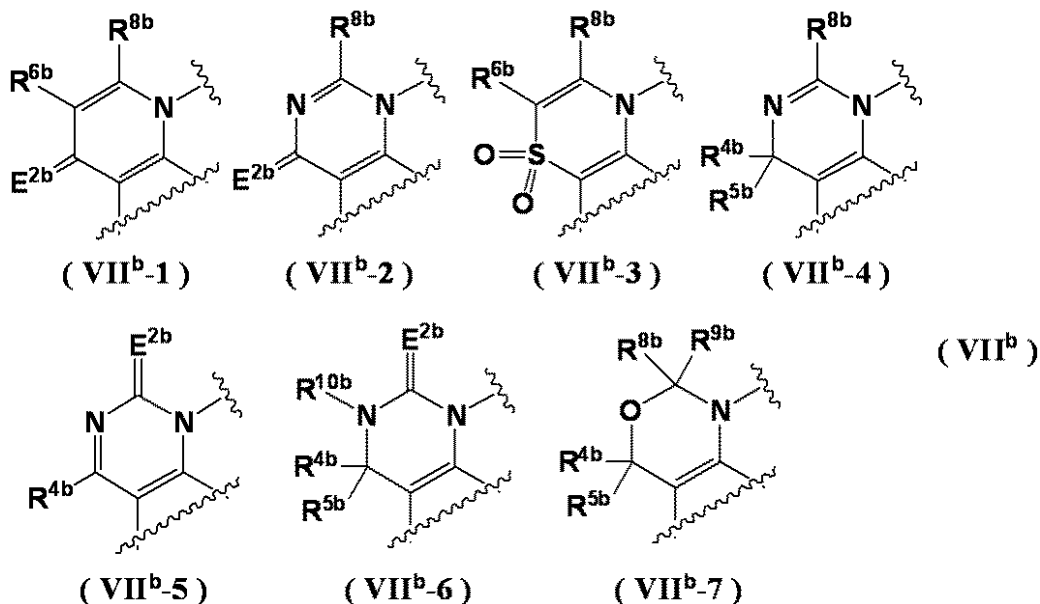
【請求項 2 1】

X^b が窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は水素原子である。) であり、
 Y^b が CR^{16b} (式中、 R^{16b} は水素原子である。) である請求項 5 乃至 20 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。

【請求項 2 2】

環 A^b が下記式 (VII^b-1) から式 (VII^b-7)

【化 1 9】



10

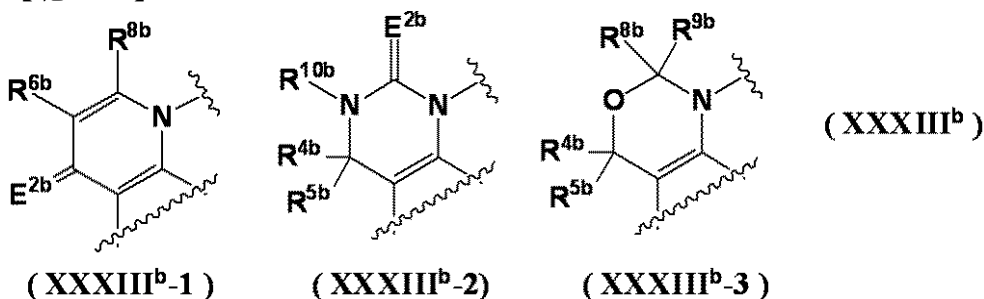
20

(式中、 E^{2b} は酸素原子であり、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 及び R^{10b} はそれぞれ独立して、水素原子、又は C_{1-3} アルキル基である。) の何れかである請求項 7 乃至 21 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。

【請求項 2 3】

環 A^b が、下記式 (XXXIII^b-1) から式 (XXXIII^b-3)

【化 2 0】



30

40

(式中、 E^{2b} は酸素原子であり、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 及び R^{10b} は、水素原子であり、 R^{6b} は、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-3} アルキル基である。) の何れかである請求項 7 乃至 21 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。

【請求項 2 4】

L^{1b} が単結合であり、

L^{2b} が C_{1-3} アルキレン基であり、

環 B^b が、 C_{4-7} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、

n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が C_{1-3} アルキル基であり、

L^{3b} が単結合であり、

50

R^{2b} が、水素原子又はフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又はフッ素原子、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ている。）である請求項 10、21 及び 22 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。

【請求項 25】

L^{1b} が単結合であり、
 L^{2b} が単結合であり、
 環 B^b が、 C_{4-7} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、
 n^b が、0 であり、
 L^{3b} が単結合であり、
 R^{2b} が水素原子である請求項 10、21 及び 22 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。

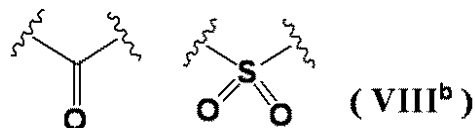
10

【請求項 26】

L^{1b} が単結合であり、
 L^{2b} が単結合であり、
 環 B^b が、 C_{4-7} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、
 n^b が、0 又は 1 であり、
 R^{3b} が C_{1-3} アルキル基であり、
 L^{3b} が下記式（VIII^b-1）又は式（VIII^b-2）

20

【化 21】



(VIII^b-1) (VIII^b-2)

の何れかであり、
 R^{2b} 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 1 個のシアノ基又は C_{3-6} シクロアルキル基で置換されている。）又は C_{1-3} ハロアルキル基である請求項 17、21 及び 22 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。

30

【請求項 27】

環 B^b が、シクロヘキサン又はピペリジンである請求項 3 乃至 26 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。

【請求項 28】

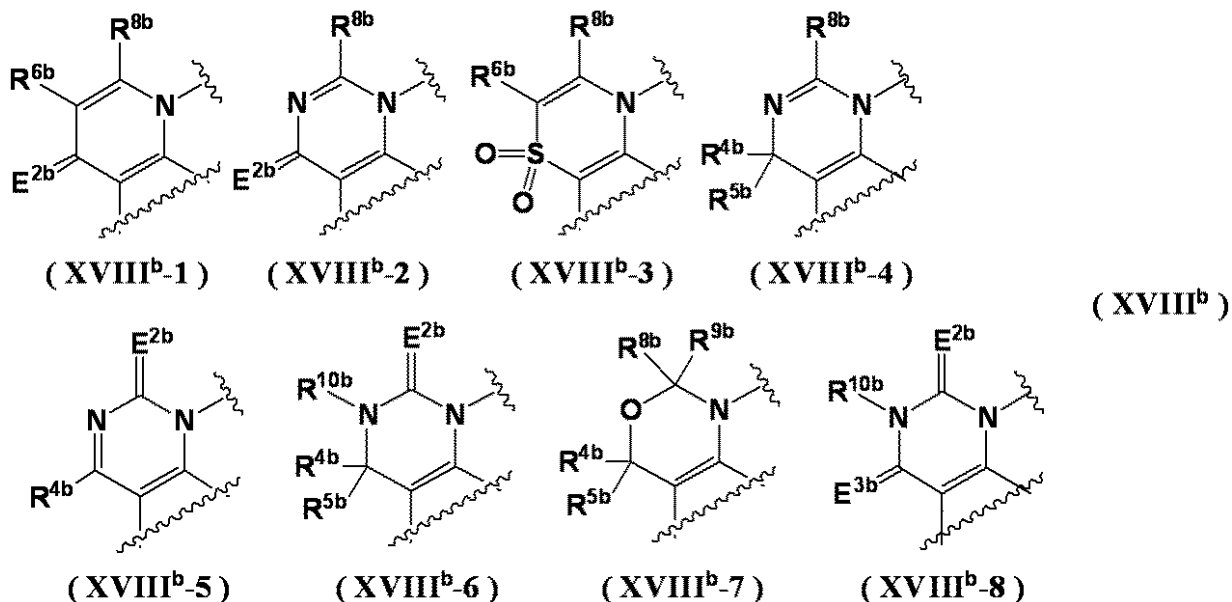
環 B^b が、4-7 員非芳香族複素環である請求項 3 乃至 23 の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 29】

X^b が窒素原子又は CR^{15b} （式中、 R^{15b} は水素原子又はハロゲン原子である。）であり、
 Y^b が CR^{16b} （式中、 R^{16b} は水素原子である。）であり、
 R^{1b} が水素原子であり、
 環 A^b が、下記式（XVII^b-1）から式（XVII^b-8）

40

【化 2 2】



10

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8b}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - 3アルキル基であり、R^{10b}は、水素原子、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V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆ - 14アリール基又は5 - 10員芳香族複素環基(該C₃ - 11シクロアルキル基、3 - 11員非芳香族複素環基、C₆ - 14アリール基及び5 - 10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。))である。))の何れかであり、

20

環B^bが、C₃ - 11シクロアルカン、3 - 11員非芳香族複素環、C₆ - 14芳香族炭化水素環又は5 - 10員芳香族複素環であり、

L^{1b}が、単結合又はC₁ - 3アルキレン基であり、

L^{2b}が、単結合、C₁ - 6アルキレン基又はC₂ - 6アルケニレン基(該C₁ - 6アルキレン基及びC₂ - 6アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。))であり、

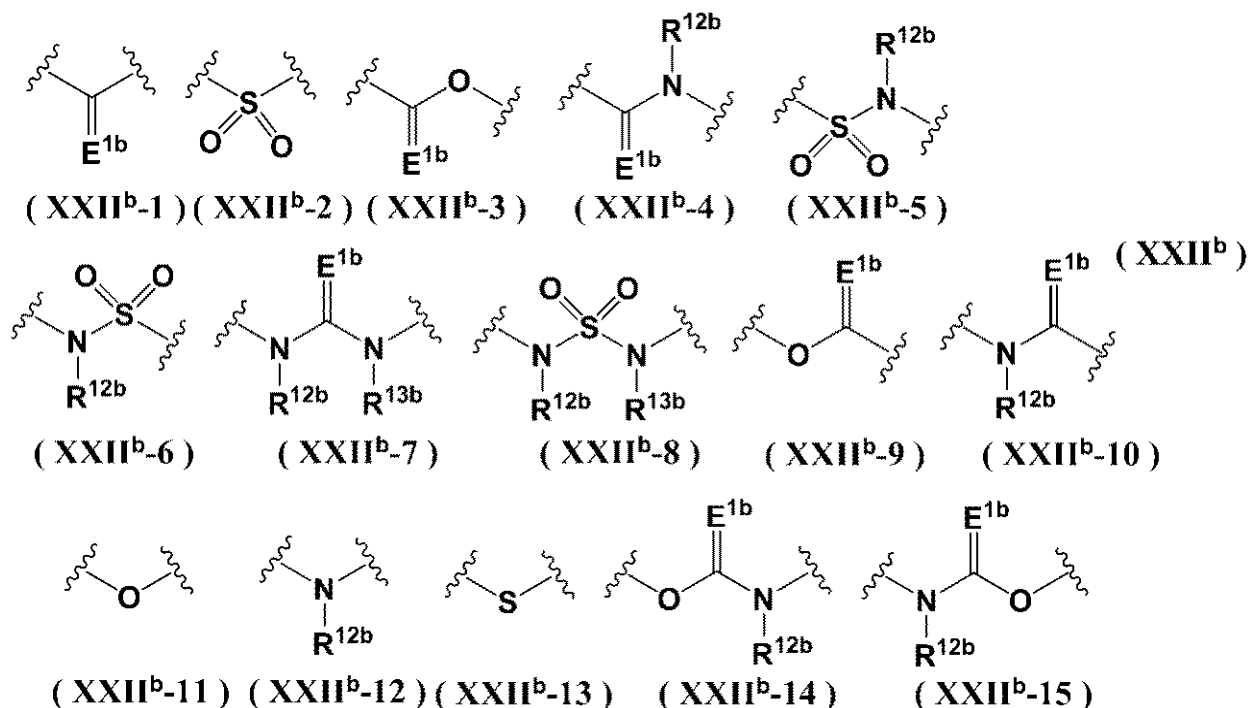
30

n^bが、0又は1であり、

R^{3b}が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3アルキル基、C₁ - 3ハロアルキル基、C₃ - 6シクロアルキル基、C₁ - 3アルコキシ基、C₁ - 3ハロアルコキシ基又はC₁ - 3アルキルスルホニル基であり、

L^{3b}が単結合又は下記式(XXI^b-1)から式(XXI^b-15)

【化 2 3】



10

20

(式中、E^{1b}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{12b}及びR^{13b}は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆ハロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基及びC₁₋₃ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。)の何れかであり、

L^{3b}が単結合のとき、R^{2b}が水素原子、ハロゲン原子、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{3b}が単結合ではないとき、R^{2b}は水素原子、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V^{6b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)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。

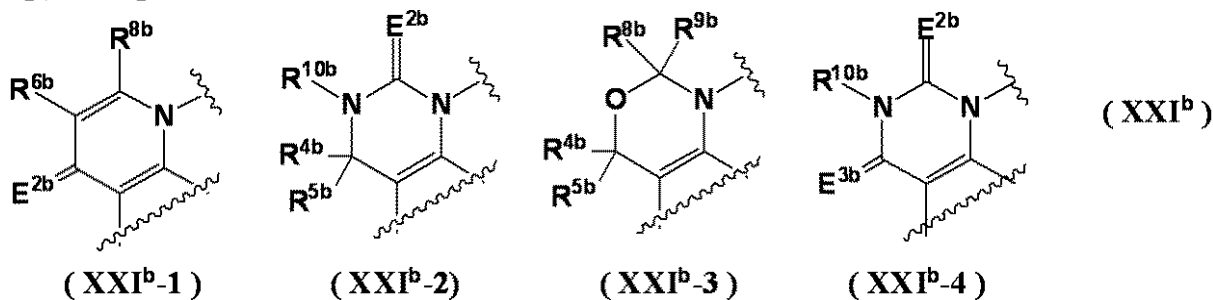
30

40

【請求項 30】

環A^bが、下記式(XXI^b-1)から式(XXI^b-4)

【化 2 4】



(式中、E^{2b}及びE^{3b}はそれぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{8b}及びR^{9b}は、水素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁－3アルキル基であり、R^{10b}は、水素原子、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、シアノ基、水酸基、C₁－3アルコキシ基、C₁－3アルキルチオ基、モノC₁－3アルキルアミノ基、ジC₁－3アルキルアミノ基、モノC₁－3アルキルアミノカルボニル基、ジC₁－3アルキルアミノカルボニル基、C₃－6シクロアルキル基、4－7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5－6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5－6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、C₁－3アルキル基及びC₁－3ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₁－6ハロアルキル基、C₃－6シクロアルキル基又は4－7員非芳香族複素環基である。)の何れかである請求項1又は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。

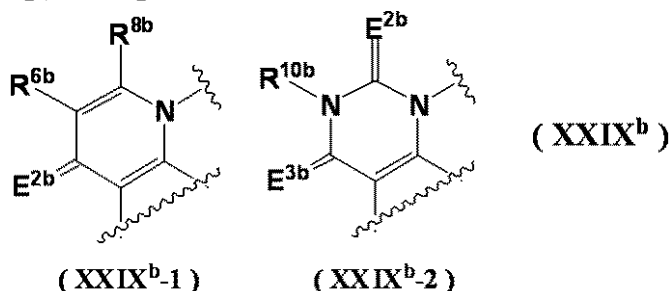
10

20

【請求項 3 1】

環A^bが、下記式(XXIX^b-1)又は式(XXIX^b-2)

【化 2 5】



30

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、酸素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁－3アルキル基であり、R^{8b}は水素原子であり、R^{10b}は、水素原子、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、シアノ基、水酸基、C₁－3アルコキシ基、C₁－3アルキルチオ基、ジC₁－3アルキルアミノ基、C₃－6シクロアルキル基及び4－7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₁－6ハロアルキル基、C₃－6シクロアルキル基又は4－7員非芳香族複素環基である。)である請求項1、29及び30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。

40

【請求項 3 2】

L^{1b}が単結合であり、

L^{2b}が単結合、C₁－6アルキレン基、C₂－6アルケニレン基又はC₁－6ハロアルキレン基(該C₁－6アルキレン基、C₂－6アルケニレン基及びC₁－6ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)であり、環B^bが、C₃－11シクロアルカン又は4－7員非芳香族複素環であり、n^bが、0又は1であり、

50

R^{3b} が水酸基、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基である請求項 1 及び 29 乃至 31 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 33】

R^{1b} が水素原子であり、 L^{1b} が単結合であり、環 B^b が C_{3-11} シクロアルカンであり、 L^{2b} が C_{1-6} アルキレン基であり、 L^{3b} が前記式 ($XXII^b-11$) であり、 n^b が 0 又は 1 である、請求項 29 乃至 32 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。

【請求項 34】

L^{3b} が単結合であり、
 R^{2b} が水素原子、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基（該 4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 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、1 個のシアノ基で置換されている。）、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、4-7 員非芳香族複素環基、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、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である請求項 1 及び 29 乃至 32 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。

【請求項 35】

R^{2b} が水素原子、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基（該フェニル基、5-10 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。）である請求項 34 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。

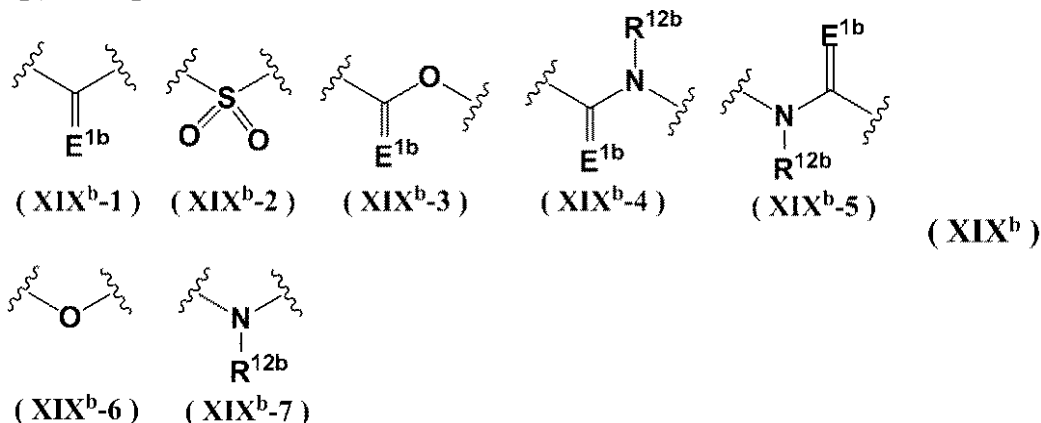
【請求項 36】

R^{2b} が、4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 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、1 個のシアノ基で置換されている。）及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である請求項 34 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 37】

L^{3b} が、下記式 (XXI^b-1) から式 (XXI^b-7)

【化 2 6】



10

(式中、E^{1b}は酸素原子であり、R^{12b}は水素原子又は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、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)又はC₁ - 6 ハロアルキル基である。)の何れかであり、

R^{2b}が水素原子、C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 ハロアルキル基 (該C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルキルチオ基、C₁ - 6 アルキルスルホニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基 (該C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{2b}、モノC₁ - 6 アルキルアミノスルホニル基及びジC₁ - 6 アルキルアミノスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5 - 6 員芳香族複素環基又は8 - 11 員部分飽和芳香族環基 (該C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5 - 6 員芳香族複素環基及び8 - 11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は置換基群V^{2b}、モノC₁ - 6 アルキルアミノスルホニル基及びジC₁ - 6 アルキルア

20

30

【請求項 3 8】

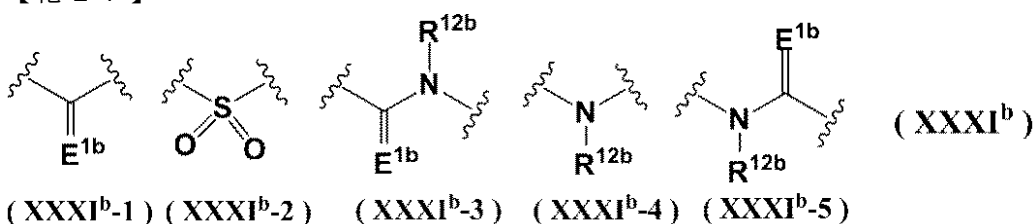
R^{1b}が水素原子であり、L^{1b}が単結合であり、環B^bがC₃ - 11 シクロアルカンであり、L^{2b}がC₁ - 6 アルキレン基であり、L^{3b}が前記式(XIX^b-6)であり、n^bが0又は1である、請求項37に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3 9】

L^{3b}が下記式(XXXI^b-1)から式(XXXI^b-5)

40

【化 2 7】



(式中、E^{1b}は酸素原子であり、R^{12b}は水素原子、C₁ - 3 アルキル基 (該C₁ - 3 アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₃ - 6 シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されて

50

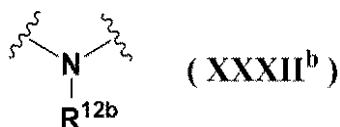
いる。)又は C_{1-3} ハロアルキル基である。)の何れかであり、
 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1個の水酸基又はハロゲン原子で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である請求項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。

10

【請求項40】

L^{3b} が式($XXXI^b$)

【化28】



20

(式中、 R^{12b} は、水素原子、 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)又は C_{1-3} ハロアルキル基である。)であり、

R^{2b} が水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基(該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基(該 C_{3-6} シクロアルキル基は、無置換であるか又は、1個の水酸基で置換されている。))、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基又は4-7員非芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基及び4-7員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である請求項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。

30

【請求項41】

L^{2b} が単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、環 B^b が、シクロヘキサン又はピペリジンである請求項1及び29乃至40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。

40

【請求項42】

n^b が0又は1であり、 R^{3b} が C_{1-3} アルキル基である請求項1乃至41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。

【請求項43】

環 B^b が C_{3-11} シクロアルカンであり、 n^b が0である請求項2、33又は38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44】

請求項1乃至43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

50

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 J A K 阻害剤。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載の J A K 阻害剤を有効成分として含有する J A K 阻害作用が有効な疾患の予防、治療又は改善薬。

【請求項 4 6】

請求項 4 4 に記載の J A K 阻害剤を有効成分として含有する関節リウマチ治療薬。

【請求項 4 7】

請求項 1 乃至 4 3 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。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は J A K 阻害作用を示す新規な 3 環性ピリミジン化合物及び 3 環性ピリジン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

J A K (J a n u s k i n a s e) ファミリーはチロシンキナーゼの一種であり、J A K 1、J A K 2、J A K 3 及び T y k 2 (T y r o s i n e k i n a s e 2) の 4 種類が知られており、サイトカインシグナルの伝達に重要な役割を果たしている。

【0003】

20

このファミリーに属する J A K 3 以外のキナーゼは広範な組織で発現しているが、J A K 3 は免疫細胞に限局して発現している。このことは、J A K 3 が I L (I n t e r l e u k i n) - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 1 5 及び I L - 2 1 等の多様な受容体を介したシグナル伝達に、共通 γ 鎖と非共有結合的に会合することにより重要な役割を果たすことと矛盾しない（非特許文献 1、及び 2）。

【0004】

また、X 連鎖重症複合免疫不全症 (X - l i n k e d S e v e r e C o m b i n e d I m m u n o D e f i c i e n c y : X S C I D) と呼ばれる免疫不全症の患者集団においては、J A K 3 タンパクレベルの低下、若しくは共通 γ 鎖の遺伝子欠損が見られる。このことは、免疫抑制が J A K 3 を介したシグナル経路を遮断することにより生じて

30

【0005】

動物実験では、J A K 3 が B - 及び T - リンパ球の成熟に重要な役割を果たすだけでなく、T - リンパ球の機能維持にも重要であることが示されている。従って、このメカニズムを通じた免疫応答の制御により、臓器移植時の拒絶や自己免疫疾患のような T - リンパ球の増殖異常が関与する疾患の治療が見込まれる。

【0006】

J A K 1 は、J A K 1 ノックアウトマウスや J A K 1 欠損細胞の解析から、I F N (I n t e r f e r o n) α 、I F N β 、I F N γ 、I L - 2、I L - 4、I L - 6、I L - 7、I L - 1 5 等の多様な受容体を介したシグナル伝達に関与していることが示されている（非特許文献 5）。

40

【0007】

従って、これらのシグナル伝達を介した炎症応答の制御により、自己免疫疾患や臓器移植時の急性及び慢性拒絶のようなマクロファージやリンパ球の活性化が関与する疾患の治療が見込まれる。

【0008】

J A K 2 は、J A K 2 ノックアウトマウスや J A K 2 欠損細胞の解析から、E P O (E r y t h r o p o i e t i n) α 、トロンボポエチン、I F N γ 、I L - 3、G M - C S F 等の多様な受容体を介したシグナル伝達に関与していることが示されている（非特許文献 6、7、及び 8）。

50

【0009】

これらのシグナル伝達は、骨髄中の赤血球、血小板などの前駆細胞の分化に関与すると考えられる。なお、JAK2の617番残基のフェニルアラニンがバリンに置換されている場合があり、骨髄増殖性疾患との関与が示唆されている（非特許文献6）。

【0010】

従って、これらのメカニズムを通じた骨髄前駆細胞の分化の制御により、骨髄増殖性疾患の治療が見込まれる。

【0011】

また、JAK阻害剤であるCP-690, 550が臨床試験において関節リウマチ及び乾癬において病態改善効果を示すこと（非特許文献9、及び10参照）、サル腎移植モデルにおける拒絶抑制効果及びマウス喘息モデルにおける気道炎症抑制効果を示すことが報告されている（非特許文献11、及び12）。

10

【0012】

これらの知見から、JAK阻害剤により免疫活性を抑制することは、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患及びアレルギー性疾患の予防又は治療に有益であると考えられている。CP-690, 550以外のJAK阻害作用を有する化合物としては、下記報告などにおいて既知であるが（特許文献1乃至11）、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】

20

【0013】

【特許文献1】WO01/42246

【特許文献2】WO2008/084861

【特許文献3】WO2010/119875

【特許文献4】WO2011/045702

【特許文献5】WO2011/068881

【特許文献6】WO2011/075334

【特許文献7】WO2007/007919

【特許文献8】WO2007/077949

【特許文献9】WO2009/152133

30

【特許文献10】WO2011/086053

【特許文献11】WO2011/068899

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】セル、第109巻（suppl.）、S121-131ページ、2002年（Cell, 2002, 109, pp. S121-131）

【非特許文献2】サイエンス、第298巻、1630-1634ページ、2002年（Science, 2002, 298, pp. 1630-1634）

【非特許文献3】ネイチャー、第377巻、65-68ページ、1995年（Nature, 1995, 377, pp. 65-68）

40

【非特許文献4】サイエンス、第270巻、797-800ページ、1995年（Science, 1995, 270, pp. 797-800）

【非特許文献5】ジャーナル オブ イムノロジー、第178巻、2623-2629ページ、2007年（J. Immunol., 2007, 178, pp. 2623-2629）

【非特許文献6】パソロジー バイオロジー、第55巻、88-91ページ、2007年（Pathol. Biol., 2007, 55, pp. 88-91）

【非特許文献7】がん ジェネティクス アンド サイトジェネティクス、第189巻、43-47ページ、2009年（Cancer Genet. Cytogenet., 2009, 189, pp. 43-47）

50

【非特許文献 8】セミナーズ イン セル アンド デベロップメンタル バイオロジー、第 19 巻、385-393 ページ、2008 年 (Semin. Cell. Dev. Biol., 2008, 19, pp. 385-393)

【非特許文献 9】アースライティス アンド リウマチズム、第 60 巻、1895-1905 ページ、2009 年 (Arthritis Rheum., 2009, 60, pp. 1895-1905)

【非特許文献 10】ジャーナル オブ インヴェスティゲイティブ ダーマトロジー、第 129 巻、2299-2302 ページ、2009 年 (J. Invest. Dermatol., 2009, 129, pp. 2299-2302)

【非特許文献 11】サイエンス、第 302 巻、875-878 ページ、2003 年 (Science, 2003, 302, pp. 875-878) 10

【非特許文献 12】ヨーロッパジャーナル オブ ファーマコロジー、第 582 巻、154-161 ページ、2008 年 (Eur. J. Pharmacol., 2008, 582, pp. 154-161)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、優れた JAK 阻害活性を有し、特に自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患の予防又は治療に有用な、新規な医薬化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】 20

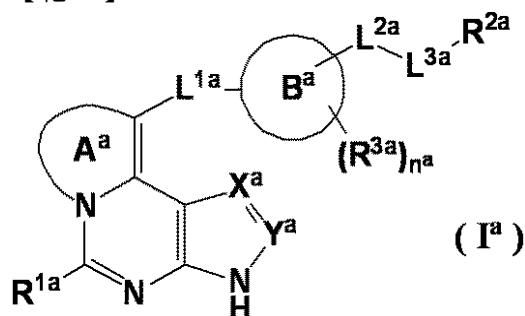
【0016】

本発明者らは JAK 阻害活性を有する新規な低分子化合物を見出すべく、鋭意検討したところ、本発明化合物が高い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。

(1) 式 (I^a)

【0017】

【化 1】

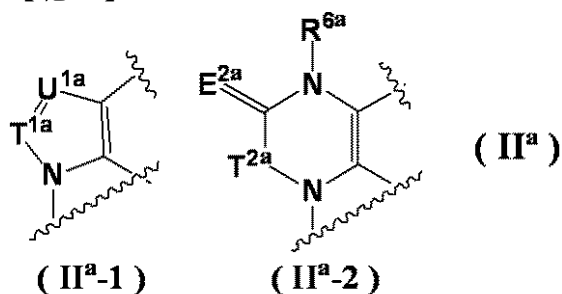


【0018】

〔式中、環 A^a は下記式 (II^a-1) 又は式 (II^a-2)〕

【0019】

【化 2】 40



【0020】

〔式中、T^{1a} は窒素原子又は CR^{4a} であり、U^{1a} は窒素原子又は CR^{5a} であり、 50

T^{2a} は単結合又は $CR^{7a}R^{8a}$ であり、 E^{2a} は酸素原子又は硫黄原子である。) の何れかであり、

X^a は窒素原子又は CR^{9a} であり、

Y^a は CR^{10a} であり、

R^{1a} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基であり、

環 B^a は、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン (該 C_{3-11} シクロアルカン及び C_{3-11} シクロアルケンの環を構成する 1 個のメチレン基が、カルボニル基であってもよい。)、

3-14 員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は 5-10 員芳香族複素環であり、

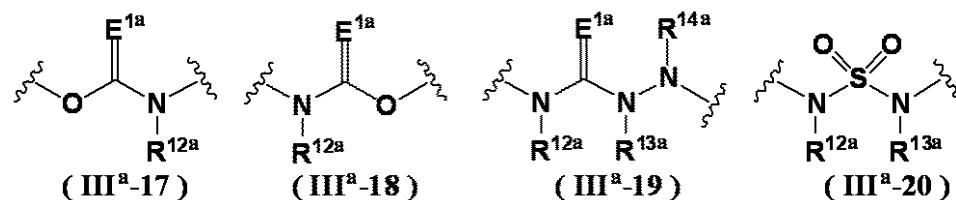
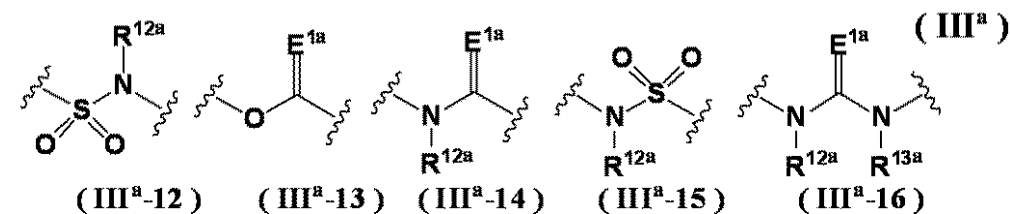
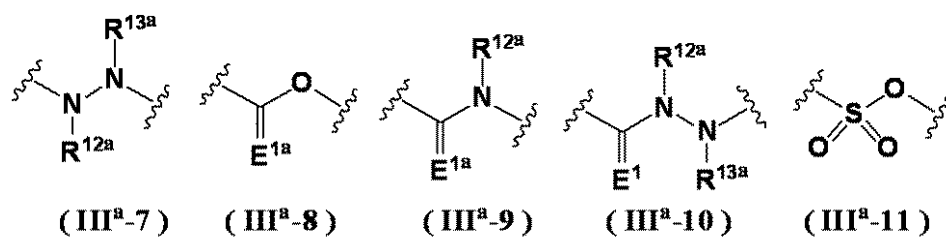
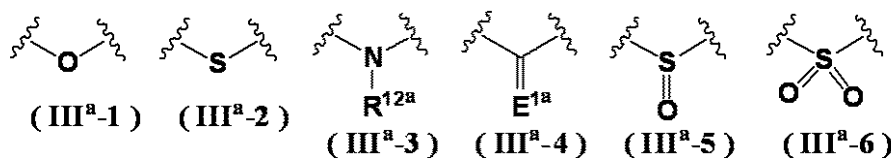
L^{1a} は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、

L^{2a} は、単結合、 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 (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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、
 $=C(R^{15a})-$ (式中、 R^{15a} は水素原子又はシアノ基であり、環 B^a と L^{2a} をつなぐ結合は二重結合である。) 又は $=C(R^{15a})-CH_2-$ (式中、 R^{15a} は水素原子又はシアノ基であり、環 B^a と L^{2a} をつなぐ結合は二重結合である。) であり、

L^{3a} は単結合であるか又は、下記式 (III^a-1) から式 (III^a-20) 又は式 (XIII^a)

【0021】

【化 3】



10

20

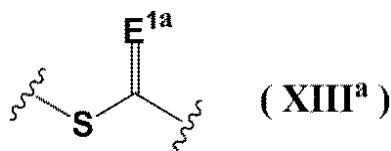
30

40

50

【0022】

【化4】



【0023】

(式中、E^{1a}は酸素原子、硫黄原子又はNR^{11a}である。)の何れかであり、L^{3a}が単結合のとき、R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子、アジド基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-14員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基又は8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-14員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}、置換基群V^{9a}及びC₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、1個のC₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基(該C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{3a}が単結合ではないとき、R^{2a}は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基(該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基及びC₂₋₆アルキニル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{6a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-14員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基又は8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-14員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

n^aは、0、1又は2であり、

R^{3a}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆ハロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基であり(n^aが2のとき、R^{3a}は同一であっても異なっても良い。)であり、

R^{4a}、R^{5a}、R^{7a}及びR^{8a}はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、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、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、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V^{3a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₃₋₁₁シク

ロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{6a} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{9a} 及び R^{10a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{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、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基であり、

R^{11a} は、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^{12a} 、 R^{13a} 及び R^{14a} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2a} 、置換基群 V^{8a} 及び置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基又は8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{4a} 及び置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群 V^{1a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、3-11員非芳香族複素環基、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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基により構成される置換基群であり、置換基群 V^{2a} は、置換基群 V^{1a} を構成する各基、並びに、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基（該 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群 V^{3a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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} ハロアルコキシ基、 C_{1-6}

— 6 アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{4a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{5a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基（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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{6a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（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

10

20

30

40

50

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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10 員芳香族複素環基、8-14 員部分飽和芳香族環基及び 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基、8-14 員部分飽和芳香族環基及び 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{4a} 及び置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{8a} は、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基及び 3-11 員非芳香族複素環基は、置換基群 V^{2a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）、8-14 員部分飽和芳香族環基及び 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 8-14 員部分飽和芳香族環基及び 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{9a} は、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} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（該モノ 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} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基及び C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基（該 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル基及び C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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である。]

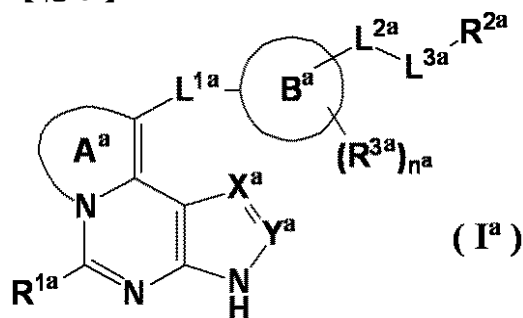
で表される化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0024】

(2) 式 (I^a)

【0025】

【化 5】



【0026】

[式中、環 A^a は下記式 (I I^a - 1) 又は式 (I I^a - 2)

【0027】

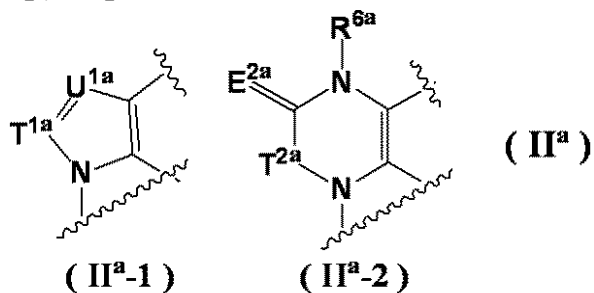
10

20

30

40

【化 6】



【0028】

10

(式中、T^{1a}は窒素原子又はCR^{4a}であり、U^{1a}は窒素原子又はCR^{5a}であり、T^{2a}は単結合又はCR^{7a}R^{8a}であり、E^{2a}は酸素原子又は硫黄原子である。)の何れかであり、

X^aは窒素原子又はCR^{9a}であり、

Y^aはCR^{10a}であり、

R^{1a}は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 6 ハロアルキル基であり、

環B^aは、C₃ - 11 シクロアルカン、C₃ - 11 シクロアルケン、3 - 11 員非芳香族複素環、C₆ - 14 芳香族炭化水素環又は5 - 10 員芳香族複素環であり、

L^{1a}は、単結合、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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

20

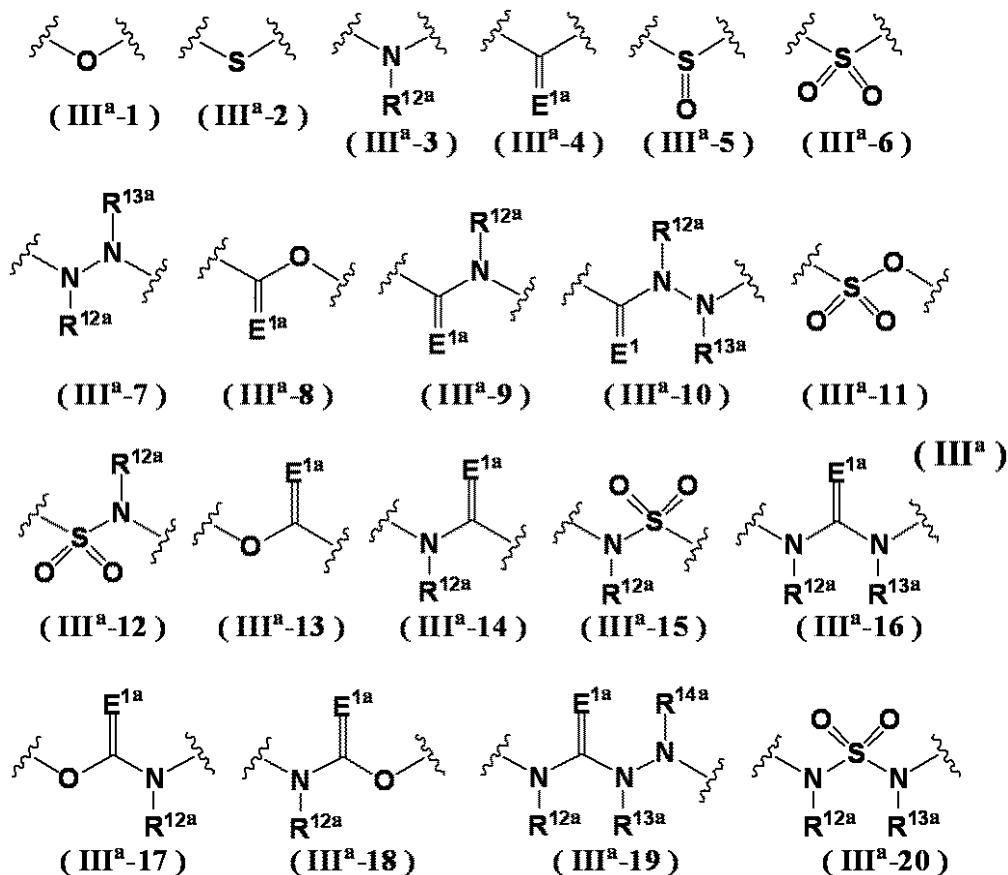
L^{2a}は、単結合、C₁ - 6 アルキレン基、C₂ - 6 アルケニレン基又はC₂ - 6 アルキニレン基(該C₁ - 6 アルキレン基、C₂ - 6 アルケニレン基及びC₂ - 6 アルキニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{3a}は単結合又は下記式(III^a-1)から式(III^a-20)

30

【0029】

【化 7】



10

20

【0030】

(式中、E^{1a}は酸素原子、硫黄原子又はNR^{11a}である。)の何れかであり、
L^{3a}が単結合のとき、R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子、C₃₋₁₁シクロアルキル基、
3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}より単独に若しくは

30

異なつて選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、
L^{3a}が単結合ではないとき、R^{2a}は水素原子、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V^{5a}より単独に若しくは異なつて選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}より単独に若しくは異なつて選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

40

n^aは、0、1又は2であり、

R^{3a}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆ハロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基であり(n^aが2のとき、R^{3a}は同一であっても異なつていても良い)、

50

R^{4a}、R^{5a}、R^{7a}及びR^{8a}はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、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、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、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V^{3a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{6a}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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（該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基及びジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群V^{3a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{9a}及びR^{10a}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基又は5-10員芳香族複素環基であり、

R^{11a}は、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基であり、

R^{12a}、R^{13a}及びR^{14a}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆ハロアルキル基（該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{2a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

置換基群V^{1a}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆ハロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、3-11員非芳香族複素環基、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及びC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基により構成される置換基群であり、置換基群V^{2a}は、置換基群V^{1a}を構成する各基、並びにC₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基（該C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群 V^{3a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-11$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-11$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{4a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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、 $3-11$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-11$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{5a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-11$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員芳香族複素環基（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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-11$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び $5-10$ 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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である。]

で表される上記（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。

【0031】

（3） R^{1a} が水素原子である上記（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。

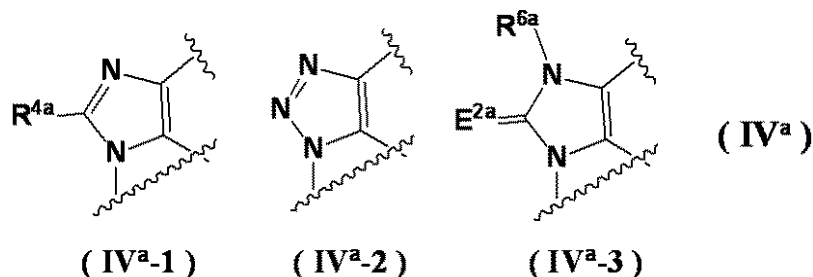
(4) Y^a が CR^{10a} (式中、 R^{10a} は水素原子である。) である上記 (2) 又は (3) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(5) X^a が窒素原子又は CR^9a (式中、 R^9a は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) である上記 (2) 乃至 (4) の何れかに記載の化合物、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) 環 A^a が下記式 (IV^a-1) から式 (IV^a-3)

【0032】

【化8】



10

【0033】

(式中、 E^{2a} は酸素原子又は硫黄原子である。) の何れかである上記 (2) 乃至 (5) の何れかに記載の化合物、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。

20

【0034】

(7) L^{1a} が、単結合であり、

L^{2a} は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基 (該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、

環 B^a が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は 5-10 員芳香族複素環であり、

30

n^a が、0 又は 1 であり、

R^{3a} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3a} が単結合であり、

R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である上記 (2) 乃至 (6) の何れかに記載の化合物、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。

40

【0035】

(8) L^{1a} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、

L^{2a} が、単結合又は 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、1 個のシアノ基又は C_{1-3} ハロアルキル基で置換されている。) であり、

環 B^a が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、ベンゼン又は 5-6 員芳香族複素環であり、

n^a が、0 又は 1 であり、

R^{3a} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲ

50

ン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3a} が単結合であり、

R^{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である上記（2）乃至（6）の何れかに記載の化合物、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

【0036】

（9）環 B^a が、 C_{3-11} シクロアルカン、4-7員非芳香族複素環又はベンゼンであり、

n^a が、0又は1であり、

R^{3a} が、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基又は C_{1-3} アルキル基である上記（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。

（10） L^{2a} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{1-6} ハロアルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{1-6} ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）であり、

20

環 B^a が、 C_{3-11} シクロアルカン又は4-7員非芳香族複素環であり、

R^{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 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、 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（該 C_{1-6} アルキル基、 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、 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} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及び C_{1-3} アルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。））、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である上記（7）又は（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。

30

40

【0037】

（11） L^{2a} が単結合、 C_{1-3} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基（該 C_{1-3} アルキレン基及び C_{2-3} アルケニレン基は、無置換であるか又は、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）又は C_{1-3} ハロアルキレン基であり、

R^{2a} が水素原子又はハロゲン原子である上記（7）又は（9）に記載の化合物、該化合

50

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) 環 B^a が、 C_{4-7} シクロアルカン又は4-7員非芳香族複素環であり、
 R^{2a} が、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基（該3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基（該 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基及びジ C_{1-3} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルチオ基、 C_{1-3} ハロアルキルチオ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} ハロアルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である上記（7）、（9）及び（10）の何れかに記載の化合物、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

【0038】

(13) 環 B^a が、 C_{4-7} シクロアルカンであり、
 R^{2a} が、4-7員非芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 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、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基（該 C_{1-3} アルコキシ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基及び C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）である上記（7）、（9）及び（10）の何れかに記載の化合物、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。

20

30

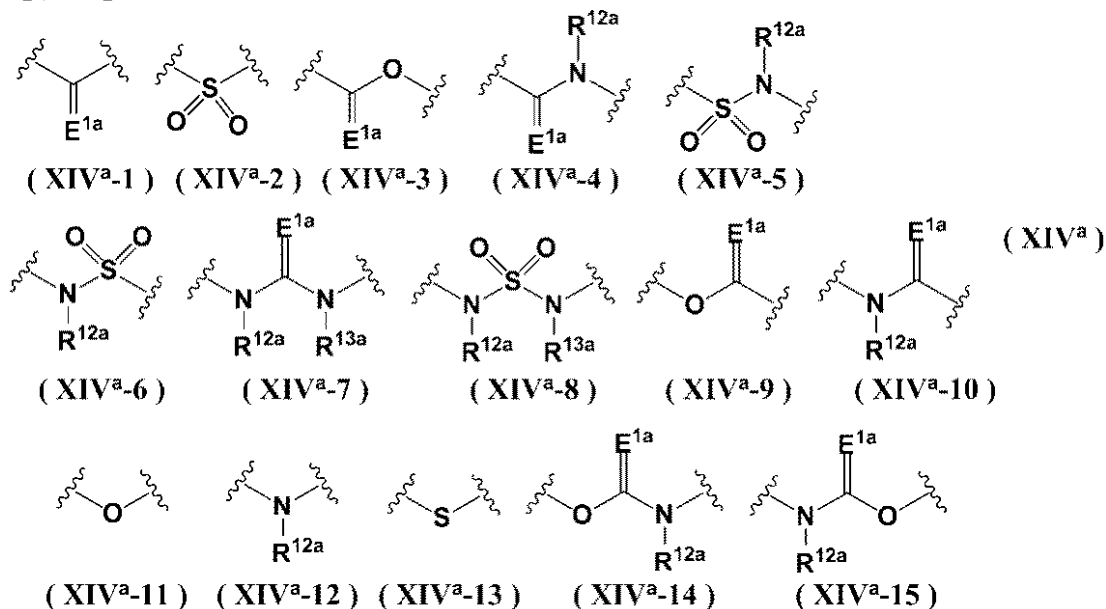
【0039】

(14) L^{1a} が、単結合であり、
 L^{2a} は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、
環 B^a が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、
 n^a が、0又は1であり、
 R^{3a} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、
 L^{3a} が下記式（XIV^a-1）から式（XIV^a-15）

40

【0040】

【化 9】



10

【0041】

(式中、E^{1a}は酸素原子、硫黄原子又はNR^{11a}(式中R^{11a}は、水酸基又はC₁ - ₃アルコキシ基である。)であり、R^{12a}及びR^{13a}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁ - ₆アルキル基又はC₁ - ₆ハロアルキル基(該C₁ - ₆アルキル基及びC₁ - ₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、シアノ基、C₃ - ₁₁シクロアルキル基、C₁ - ₆アルコキシ基、C₁ - ₆ハロアルコキシ基、C₁ - ₆アルキルチオ基、C₁ - ₆アルキルスルホニル基、C₁ - ₆ハロアルキルスルホニル基、C₁ - ₆アルコキシカルボニル基、3 - ₁₁員非芳香族複素環基、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、フェニル基及び5 - ₁₀員芳香族複素環基(該フェニル基及び5 - ₁₀員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。)の何れかであり、

20

30

R^{2a}が水素原子、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V^{5a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は5 - ₁₀員芳香族複素環基(該C₃ - ₁₁シクロアルキル基、3 - ₁₁員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び5 - ₁₀員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である上記(2)乃至(6)の何れかに記載の化合物、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。

40

【0042】

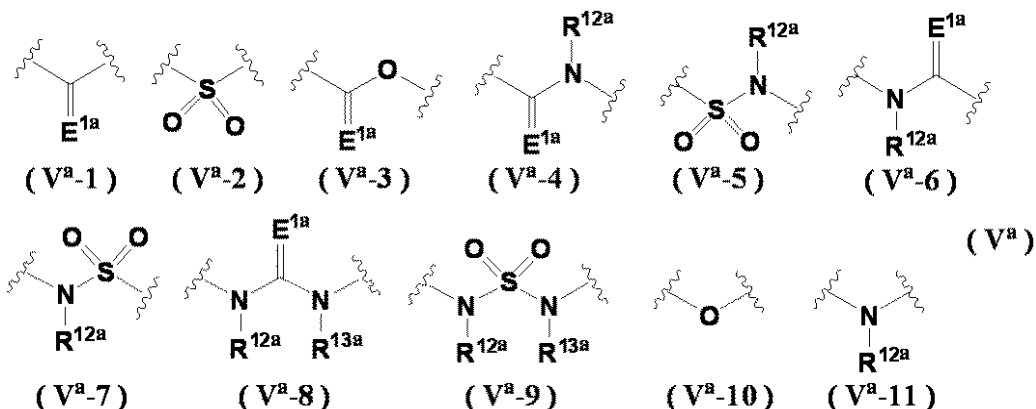
(15) L^{1a}が、単結合又はC₁ - ₃アルキレン基であり、L^{2a}が、単結合又はC₁ - ₃アルキレン基(該C₁ - ₃アルキレン基は無置換であるか又は、1個のシアノ基又はC₁ - ₃ハロアルキレン基で置換されている。)であり、環B^aが、C₃ - ₁₁シクロアルカン、C₃ - ₁₁シクロアルケン、3 - ₁₁員非芳香族複素環、ベンゼン又は5 - ₆員芳香族複素環であり、n^aが、0又は1であり、R^{3a}が、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - ₃アルキル基、C₁ - ₃ハロアルキル基、C₃ - ₆シクロアルキル基、C₁ - ₃アルコキシ基、C₁ - ₃ハロアルコキシ基又はC₁ - ₃アルキルスルホニル基であり、

50

L^{3a} が下記式 (V^a-1) から式 (V^a-11)

【0043】

【化10】



10

【0044】

(式中、 E^{1a} は酸素原子であり、 R^{12a} 及び R^{13a} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_1-6 アルキル基又は C_1-6 ハロアルキル基である。) の何れかであり、 R^{2a} が水素原子、 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^{5a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 C_3-6 シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_3-6 シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である (2) 乃至 (6) の何れかに記載の化合物、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。

20

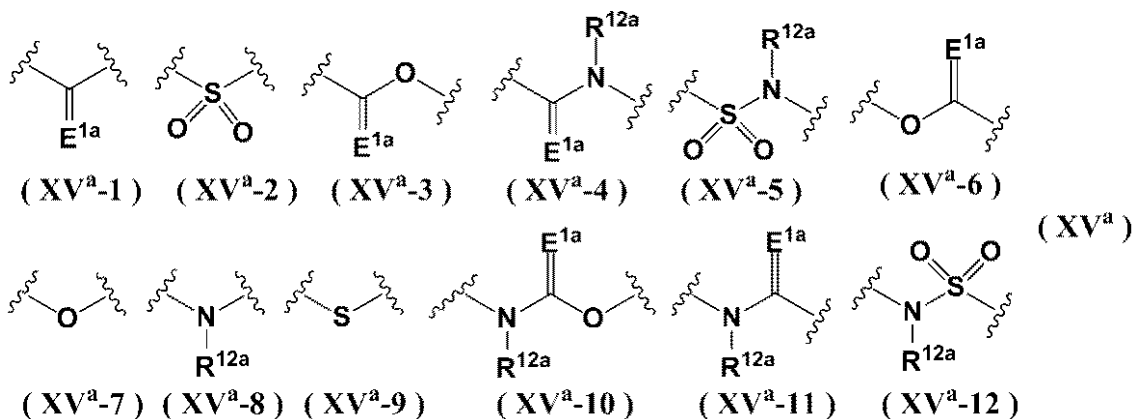
【0045】

(16) L^{2a} が単結合、 C_1-3 アルキレン基、 C_2-3 アルケニレン基 (該 C_1-3 アルキレン基及び C_2-3 アルケニレン基は、無置換であるか又は、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) 又は C_1-3 ハロアルキレン基であり、環 B^a が、 C_3-11 シクロアルカン、4-7 員非芳香族複素環又はベンゼンであり、 n^a が、0 又は 1 であり、 R^{3a} がハロゲン原子、シアノ基又は C_1-3 アルキル基であり、 L^{3a} が下記式 (XV^a-1) から式 (XV^a-12)

30

【0046】

【化11】



40

【0047】

(式中、 E^{1a} は酸素原子又は NR^{11a} (式中 R^{11a} は、水酸基である。) であり、 R^{12a} は、水素原子、 C_1-6 アルキル基又は C_1-6 ハロアルキル基 (該 C_1-6 ア

50

ルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）である。）の何れかである上記（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。

【0048】

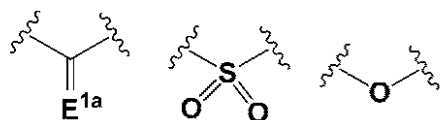
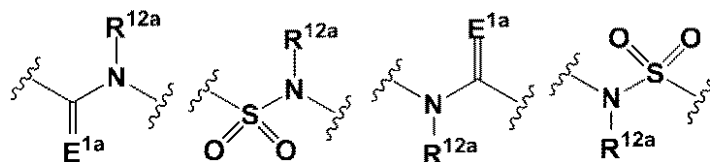
（17） L^{2a} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、
環 B^a が、 C_{4-7} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、
 R^{2a} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（該モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、4-7 員非芳香族複素環基及びフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。）より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 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、シアノ基、水酸基及び C_{1-3} アルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（該 C_{1-6} アルコキシカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）、4-7 員非芳香族複素環基及びフェニル基（該フェニル基は無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。）である上記（14）又は（16）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。

【0049】

（18） L^{3a} が下記式（XXIII^a-1）から式（XXIII^a-7）

【0050】

【化 1 2】

(XXIII^a-1) (XXIII^a-2) (XXIII^a-3)(XXIII^a)(XXIII^a-4) (XXIII^a-5) (XXIII^a-6) (XXIII^a-7)

【0051】

(式中、E^{1a}は酸素原子であり、R^{12a}は、水素原子、C₁ - 3アルキル基(該C₁ - 3アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)又はC₁ - 3ハロアルキル基である。)の何れかであり、

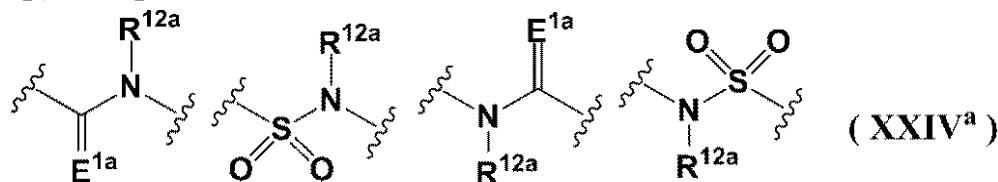
R^{2a}がC₁ - 6アルキル基(該C₁ - 6アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)、C₁ - 6ハロアルキル基、C₃ - 6シクロアルキル基、4 - 7員非芳香族複素環基又はフェニル基(該4 - 7員非芳香族複素環基及びフェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C₁ - 3アルキル基及びC₁ - 3ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である上記(14)、(16)及び(17)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0052】

(19) L^{3a}が下記式(XXIV^a-1)から式(XXIV^a-4)

【0053】

【化 1 3】

(XXIV^a-1) (XXIV^a-2) (XXIV^a-3) (XXIV^a-4)

【0054】

(式中、E^{1a}は酸素原子であり、R^{12a}は、水素原子、C₁ - 3アルキル基(該C₁ - 3アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)又はC₁ - 3ハロアルキル基である。)の何れかであり、

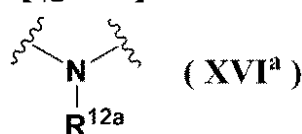
R^{2a}がC₁ - 3アルキル基(該C₁ - 3アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)、C₁ - 3ハロアルキル基又はC₃ - 6シクロアルキル基である上記(14)、及び(16)乃至(18)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0055】

(20) L^{3a}が式(XVI^a)

【0056】

【化 1 4】

(XVI^a)

10

20

30

40

50

【0057】

(式中、 R^{12a} は水素原子、 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、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))又は C_{1-3} ハロアルキル基である。)であり、

R^{2a} が水素原子、 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基(該モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。))、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及びフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))

、
 C_{1-6} ハロアルキル基(該 C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基及び C_{1-3} アルキルチオ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))、

C_{3-11} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 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、水酸基、シアノ基及び C_{1-3} アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。))である上記(14)、(16)及び(17)の何れかに記載の化合物、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。

【0058】

(21)環 B^a が、シクロヘキサン又はピペリジンである上記(2)乃至(12)、及び(14)乃至(19)の何れかに記載の化合物、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。

(22)環 B^a が、シクロヘキサンである上記(13)又は(20)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。

(23) X^a が CR^{9a} (式中、 R^{9a} は水素原子である。))である上記(5)乃至(22)の何れかに記載の化合物、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。

(24)環 A^a が下記式(IV^a-1)から式(IV^a-3)

【0059】

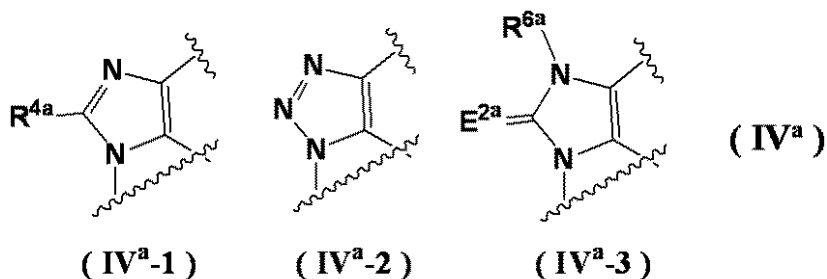
10

20

30

40

【化 1 5】



【0060】

10

(式中、E^{2a}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4a}及びR^{6a}はそれぞれ独立して、水素原子、又はC₁ - 3アルキル基である。)の何れかである上記(6)乃至(23)の何れかに記載の化合物、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。

【0061】

20

(25) L^{1a}が単結合であり、
 L^{2a}が単結合又はC₁ - 3アルキレン基であり、
 環B^aが、C₄ - 7シクロアルカン、ベンゼン又は4 - 7員非芳香族複素環であり、
 n^aが、0であり、
 L^{3a}が単結合であり、
 R^{2a}が水素原子である上記(8)、(23)及び(24)の何れかに記載の化合物、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。

(26) L^{1a}が単結合であり、

L^{2a}が単結合であり、

環B^aが、C₄ - 7シクロアルカン又は4 - 7員非芳香族複素環であり、

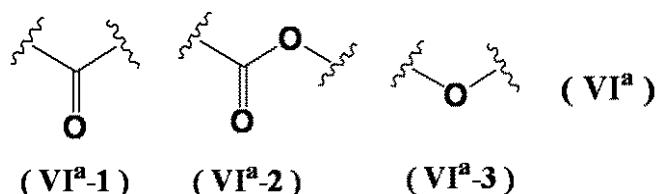
n^aが0であり、

L^{3a}が下記式(VI^a-1)から式(VI^a-3)

【0062】

【化 1 6】

30



【0063】

40

の何れかであり、

R^{2a}が、水素原子又はC₁ - 3アルキル基(該C₁ - 3アルキル基は、無置換であるか又は1個のシアノ基又はフェニル基で置換されている。)である上記(15)、(23)及び(24)の何れかに記載の化合物、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。

(27) 環B^aが、シクロヘキサン、ベンゼン又はピペリジンである上記(2)乃至(6)、(8)、(15)、(25)及び(26)の何れかに記載の化合物、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。

【0064】

(28) R^{1a}が、水素原子であり、

X^aが、CR^{9a}(式中、R^{9a}は水素原子又はハロゲン原子である。)であり、

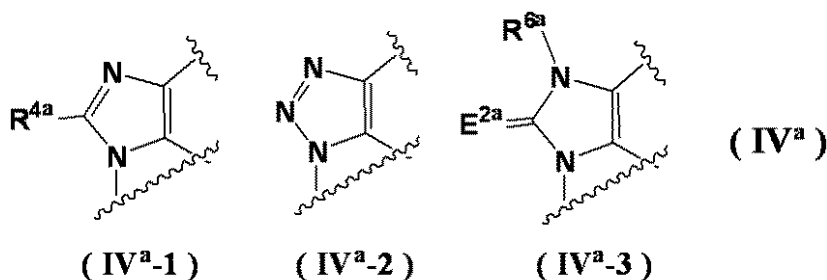
Y^aが、CR^{10a}(式中、R^{10a}は水素原子である。)であり、

環A^aが下記式(IV^a-1)から式(IV^a-3)

【0065】

50

【化 17】



【0066】

10

(式中、E^{2a}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4a}は、水素原子又はC₁ - 3アルキル基であり、R^{6a}は水素原子である。)の何れかであり、

L^{1a}が、単結合であり、

環B^aが、C₃ - 11シクロアルカン、C₃ - 11シクロアルケン(該C₃ - 11シクロアルカン及びC₃ - 11シクロアルケンの環を構成する1個のメチレン基が、カルボニル基に置換されてもよい。)、3 - 11員非芳香族複素環、C₆ - 14芳香族炭化水素環又は5 - 10員芳香族複素環であり、

n^aが、0、1又は2であり、

R^{3a}が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3アルキル基、C₁ - 3ハロアルキル基又はC₁ - 3アルコキシ基であり(n^aが2のとき、R^{3a}は同一であっても異なっても良い。)、

20

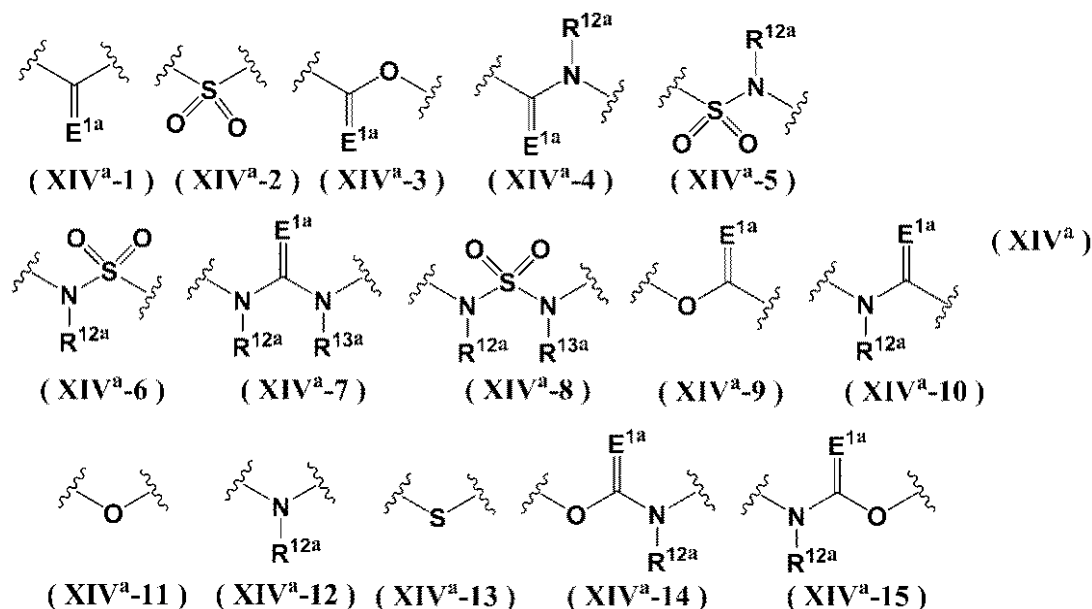
L^{2a}は、単結合、C₁ - 6アルキレン基、C₂ - 6アルケニレン基(該C₁ - 6アルキレン基及びC₂ - 6アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、=C(R^{15a})-(式中、R^{15a}は、水素原子又はシアノ基であり、環B^aとL^{2a}をつなぐ結合は二重結合である。)又は=C(R^{15a})-CH₂-(式中、R^{15a}は、水素原子又はシアノ基であり、環B^aとL^{2a}をつなぐ結合は二重結合である。)であり、

L^{3a}が単結合であるか又は、下記式(XIV^a-1)から式(XIV^a-15)又は式(XII^a)

30

【0067】

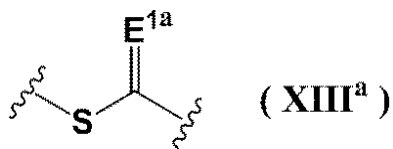
【化 18】



40

【0068】

【化 19】



【0069】

(式中、E^{1a}は酸素原子である。)の何れかであり、
 L^{3a}が単結合のとき、R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子、アジド基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{4a}、置換基群V^{9a}及びC₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、1個のC₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基(該C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、
 L^{3a}が単結合ではないとき、R^{2a}は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基(該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基及びC₂₋₆アルキニル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{6a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、
 R^{12a}及びR^{13a}は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{2a}、置換基群V^{8a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基又は8-11員部分飽和芳香族環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基及び8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{4a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)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。

【0070】

(29) L^{2a}が、単結合、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基(該C₁₋₆アルキレン基及びC₂₋₆アルケニレン基は、無置換であるか又は、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)又はC₁₋₆ハロアルキレン基であり、
 環B^aが、C₄₋₇シクロアルカン(該C₄₋₇シクロアルカンの環を構成する1個のメチレン基が、カルボニル基に置換されてもよい。)又は4-7員非芳香族複素環であり、
 n^aが、0、1又は2であり、
 R^{3a}がシアノ基、C₁₋₃アルキル基又はハロゲン原子である(n^aが2のとき、R^{3a}は同一であっても異なっても良い。)上記(1)又は(28)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。

(30) L^{3a} が単結合であり、
 R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、アジド基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10員芳香族複素環基又は8-11員部分飽和芳香族環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10員芳香族複素環基及び8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{4a} 、置換基群 V^{9a} 及び C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、1個の C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（該 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である上記（1）、（28）及び（29）の何れかに記載の化合物、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

【0071】

(31) L^{2a} が C_{1-3} アルキレン基であり、
環 B^a が、4-7員非芳香族複素環であり、
 L^{3a} が単結合であり、
 R^{2a} が、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基又は8-11員部分飽和芳香族環基（該フェニル基及び5-10員芳香族複素環基及び8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 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、ジ
 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。）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。

20

(32) 環 B^a が、 C_{4-7} シクロアルカンであり、
 L^{3a} が単結合であり、
 R^{2a} が、3-11員非芳香族複素環基（該3-11員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基、 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、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ているか、又は水酸基、シアノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。）、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基（該 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基及び C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、ジ C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である上記（28）乃至（30）の何れかに記載の化合物、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。

30

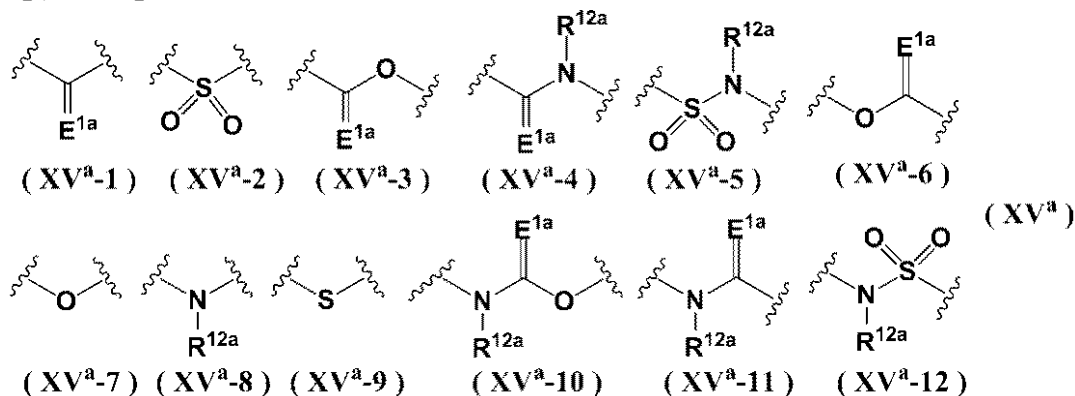
40

【0072】

(33) L^{3a} が下記式（XV^a-1）から式（XV^a-12）又は式（XIII^a）

【0073】

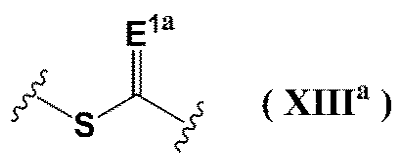
【化 20】



10

【0074】

【化 21】



【0075】

20

(式中、E^{1a}は酸素原子であり、R^{12a}は、水素原子、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、水酸基、シアノ基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₃ - 6 シクロアルキル基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基及びC₁ - 3 ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)) からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₁ - 6 ハロアルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。)) である。) の何れかであり、R^{2a}が水素原子、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V^{6a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、C₂ - 6 アルキニル基、C₃ - 11 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基、5 - 10 員芳香族複素環基、8 - 11 員部分飽和芳香族環基又は8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基 (該C₃ - 11 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基、5 - 10 員芳香族複素環基、8 - 11 員部分飽和芳香族環基及び8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{4a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)) である上記(1)、(28)及び(29)の何れかに記載の化合物、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。

30

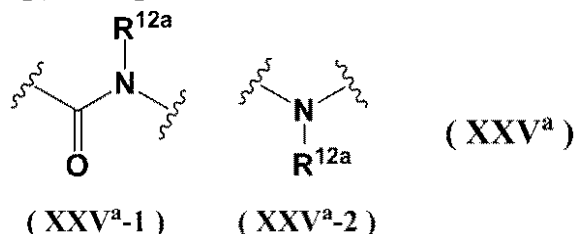
【0076】

40

(34) 環B^aが、C₄ - 7 シクロアルカン又は4 - 7 員非芳香族複素環であり、L^{3a}が下記式 (XXV^a-1) 又は式 (XXV^a-2)

【0077】

【化 2 2】



【0078】

(式中、R^{1 2 a}は水素原子、C₁₋₃アルキル基(該C₁₋₃アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₁₋₃ハロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。))であり、

R^{2 a}が水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃アルキルチオ基、C₁₋₃アルキルスルホニル基、モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基(該モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基及びジC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルチオ基、C₁₋₃ハロアルキルチオ基、C₁₋₃アルキルスルホニル基、C₁₋₃ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、ジC₁₋₃アルキルアミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ基(該C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、ジC₁₋₃アルキルアミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基及びC₁₋₃アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。))、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。))及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))、

C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基(該C₁₋₃アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基及びC₁₋₃アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルチオ基、C₁₋₃ハロアルキルチオ基、C₁₋₃アルキルスルホニル基、C₁₋₃ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、ジC₁₋₃アルキルアミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ基(該C₁₋₆アルコキシカルボニル基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、ジC₁₋₃アルキルアミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基及びC₁₋₃アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。))、

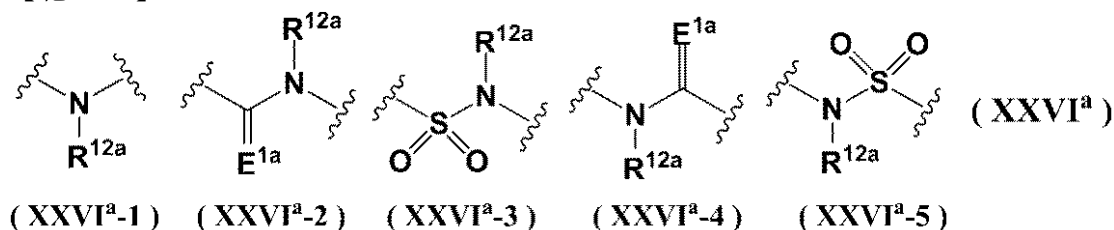
ルキルアミノ基、ジC₁ - ₃アルキルアミノ基、モノC₁ - ₃アルキルアミノカルボニル基、ジC₁ - ₃アルキルアミノカルボニル基及びC₁ - ₃アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)である上記(33)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0079】

(35) 環B^aが、C₄ - ₇シクロアルカンであり、
L^{3a}が下記式(XXVI^a - 1)から式(XXVI^a - 5)

【0080】

【化23】



【0081】

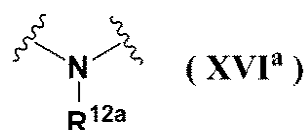
(式中、E^{1a}は酸素原子であり、R^{12a}は水素原子、C₁ - ₃アルキル基(該C₁ - ₃アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁ - ₃アルコキシ基、C₃ - ₆シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1個のC₁ - ₃アルキル基で置換されている。)からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₁ - ₃ハロアルキル基、C₃ - ₆シクロアルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。)である。)の何れかであり、
R^{2a}がC₁ - ₃アルキル基(該C₁ - ₃アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)、C₁ - ₃ハロアルキル基又はC₃ - ₆シクロアルキル基である上記(33)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。

【0082】

(36) L^{3a}が式(XVI^a)

【0083】

【化24】



【0084】

(式中、R^{12a}は水素原子、C₁ - ₃アルキル基(該C₁ - ₃アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁ - ₃アルコキシ基、C₃ - ₆シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₁ - ₃ハロアルキル基、C₃ - ₆シクロアルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。)である。)である上記(34)又は(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。

(37) L^{3a}が式(XIII^a)

【0085】

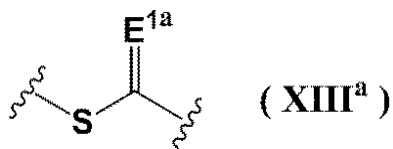
10

20

30

40

【化 2 5】



【 0 0 8 6 】

(式中、 E^{1a} は酸素原子である。) であり、
 R^{2a} が $C_1 - 3$ アルキル基である上記 (33) 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

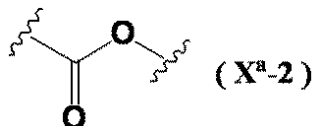
(38) L^{2a} が、単結合又は $C_1 - 3$ アルキレン基である上記 (1) 乃至 (24)、(28) 乃至 (30)、及び (32) 乃至 (37) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【 0 0 8 7 】

(39) L^{1a} が、単結合であり、
 環 B^a が、 $C_4 - 7$ シクロアルカンであり、
 L^{2a} が $=C(R^{15a}) -$ (式中、 R^{15a} は水素原子又はシアノ基であり、環 B^a と L^{2a} をつなぐ結合は二重結合である。) 又は $=C(R^{15a}) - CH_2 -$ (式中、 R^{15a} は水素原子又はシアノ基であり、環 B^a と L^{2a} をつなぐ結合は二重結合である。) であり、
 L^{3a} が単結合のとき、 R^{2a} が水素原子であり、
 L^{3a} が式 (X^a-2)

20

【化 2 6】



【 0 0 8 8 】

のとき、 R^{2a} が $C_1 - 3$ アルキル基である上記 (1) 又は (28) 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。

30

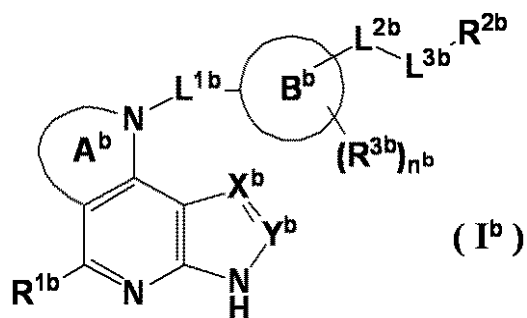
(40) n^a が 0 である上記 (1) 乃至 (39) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【 0 0 8 9 】

(41) 式 (I^b)

【 0 0 9 0 】

【化 2 7】



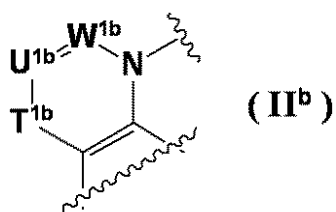
40

【 0 0 9 1 】

[式中、環 A^b は式 (I I^b)

【 0 0 9 2 】

【化 28】



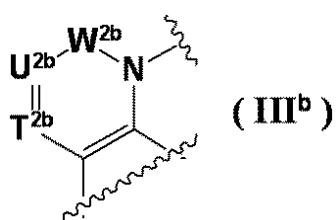
【0093】

(式中、 T^{1b} は $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{1b} は窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{1b} は窒素原子又は CR^{8b} である。) であるか、

10

【0094】

【化 29】



20

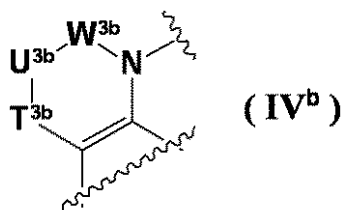
【0095】

(式中、 T^{2b} は、 CR^{4b} であり、 U^{2b} は、窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{2b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である (ただし、 U^{2b} が CR^{6b} のとき、 W^{2b} は $C(=O)$ ではない。)) であるか、

又は式 (IV^b)

【0096】

【化 30】



30

【0097】

(式中、 T^{3b} は、 $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{3b} は、 $CR^{6b}R^{7b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 W^{3b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{11b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である (ただし、 T^{3b} が $CR^{4b}R^{5b}$ かつ U^{3b} が $CR^{6b}R^{7b}$ のとき、 W^{3b} は $CR^{8b}R^{9b}$ ではない。)) の何れかで示される構造であり、

40

X^b は窒素原子又は CR^{15b} であり、

Y^b は CR^{16b} であり、

R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基であり、

環 B^b は、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は 5-10 員芳香族複素環であり、

L^{1b} は、単結合、 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

50

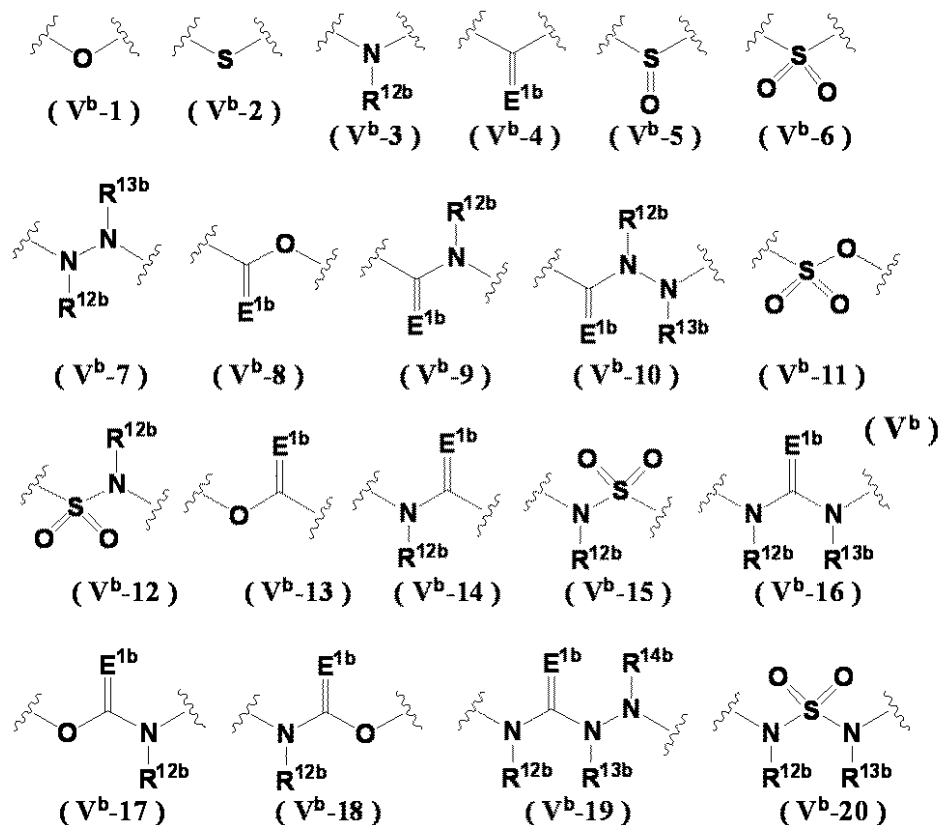
基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる１個以上の置換基で置換されている。）であり、

L^{2b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる１個以上の置換基で置換されている。）であり、

L^{3b} は単結合又は下記式（ V^b-1 ）から式（ V^b-20 ）

【0098】

【化31】



【0099】

（式中、 E^{1b} は酸素原子、硫黄原子又は NR^{18b} である。）の何れかであり、 L^{3b} が単結合のとき、 R^{2b} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-14$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、 $5-10$ 員芳香族複素環基、 $8-14$ 員部分飽和芳香族環基又は $8-14$ 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-14$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、 $5-10$ 員芳香族複素環基、 $8-14$ 員部分飽和芳香族環基及び $8-14$ 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる１個以上の置換基で置換されている。）であり、

L^{3b} が単結合ではないとき、 R^{2b} は水素原子、 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^{6b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる１個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、 $3-14$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、 $5-10$ 員芳香族複素環基、 $8-14$ 員部分飽和芳香族環基又は $8-14$ 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、 $3-14$ 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、 $5-10$ 員芳香族複素環基、 $8-14$ 員部分飽和芳香族環基及び $8-14$ 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基

10

20

30

40

50

群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、

n^b は、0、1 又は 2 であり、

R^{3b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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又は C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基であり (n^b が 2 のとき、 R^{3b} は同一であっても異なっても良い。)

10

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} 及び R^{9b} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)

20

であり、
 R^{10b} 及び R^{11b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)

30

40

であり、
 R^{12b} 、 R^{13b} 及び R^{14b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} 、置換基群 V^{8b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)

であり、
 R^{15b} 及び R^{16b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{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、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基であり、

R^{17b} 及び R^{18b} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C

50

$C_1 - 6$ アルキル基又は $C_1 - 6$ アルコキシ基であり、置換基群 V^{1b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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、 $C_3 - 1$ シクロアルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_2 - 6$ ハロアルケニル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ基、 $C_1 - 6$ アルキルチオ基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルチオ基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルカルボニル基、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニル基、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基、 $3 - 11$ 員非芳香族複素環基、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及び $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ基により構成される置換基群であり、置換基群 V^{2b} は、置換基群 V^{1b} を構成する各基、並びに $C_6 - 14$ アリール基及び $5 - 10$ 員芳香族複素環基（該 $C_6 - 14$ アリール基及び $5 - 10$ 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、置換基群 V^{3b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ基、 $C_1 - 6$ アルキルチオ基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルチオ基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルカルボニル基、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 - 6$ ハロ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、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_3 - 11$ シクロアルキル基、 $3 - 11$ 員非芳香族複素環基、 $C_6 - 14$ アリール基及び $5 - 10$ 員芳香族複素環基（該 $C_3 - 11$ シクロアルキル基、 $3 - 11$ 員非芳香族複素環基、 $C_6 - 14$ アリール基及び $5 - 10$ 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、置換基群 V^{4b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_1 - 6$ 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、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ基（該 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_1 - 6$ 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及び $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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、 $3 - 11$ 員非芳香族複素環基、 $C_6 - 14$ アリール基及び $5 - 10$ 員芳香族複素環基（該 $C_3 - 11$ シクロアルキル基、 $3 - 11$ 員非芳香族複素環基、 $C_6 - 14$ アリール基及び $5 - 10$ 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、置換基群 V^{5b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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

10

20

30

40

50

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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基（該C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群V^{6b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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（該C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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及びC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群V^{8b}は、8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該8-14員部分飽和芳香族環基及び8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{2b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、

置換基群V^{9b}は、モノC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（該モノC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノスルホニル基及びC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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、C₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基及びC₃₋₆シクロアルキルスルホニル基（該C₃₋₆シクロアルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキルチオ基、C₃₋₆シクロアルキルカルボニル基及びC₃₋₆シクロアルキルスルホニル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{2b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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である。]

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。

【0100】

(42)式(I^b)

【0101】

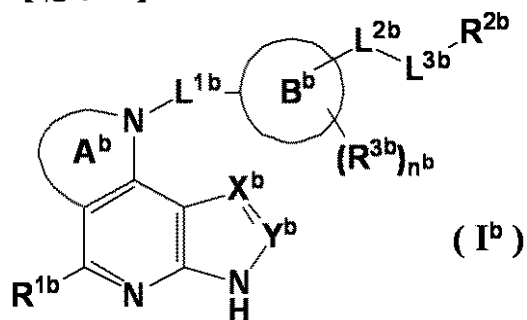
10

20

30

40

【化 3 2】



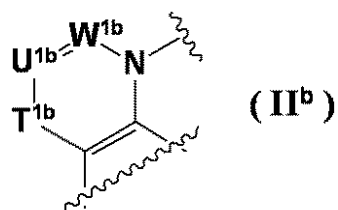
10

【0102】

[式中、環 A^b は式 (I I^b)

【0103】

【化 3 3】



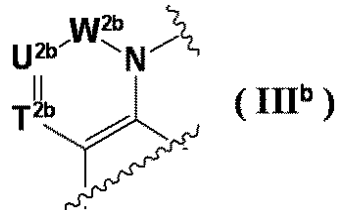
20

【0104】

(式中、T^{1b} は CR^{4b}R^{5b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ であり、U^{1b} は窒素原子又は CR^{6b} であり、W^{1b} は窒素原子又は CR^{8b} である。) であるか、式 (I I I^b)

【0105】

【化 3 4】



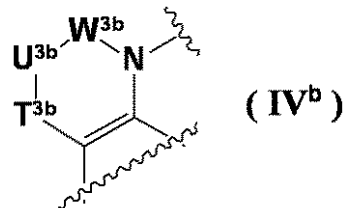
30

【0106】

(式中、T^{2b} は、CR^{4b} であり、U^{2b} は、窒素原子又は CR^{6b} であり、W^{2b} は、CR^{8b}R^{9b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、NR^{10b}、酸素原子、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ である (ただし、U^{2b} が CR^{6b} のとき、W^{2b} は C(=O) ではない。)) であるか、又は式 (I V^b)

【0107】

【化 3 5】



40

【0108】

(式中、T^{3b} は、CR^{4b}R^{5b}、C(=O)、C(=S)、C(=NR^{17b})、硫黄原子、S(=O) 又は S(=O)₂ であり、U^{3b} は、CR^{6b}R^{7b}、C(=O)、C(=S)、C

50

($=NR^{17b}$)、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 W^{3b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{11b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 T^{3b} が $CR^{4b}R^{5b}$ かつ U^{3b} が $CR^{6b}R^{7b}$ のとき、 W^{3b} は $CR^{8b}R^{9b}$ ではない。))の何れかで示される構造であり、

X^b は窒素原子又は CR^{15b} であり、

Y^b は CR^{16b} であり、

R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基であり、

環 B^b は、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、

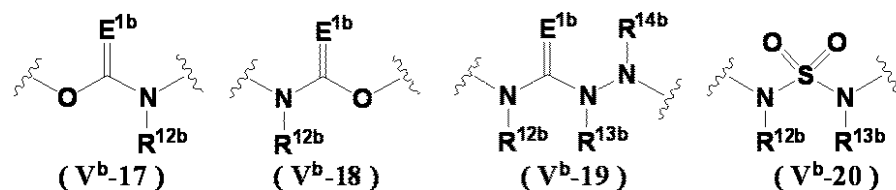
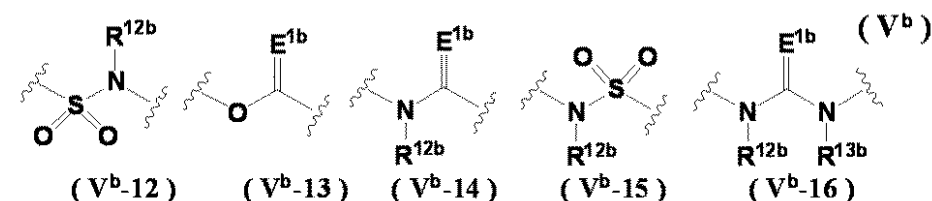
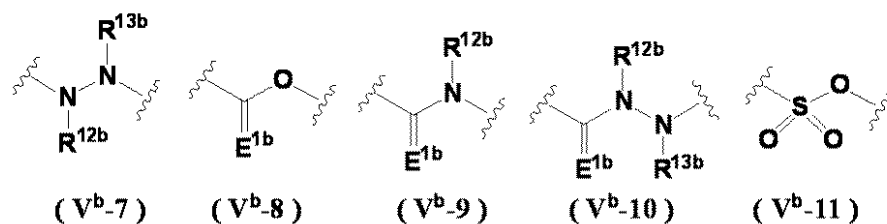
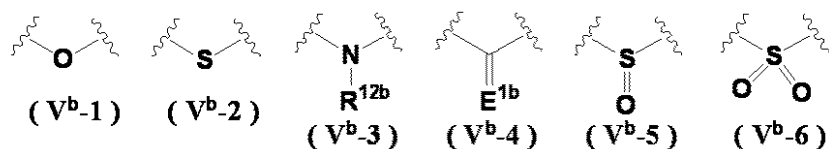
L^{1b} は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基(該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{2-6} アルキニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{2b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{3b} は単結合又は下記式(V^b-1)から式(V^b-20)

【0109】

【化36】



【0110】

(式中、 E^{1b} は酸素原子、硫黄原子又は NR^{18b} である。)の何れかであり、

L^{3b} が単結合のとき、 R^{2b} は水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基(

該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{3b} が単結合ではないとき、 R^{2b} は水素原子、 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^{5b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

10

n^b は、0、1又は2であり、

R^{3b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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又は C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基であり (n^b が2のとき、 R^{3b} は同一であっても異なっても良い)、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} 及び R^{9b} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

20

30

R^{10b} 及び R^{11b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

40

R^{12b} 、 R^{13b} 及び R^{14b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置

50

換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、

R^{15b} 及び R^{16b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{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、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基であり、

R^{17b} 及び R^{18b} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基であり、

置換基群 V^{1b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、3-11 員非芳香族複素環基、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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基により構成される置換基群であり、

置換基群 V^{2b} は、置換基群 V^{1b} を構成する各基、並びに C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{3b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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であり、

置換基群 V^{4b} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11}

10

20

30

40

50

₁ シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄ アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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であり、置換基群V^{5b}は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルカルボニル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁ シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄ アリール基及び5-10員芳香族複素環基(該C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルカルボニル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁ シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄ アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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である。]

で表される上記(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。

【0111】

(43) R^{1b}が水素原子である上記(42)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。

(44) X^bが窒素原子又はCR^{15b}(式中、R^{15b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃ アルキル基、C₁₋₃ ハロアルキル基又はC₃₋₆ シクロアルキル基である。)であり、

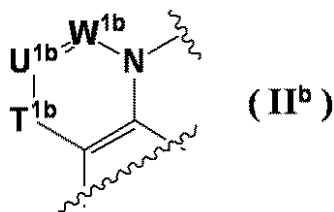
Y^bがCR^{16b}(式中、R^{16b}が水素原子である。)である上記(42)又は(43)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(45) X^bが窒素原子又はCR^{15b}(式中、R^{15b}は水素原子又はハロゲン原子である。)である上記(44)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。

(46) 環A^bが式(II^b)

【0112】

【化37】



【0113】

(式中、T^{1b}はCR^{4b}R^{5b}、C(=O)、C(=S)又はS(=O)₂であり、U^{1b}は窒素原子又はCR^{6b}であり、W^{1b}はCR^{8b}である。)であるか、式(III^b)

【0114】

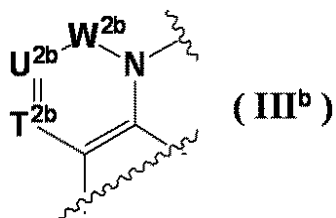
10

20

30

40

【化 3 8】



【0 1 1 5】

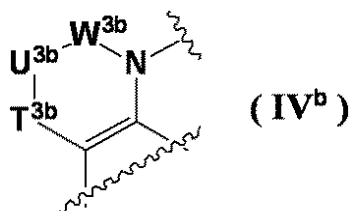
(式中、T^{2b}はCR^{4b}であり、U^{2b}は窒素原子であり、W^{2b}はC(=O)又はC(=S)である。)であるか、

10

又は式 (IV^b)

【0 1 1 6】

【化 3 9】



【0 1 1 7】

20

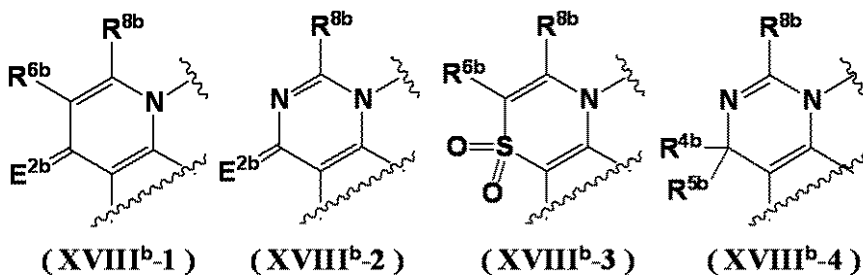
(式中、T^{3b}はCR^{4b}R^{5b}であり、U^{3b}はNR^{10b}又は酸素原子であり、W^{3b}はCR^{8b}R^{9b}、C(=O)又はC(=S)である。)である上記(42)乃至(45)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0 1 1 8】

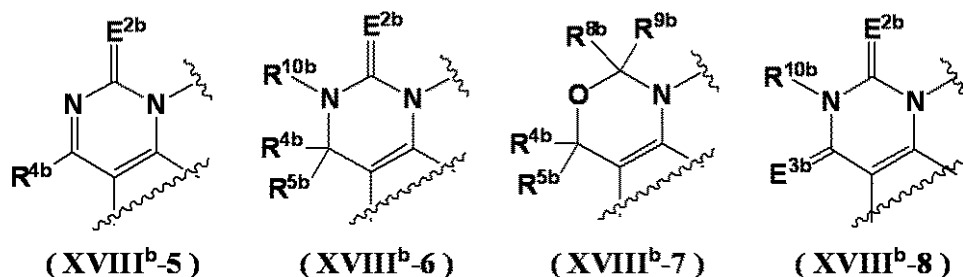
(47) 環A^bが下記式(XVII^b-1)から式(XVII^b-8)

【0 1 1 9】

【化 4 0】



30

(XVIII^b)

40

【0 1 2 0】

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8b}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁₋₃アルキル基であり、R^{10b}は、水素原子又はC₁₋₃アルキル基である。)の何れかである上記(42)乃至(45)の何れかに記載の化合物、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。

【0 1 2 1】

50

(48) L^{1b} が、単結合であり、
 L^{2b} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は 5-10 員芳香族複素環であり、

n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3b} が単結合であり、

R^{2b} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である上記 (42) 乃至 (47) の何れかに記載の化合物、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】

(49) L^{1b} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、

L^{2b} が、単結合又は 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、1 個のシアノ基又は C_{1-3} ハロアルキル基で置換されている。）であり、

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11 員非芳香族複素環、ベンゼン又は 5-6 員芳香族複素環であり、

n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3b} が単結合であり、

R^{2b} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である上記 (42) 乃至 (47) の何れかに記載の化合物、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。

(50) 環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、

n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が水酸基、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基である上記 (48) 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】

(51) L^{2b} が単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{1-6} ハロアルキレン基（該 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基及び C_{1-6} ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である上記 (48) 又は (50) 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。

(52) R^{2b} が、水素原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、

フェニル基又は5-10員芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、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} アルキルスルホニル基、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、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（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、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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、 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ているか、又は1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である上記（48）、（50）及び（51）の何れかに記載の化合物、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

【0124】

（53） R^{2b} が、水素原子、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、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、 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、1個のシアノ基で置換されている。）、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）である上記（52）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。

20

（54） L^{2b} が C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-3} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-3} アルケニレン基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。）又は C_{1-6} ハロアルキレン基であり、 R^{2b} が、水素原子である上記（48）、及び（50）乃至（53）の何れかに記載の化合物、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。

30

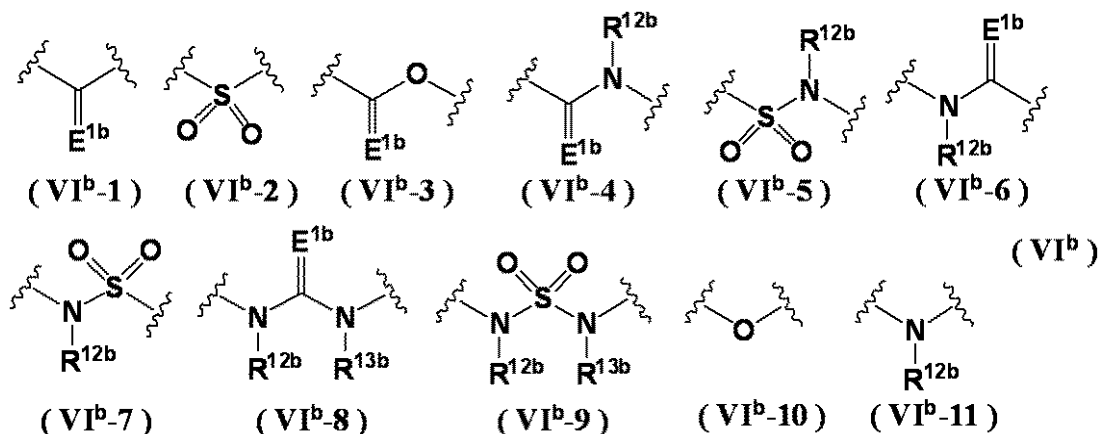
【0125】

（55） L^{1b} が、単結合であり、
 L^{2b} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、
 環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環であり、
 n^b が、0又は1であり、
 R^{3b} が、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基又は C_{1-3} ハロアルコキシ基であり、
 L^{3b} が下記式（VI^b-1）から式（VI^b-11）

40

【0126】

【化 4 1】



10

【0127】

(式中、E^{1b}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{12b}及びR^{13b}は、それぞれ独立して、水素原子、C₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 6 ハロアルキル基(該C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルキルチオ基、C₁ - 6 アルキルスルホニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基(該フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基及びC₁ - 3 ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。)の何れかであり、

20

R^{2b}が水素原子、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V^{5b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は5 - 10 員芳香族複素環基(該C₃ - 11 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び5 - 10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{4b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である上記(42)乃至(47)の何れかに記載の化合物、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。

30

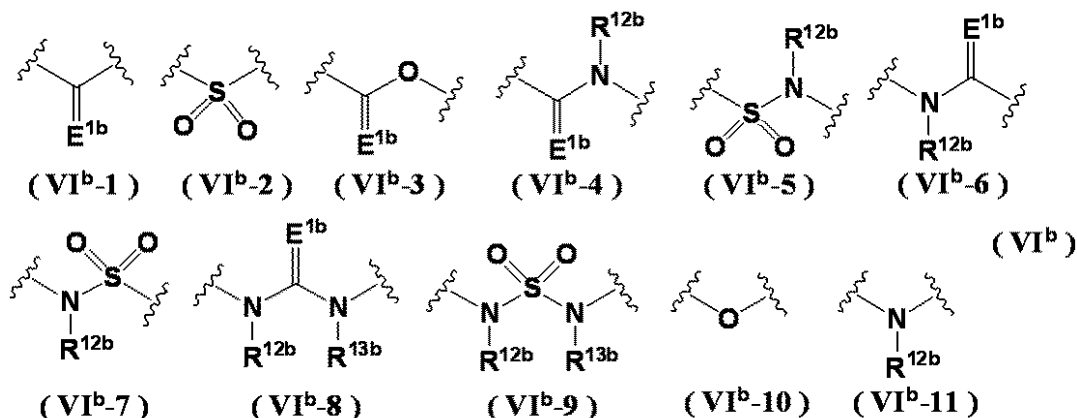
【0128】

(56) L^{1b}が、単結合又はC₁ - 3 アルキレン基であり、
 L^{2b}が、単結合又はC₁ - 3 アルキレン基(該C₁ - 3 アルキレン基は無置換であるか又は、1個のシアノ基又はC₁ - 3 ハロアルキル基で置換されている。)であり、
 環B^bが、C₃ - 11 シクロアルカン、C₃ - 11 シクロアルケン、3 - 11 員非芳香族複素環、ベンゼン又は5 - 6 員芳香族複素環であり、
 n^bが、0又は1であり、
 R^{3b}が、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 ハロアルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 ハロアルコキシ基又はC₁ - 3 アルキルスルホニル基であり、
 L^{3b}が下記式(VI^b-1)から式(VI^b-11)

40

【0129】

【化 4 2】



10

【0130】

(式中、E^{1b}は酸素原子であり、R^{12b}及びR^{13b}はそれぞれ独立して、水素原子、C₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 6 ハロアルキル基である。)の何れかであり、R^{2b}が水素原子、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V^{5b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は5 - 6 員芳香族複素環基(該C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である上記(42)乃至(47)の何れかに記載の化合物、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。

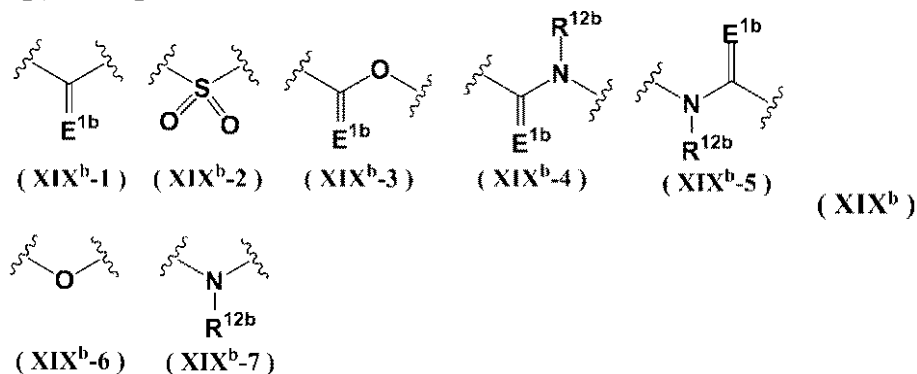
20

【0131】

(57) 環B^bが、C₃ - 11 シクロアルカン又は4 - 7 員非芳香族複素環であり、L^{3b}が下記式(XIX^b-1)から式(XIX^b-7)

【0132】

【化 4 3】



30

【0133】

(式中、E^{1b}は酸素原子であり、R^{12b}は水素原子、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、シアノ基、水酸基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₃ - 6 シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)又はC₁ - 6 ハロアルキル基である。)の何れかであり、

40

R^{2b}が水素原子、C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 ハロアルキル基(該C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 アルキルチオ基、C₁ - 3 アルキルスルホニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基(該C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複

50

素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ基及び $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、

$C_3 - 6$ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 6$ ハロアルキル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ基及び $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である上記 (55) 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。

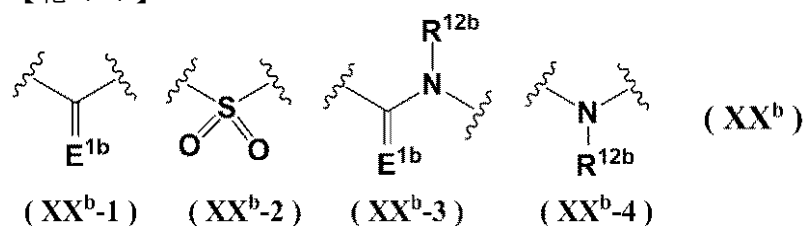
10

【0134】

(58) L^{3b} が下記式 ($XX^b - 1$) から式 ($XX^b - 4$)

【0135】

【化44】



20

【0136】

(式中、 E^{1b} は酸素原子であり、 R^{12b} は、水素原子、 $C_1 - 3$ アルキル基 (該 $C_1 - 3$ アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 又は $C_1 - 3$ ハロアルキル基である。) の何れかであり、

R^{2b} が水素原子、 $C_1 - 3$ アルキル基、 $C_1 - 3$ ハロアルキル基 (該 $C_1 - 3$ アルキル基及び $C_1 - 3$ ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基 (該 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基又はハロゲン原子で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 3$ ハロアルキル基及び $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である上記 (55) 又は (57) 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。

30

【0137】

(59) L^{2b} が単結合又は $C_1 - 3$ アルキレン基である上記 (48) 乃至 (53)、及び (55) 乃至 (58) の何れかに記載の化合物、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。

40

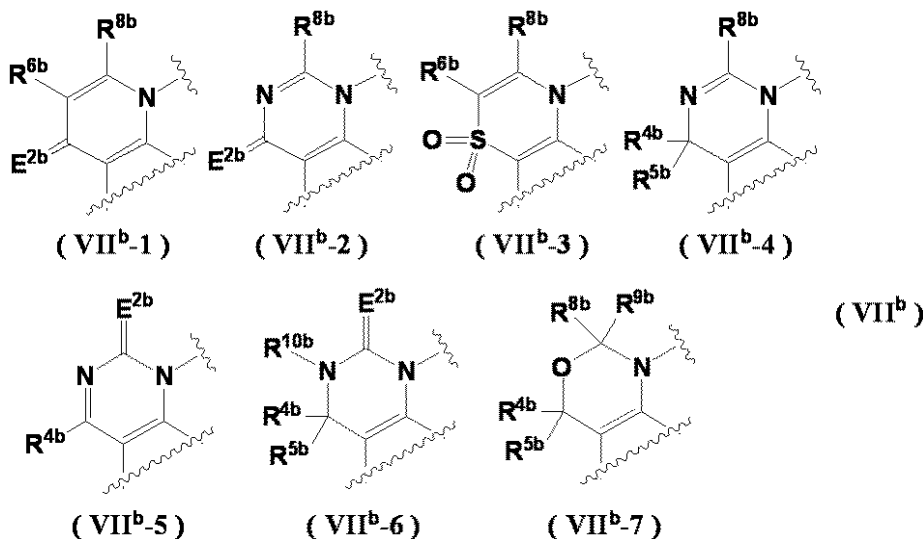
(60) X^b が窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は水素原子である。) であり、 Y^b が CR^{16b} (式中、 R^{16b} は水素原子である。) である上記 (44) 乃至 (59) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

(61) 環 A^b が下記式 ($VII^b - 1$) から式 ($VII^b - 7$)

【0138】

50

【化 4 5】



10

【0139】

(式中、E^{2b}は酸素原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8b}、R^{9b}及びR^{10b}はそれぞれ独立して、水素原子、又はC₁ - ₃アルキル基である。)の何れかである上記(46)乃至(60)の何れかに記載の化合物、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。

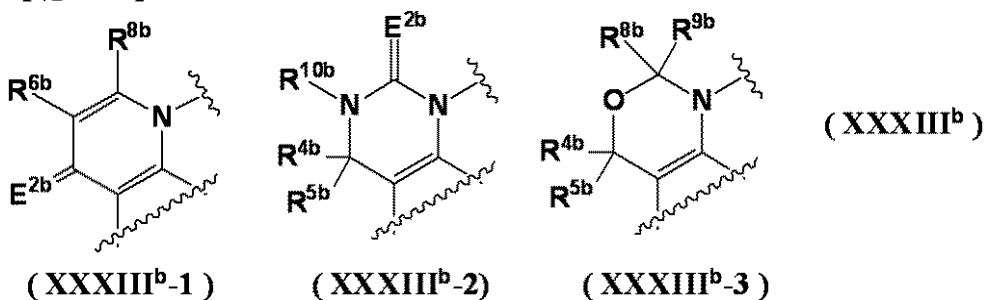
20

【0140】

(62)環A^bが、下記式(XXXIII^b-1)から式(XXXIII^b-3)

【0141】

【化 4 6】



30

【0142】

(式中、E^{2b}は酸素原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{8b}、R^{9b}及びR^{10b}は、水素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)の何れかである上記(46)乃至(60)の何れかに記載の化合物、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。

(63)L^{1b}が単結合であり、

L^{2b}がC₁ - ₃アルキレン基であり、

環B^bが、C₄ - ₇シクロアルカン又は4 - 7員非芳香族複素環であり、

40

n^bが、0又は1であり、

R^{3b}がC₁ - ₃アルキル基であり、

L^{3b}が単結合であり、

R^{2b}が、水素原子又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又はフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる置換基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ている。)である上記(49)、(60)及び(61)の何れかに記載の化合物、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。

【0143】

(64)L^{1b}が単結合であり、

50

L^{2b} が単結合であり、
 環 B^b が、 C_{4-7} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、
 n^b が、0 であり、
 L^{3b} が単結合であり、
 R^{2b} が水素原子である上記 (49)、(60) 及び (61) の何れかに記載の化合物、
 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。

(65) L^{1b} が単結合であり、

L^{2b} が単結合であり、

環 B^b が、 C_{4-7} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、

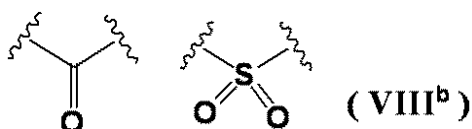
n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が C_{1-3} アルキル基であり、

L^{3b} が下記式 (VIII^b-1) 又は式 (VIII^b-2)

【0144】

【化47】



(VIII^b-1) (VIII^b-2)

【0145】

の何れかであり、

R^{2b} 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 1 個のシアノ基又は C_{3-6} シクロアルキル基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキル基である上記 (56)、(60) 及び (61) の何れかに記載の化合物、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。

(66) 環 B^b が、シクロヘキサン又はピペリジンである上記 (42) 乃至 (65) の何れかに記載の化合物、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。

(67) 環 B^b が、4-7 員非芳香族複素環である上記 (42) 乃至 (62) の何れかに記載の化合物、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】

(68) X^b が窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は水素原子又はハロゲン原子である。) であり、

Y^b が CR^{16b} (式中、 R^{16b} は水素原子である。) であり、

R^{1b} が水素原子であり、

環 A^b が、下記式 (XVII^b-1) から式 (XVII^b-8)

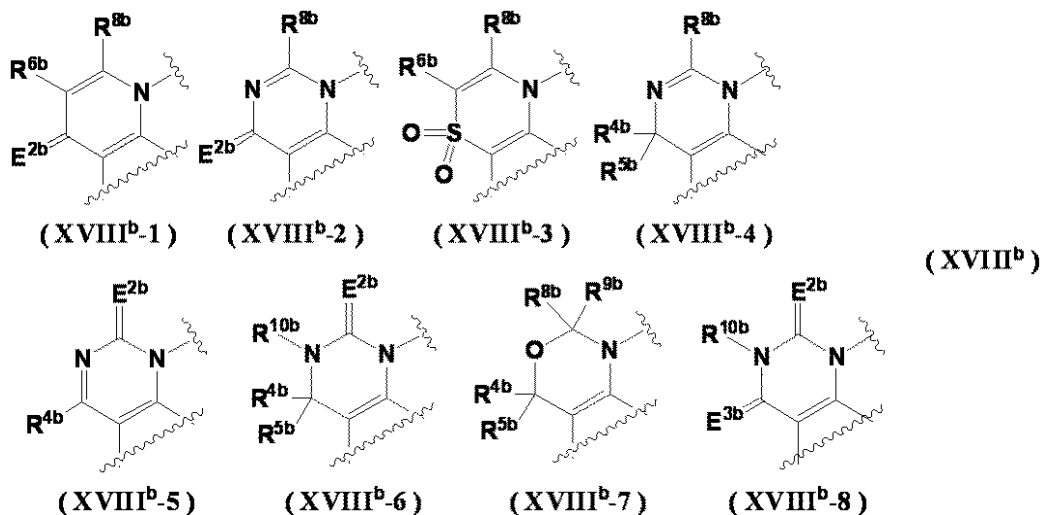
【0147】

10

20

30

【化 4 8】



10

【0148】

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8b}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - 3アルキル基であり、R^{10b}は、水素原子、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V^{3b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆ - 14アリール基又は5 - 10員芳香族複素環基(該C₃ - 11シクロアルキル基、3 - 11員非芳香族複素環基、C₆ - 14アリール基及び5 - 10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。))である。)の何れかであり、

20

環B^bが、C₃ - 11シクロアルカン、3 - 11員非芳香族複素環、C₆ - 14芳香族炭化水素環又は5 - 10員芳香族複素環であり、

L^{1b}が、単結合又はC₁ - 3アルキレン基であり、

L^{2b}が、単結合、C₁ - 6アルキレン基又はC₂ - 6アルケニレン基(該C₁ - 6アルキレン基及びC₂ - 6アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

30

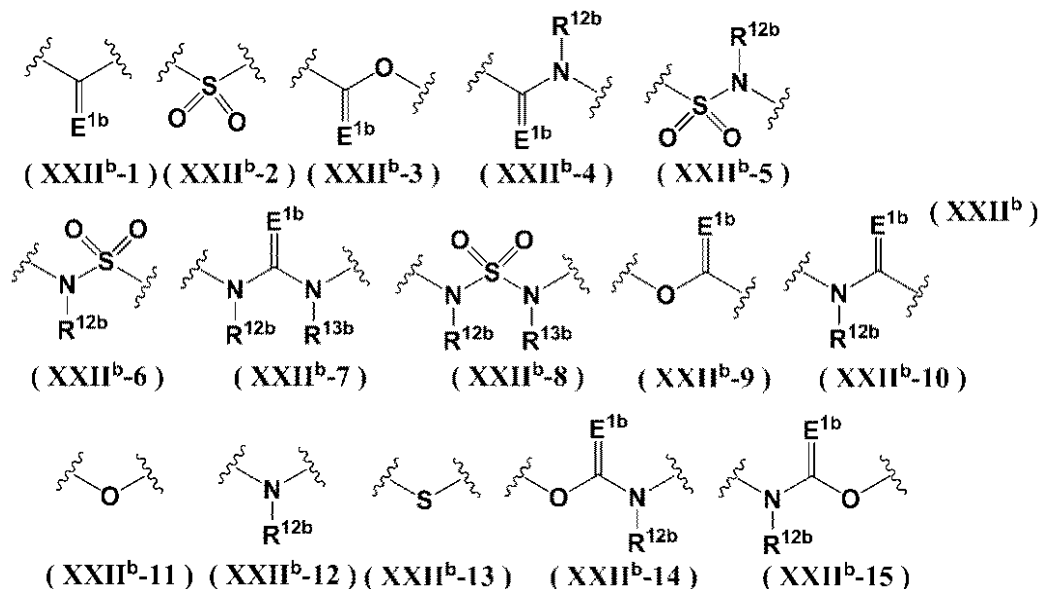
n^bが、0又は1であり、

R^{3b}が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3アルキル基、C₁ - 3ハロアルキル基、C₃ - 6シクロアルキル基、C₁ - 3アルコキシ基、C₁ - 3ハロアルコキシ基又はC₁ - 3アルキルスルホニル基であり、

L^{3b}が単結合又は下記式(XXI^b-1)から式(XXI^b-15)

【0149】

【化 4 9】



10

【0150】

(式中、E^{1b}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{12b}及びR^{13b}は、それぞれ独立して、水素原子、C₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 6 ハロアルキル基(該C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルキルチオ基、C₁ - 6 アルキルスルホニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基(該フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基及びC₁ - 3 ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。)の何れかであり、

20

L^{3b}が単結合のとき、R^{2b}が水素原子、ハロゲン原子、C₃ - 11 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5 - 10 員芳香族複素環基、8 - 11 員部分飽和芳香族環基又は8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃ - 11 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5 - 10 員芳香族複素環基、8 - 11 員部分飽和芳香族環基及び8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

30

L^{3b}が単結合ではないとき、R^{2b}は水素原子、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V^{6b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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 員非芳香族複素環基、C₆ - 14 アリール基、5 - 10 員芳香族複素環基、8 - 11 員部分飽和芳香族環基又は8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃ - 11 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、C₆ - 14 アリール基、5 - 10 員芳香族複素環基、8 - 11 員部分飽和芳香族環基及び8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)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。

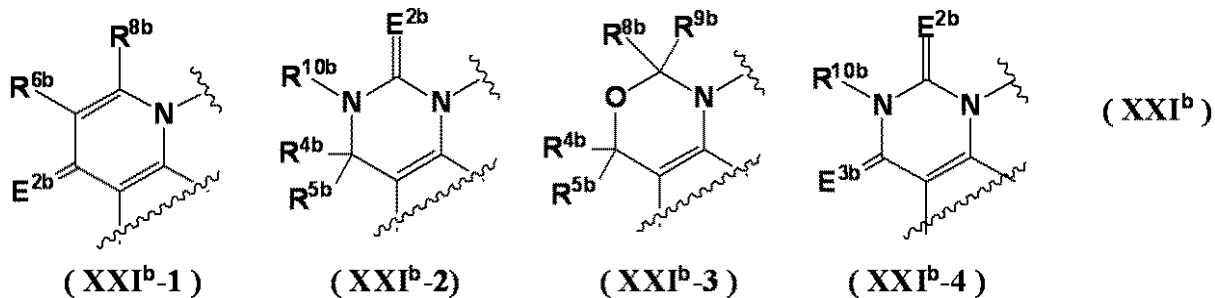
40

【0151】

(69)環A^bが、下記式(XXI^b-1)から式(XXI^b-4)

【0152】

【化50】



【0153】

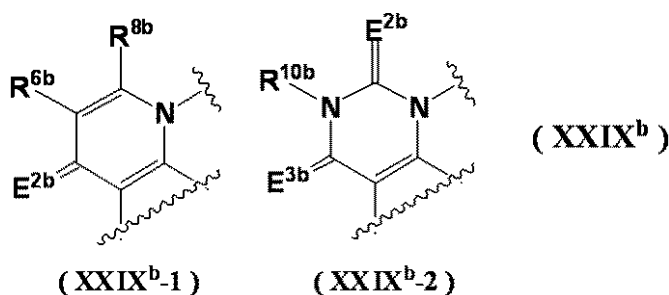
(式中、E^{2b}及びE^{3b}はそれぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{8b}及びR^{9b}は、水素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁－3アルキル基であり、R^{10b}は、水素原子、C₁－6アルキル基(該C₁－6アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₁－3アルコキシ基、C₁－3アルキルチオ基、モノC₁－3アルキルアミノ基、ジC₁－3アルキルアミノ基、モノC₁－3アルキルアミノカルボニル基、ジC₁－3アルキルアミノカルボニル基、C₃－6シクロアルキル基、4－7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5－6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5－6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、C₁－3アルキル基及びC₁－3ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₁－6ハロアルキル基、C₃－6シクロアルキル基又は4－7員非芳香族複素環基である。))の何れかである上記(41)又は(68)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。

【0154】

(70)環A^bが、下記式(XXIX^b-1)又は式(XXIX^b-2)

【0155】

【化51】



【0156】

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、酸素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁－3アルキル基であり、R^{8b}は水素原子であり、R^{10b}は、水素原子、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、シアノ基、水酸基、C₁－3アルコキシ基、C₁－3アルキルチオ基、ジC₁－3アルキルアミノ基、C₃－6シクロアルキル基及び4－7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₁－6ハロアルキル基、C₃－6シクロアルキル基又は4－7員非芳香族複素環基である。))である上記(41)、(68)及び(69)の何れかに記載の化合物、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。

(71)L^{1b}が単結合であり、

L^{2b}が単結合、C₁－6アルキレン基、C₂－6アルケニレン基又はC₁－6ハロアルキレン基(該C₁－6アルキレン基、C₂－6アルケニレン基及びC₁－6ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。))であり、

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン又は 4-7 員非芳香族複素環であり、
 n^b が、0 又は 1 であり、

R^{3b} が水酸基、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基である上記 (41)、及び (68) 乃至 (70) の何れかに記載の化合物、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。

【0157】

(72) L^{3b} が単結合であり、

R^{2b} が水素原子、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基（該 4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 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、1 個のシアノ基で置換されている。）、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、4-7 員非芳香族複素環基、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、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である上記 (41)、及び (68) 乃至 (71) の何れかに記載の化合物、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。

【0158】

(73) R^{2b} が水素原子、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基（該フェニル基、5-10 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。）である上記 (72) 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。

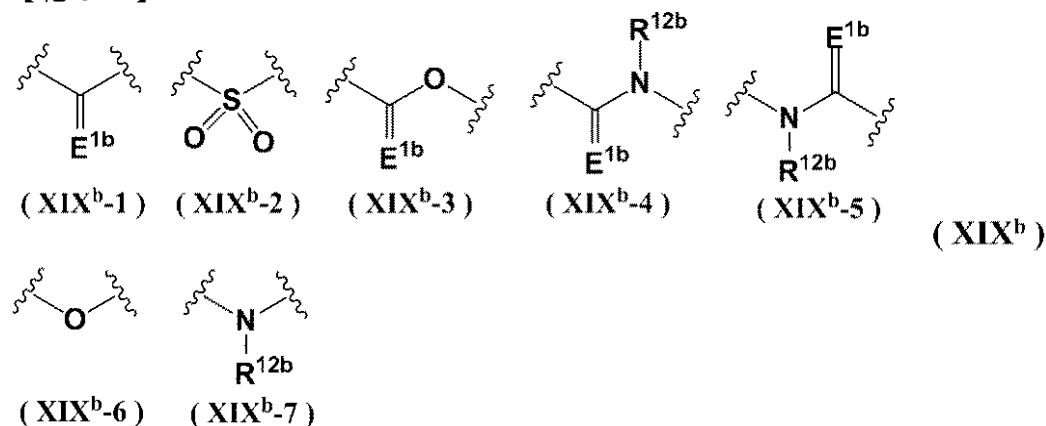
(74) R^{2b} が、4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基（該 C_{1-3} アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。）及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である上記 (72) に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0159】

(75) L^{3b} が下記式 (XIX^b-1) から式 (XIX^b-7)

【0160】

【化 52】



【0161】

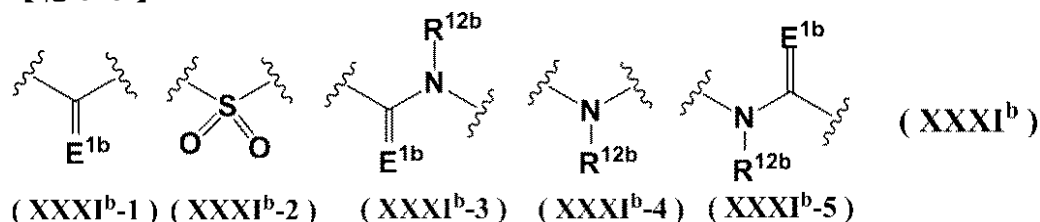
(式中、 E^{1b} は酸素原子であり、 R^{12b} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。) 又は C_{1-6} ハロアルキル基である。) の何れかであり、
 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2b} 、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6員芳香族複素環基又は8-11員部分飽和芳香族環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6員芳香族複素環基及び8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{2b} 、モノ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。) である上記 (41)、及び (68) 乃至 (71) の何れかに記載の化合物、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。

【0162】

(76) L^{3b} が下記式 (XXXI^b-1) から式 (XXXI^b-5)

【0163】

【化53】



【0164】

(式中、 E^{1b} は酸素原子であり、 R^{12b} は水素原子、 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキル基である。) の何れかであり、
 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1個の水酸基又はハロゲン原子で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。) である上記 (75) に記載の化合物、該化合物の互変異性体

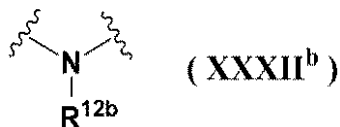
若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0165】

(77) L^{3b} が式 (XXXI^b)

【0166】

【化54】



【0167】

(式中、 R^{12b} は、水素原子、 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキル基である。) であり、

R^{2b} が水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基で置換されている。)、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基又は 4-7 員非芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基及び 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である上記 (75) 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。

【0168】

(78) L^{2b} が単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、環 B^b が、シクロヘキサン又はピペリジンである上記 (41)、及び (68) 乃至 (77) の何れかに記載の化合物、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。

(79) n^b が 0 又は 1 であり、 R^{3b} が C_{1-3} アルキル基である上記 (41) 乃至 (78) の何れかに記載の化合物、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。

(80) 上記 (1) 乃至 (79) の何れかに記載の化合物、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 JAK 阻害剤。

(81) 上記 (80) に記載の JAK 阻害剤を有効成分として含有する JAK 阻害作用が有効な疾患の予防、治療又は改善薬。

(82) 上記 (80) に記載の JAK 阻害剤を有効成分として含有する関節リウマチ治療薬。

(83) 上記 (1) 乃至 (79) の何れかに記載の化合物、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】

【0169】

本発明により、優れた JAK 阻害作用を有し、特に自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患の予防又は治療に有用な、新規な 3 環性ピリミジン化合物及び 3 環性ピリジ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】

【0170】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0171】

尚、本発明中「n-」はノルマル、「i-」はイソ、「s-」及び「sec-」はセカンドリー、「t-」及び「tert-」はターシャリー、「c-」はシクロ、「o-」はオルト、「m-」はメタ、「p-」はパラ、「cis-」はシス体、「trans-」はトランス体、「(E)-」はE異性体、「(Z)-」はZ異性体、「rac-」及び「racemate」はラセミ体、「diastereomixture」はジアステレオマー混合物であり、「Ph」はフェニル、「Py」はピリジル、「Me」はメチル、「Et」はエチル、「Pr」はプロピル、「Bu」はブチル、「Boc」はターシャリーブトキシカルボニル、「Cbz」はベンジルオキシカルボニル、「Ms」はメタンスルホニル、「Tf」はトリフルオロメタンスルホニル、「Ts」はp-トルエンスルホニル、「SEM」は[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、「TIPS」はトリイソプロピルシリル、「TB DPS」はターシャリーブチルジフェニルシリル、「TBS」はターシャリーブチルジメチルシリルである。

10

【0172】

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。

【0173】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0174】

「C₁₋₃アルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基である。

20

【0175】

「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であり、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。

【0176】

「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基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に置き換えられた置換基である。

【0177】

「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基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に置き換えられた置換基である。

30

【0178】

「C₃₋₁₁シクロアルカン」とは、環を構成する炭素原子数が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であり、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、ビスクロ[3.1.0]オクタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、スピロ[5.5]ウンデカン等が挙げられる。

【0179】

「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価の置換基である。

40

【0180】

「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、環を構成する炭素原子数が3乃至6個であるものであり、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、シクロヘキサン等である。

【0181】

「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、前記定義「C₃₋₁₁シクロアルキル基」のうち、環を構成する炭素原子数が3乃至6個であるものであり、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

50

【0182】

「 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個であるものであり、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、シクロヘプタン等である。

【0183】

「 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であり、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、ビシクロ[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。

10

【0184】

「 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であり、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。

【0185】

「 C_{2-3} アルケニル基」とは、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、イソプロペニル基である。

20

【0186】

「 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基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に置き換えられた置換基である。

【0187】

「 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であり、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、1, 5-ヘキサジインイル等が挙げられる。

【0188】

「 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であり、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。

30

【0189】

「 C_{1-3} 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、 i -プロポキシ基である。

【0190】

「 C_{1-6} ハロアルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} 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基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に置き換えられた置換基である。

40

【0191】

「 C_{1-3} ハロアルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-3} 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基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に置き換えられた置換基である。

【0192】

「 C_{1-6} アルキレン基」とは、前記定義「 C_{1-6} 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価の置換基であり、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

50

イル基等が挙げられる。

【0193】

「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、プロパン-1, 2-ジイル基である。

【0194】

「C₁₋₆ ハロアルキレン基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキレン基」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基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に置き換えられた置換基である。

【0195】

「C₁₋₃ ハロアルキレン基」とは、前記定義「C₁₋₃ アルキレン基」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基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に置き換えられた置換基である。

【0196】

「C₂₋₆ アルケニレン基」とは、前記定義「C₂₋₆ 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価の置換基であり、具体例としては、エテン-1, 1-ジイル基、エテン-1, 2-ジイル基、プロペン-1, 1-ジイル基、プロペン-1, 2-ジイル基、プロペン-1, 3-ジイル基、ブタ-1-エン-1, 4-ジイル基、ブタ-1-エン-1, 3-ジイル基、ブタ-2-エン-1, 4-ジイル基、ブタ-1, 3-ジエン-1, 4-ジイル基、ペンタ-2-エン-1, 5-ジイル基、ヘキサ-3-エン-1, 6-ジイル基、ヘキサ-2, 4-ジエン-1, 6-ジイル基などが挙げられる。

【0197】

「C₂₋₃ アルケニレン基」とは、エテン-1, 1-ジイル基、エテン-1, 2-ジイル基、プロペン-1, 1-ジイル基、プロペン-1, 2-ジイル基、プロペン-1, 3-ジイル基である。

【0198】

「C₂₋₆ アルキニレン基」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レン基であり、具体例としては、エチン-1, 2-ジイル基、プロピン-1, 3-ジイル基、ブタ-1-イン-1, 4-ジイル基、ブタ-1-イン-1, 3-ジイル基、ブタ-2-イン-1, 4-ジイル基、ペンタ-2-イン-1, 5-ジイル基、ペンタ-2-イン-1, 4-ジイル基、ヘキサ-3-イン-1, 6-ジイル等が挙げられる。

【0199】

「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、炭素原子数が6乃至14個である、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素環であり、具体例としては、ベンゼン、ペンタレン、ナフタレン、アズレン、アントラセン、フェナントレン等が挙げられる。

【0200】

「C₆₋₁₄ アリール基」とは、前記定義「C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基である。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。

【0201】

「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である。）を含有する単環系又は縮合環系の芳香族複素環基であり、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、インドール、イソ

10

20

30

40

50

インドール、インダゾール、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。

【0202】

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。

【0203】

「5-10員芳香族複素環基」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価の置換基である。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。

10

【0204】

「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、単環式であるものであり、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。

【0205】

「5-6員芳香族複素環基」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価の置換基である。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。

20

【0206】

「3-14員非芳香族複素環」とは、

- (1) 環を構成する原子数が3乃至14個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1乃至7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から選ばれる。）を含有し、
- (3) 環中に1個以上のカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- (4) 環中には、1個以上の硫黄原子が、スルフィニル基又はスルホニル基として含まれてもよく、

(5) 単環系、縮合環系（該縮合環系では、非芳香族環が非芳香族環又は芳香族環に縮合していてもよい。）、橋架け環系又はスピロ環系の非芳香族性の複素環である。

30

具体例としては、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、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、ペペラジン、チアゾリジン、1,4-ジオキササン、イミダゾリン、チアゾリン、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、テトラヒドロアザナフタレン、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-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセパン、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピラジン、5,6-ジヒドロ-4H-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、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン、2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-カルバゾール、1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2-キノキサリン]-3'(4'H)-オン、10H-フェノキサジン、[1,3]ジオキソロ[4,5-f]キノリン等が挙げられる。

40

【0207】

「3-14員非芳香族複素環基」とは、前記定義「3-14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価の置換基である。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。

【0208】

「3-11員非芳香族複素環」とは、

50

- (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から選ばれる。）を含有し、
- (3) 環中に1個以上のカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- (4) 環中には、1個以上の硫黄原子が、スルフィニル基又はスルホニル基として含まれてもよく、

(5) 単環系、縮合環系（該縮合環系では、非芳香族環が非芳香族環又は芳香族環に縮合していても良い。）、橋かけ環系又はスピロ環系の非芳香族性の複素環である。

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-ジオキササン、イミダゾリン、チアゾリン、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、テトラヒドロアザナフタレン、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エン、2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] チオフエン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキセピン、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピラジン、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフエン、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフエン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] オキセピン-5-オン等が挙げられる。

10

20

【0209】

「3-11員非芳香族複素環基」とは、前記定義「3-11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価の置換基である。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。

【0210】

「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、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる。）を含有し、
- (3) 環中に1個以上のカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- (4) 環中には、1個以上の硫黄原子が、スルフィニル基又はスルホニル基として含まれてもよい、単環の非芳香族性の複素環である。

30

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-ジオキササン、オキセパン、ホモモルホリン等が挙げられる。

【0211】

「4-7員非芳香族複素環基」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価の置換基である。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。

40

【0212】

「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、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。

【0213】

「C₁₋₃アルキルチオ基」とは、1個の前記「C₁₋₃アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、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が挙げられる。

50

【0214】

「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基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に置き換えられた置換基である。

【0215】

「C₁ - 3 ハロアルキルチオ基」とは、前記定義「C₁ - 3 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基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に置き換えられた置換基である。

10

【0216】

「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であり、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。

【0217】

「C₁ - 3 アルキルスルホニル基」とは、1個の前記定義「C₁ - 3 アルキル基」がスルホニル基に結合した基であり、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、i-プロピルスルホニル基である。

20

【0218】

「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基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に置き換えられた置換基である。

【0219】

「C₁ - 3 ハロアルキルスルホニル基」とは、前記定義「C₁ - 3 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基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に置き換えられた置換基である。

30

【0220】

「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であり、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。

【0221】

「C₁ - 3 アルコキシカルボニル基」とは、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である。

【0222】

「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であり、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。

40

【0223】

「モノC₁ - 3 アルキルアミノ基」とは、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である。

【0224】

「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であり、具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミ

50

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。

10

【0225】

「ジC₁₋₃アルキルアミノ基」とは、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、*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*-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である。

【0226】

「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であり、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。

20

【0227】

「C₁₋₃アルキルカルボニル基」とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基である。

【0228】

「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基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に置き換えられた置換基である。

【0229】

「C₁₋₃ハロアルキルカルボニル基」とは、前記定義「C₁₋₃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基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に置き換えられた置換基である。

30

【0230】

「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であり、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。

40

【0231】

「モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基」とは、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である。

【0232】

「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であり、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、

50

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。

10

【0233】

「ジC₁-₃アルキルアミノカルボニル基」とは、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、*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*-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である。

【0234】

「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であり、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。

20

【0235】

「C₁-₃アルキルカルボニルアミノ基」とは、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である。

【0236】

「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であり、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。

30

【0237】

「モノC₁-₃アルキルアミノスルホニル基」とは、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である。

【0238】

「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であり、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

40

50

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。

【0239】

「ジC₁₋₃アルキルアミノスルホニル基」とは、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、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-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-イソプロピル-N-n-プロピルアミノスルホニル基である。

10

【0240】

「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であり、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。

【0241】

「C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基」とは、1個の前記「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」がアミノ基に結合した基であり、具体例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、n-ペンチルオキシカルボニルアミノ基、n-ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

20

【0242】

「C₃₋₆シクロアルコキシ基」とは、1個の前記「C₃₋₆シクロアルキル基」が酸素原子に結合した基であり、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。

30

【0243】

「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であり、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。

【0244】

「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であり、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。

【0245】

「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-に結合した基であり、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。

40

【0246】

「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であり、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等が挙げられる。

【0247】

「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

50

基」がスルホニル基に結合した基であり、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。

【0248】

「8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環」とは、

- (1) 環を構成する原子数が8乃至14個であり、
- (2) 環を構成する原子が全て炭素原子であり、
- (3) 環中に1個以上のカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- (4) 芳香族環に非芳香族環が縮合している縮合環である。

【0249】

具体例としては、1H-インデン、2,3-ジヒドロインデン、1H-インデン-1-オン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロフェナントレン、2,3-ジヒドロ-1H-フェナレン、9H-フルオレン等が挙げられる。

【0250】

「8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基」とは、前記定義「8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基である。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いてもよいが、脂肪族炭化水素環側で置換する。

具体例としては、1H-インデン-1-イル基、1H-インデン-2-イル基、1H-インデン-3-イル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-3-イル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-4-イル基、4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基、9H-フルオレン-9-イル基等が挙げられる。

【0251】

「8-14員部分飽和芳香族環基」とは、

- (1) 前記定義「3-14員非芳香族複素環」のうち、環を構成する原子数が8乃至14個であり、芳香族環に非芳香族環が縮合している二環性若しくは三環性の環、又は、
 - (2) 前記定義「8-14員芳香環縮合脂肪族炭化水素環」
- から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基である。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いてもよいが、芳香族環側で置換する。

【0252】

具体例としては、1H-インデン-4-イル基、1H-インデン-5-イル基、1H-インデン-6-イル基、1H-インデン-7-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-3-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-4-イル基、9H-フルオレン-2-イル基、インドリン-4-イル基、インドリン-5-イル基、インドリン-6-イル基、インドリン-7-イル基、クロマン-5-イル基、クロマン-6-イル基、クロマン-7-イル基、クロマン-8-イル基、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-イル基、2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-カルバゾール-5-イル基等が挙げられる。

【0253】

「8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環」とは、

- (1) 環を構成する原子数が8乃至11個であり、
- (2) 環を構成する原子が全て炭素原子であり、
- (3) 環中に1個以上のカルボニル基、二重結合又は三重結合を含んでいてもよく、
- (4) ベンゼン環に脂肪族炭化水素環が縮合している縮合環であり、

具体例としては、1H-インデン、2,3-ジヒドロインデン、1H-インデン-1-オ

10

20

30

40

50

ン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、3, 4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン等が挙げられる。

【0254】

「8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基」とは、前記定義「8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環」から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基である。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、脂肪族炭化水素環側で置換する。

【0255】

具体例としては、1H-インデン-4-イル基、1H-インデン-5-イル基、1H-インデン-6-イル基、1H-インデン-7-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-3-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-4-イル基等が挙げられる。

【0256】

「8-11員部分飽和芳香族環基」とは、

(1) 環を構成する原子数が8乃至11個であり、芳香族環が非芳香族環に縮合している部分飽和の芳香族環、又は、

(2) 前記定義「8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環」

から任意の位置の水素原子を1個取り除いた1価の置換基であり、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、芳香族環側で置換する。

【0257】

具体例としては、1H-インデン-4-イル基、1H-インデン-5-イル基、1H-インデン-6-イル基、1H-インデン-7-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-3-イル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-4-イル基、インドリン-4-イル基、インドリン-5-イル基、インドリン-6-イル基、インドリン-7-イル基、クロマン-5-イル基、クロマン-6-イル基、クロマン-7-イル基、クロマン-8-イル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-イル基等が挙げられる。

【0258】

以下、まず式(I^a)で表わされる本発明の3環性ピリミジン化合物について説明する。

【0259】

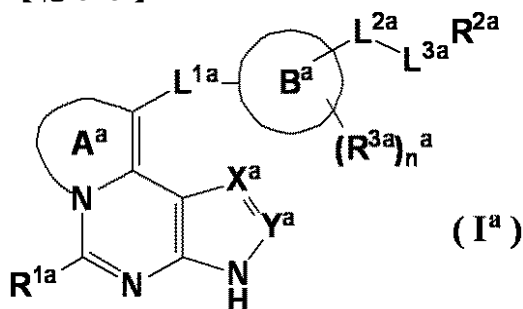
本発明の3環性ピリミジン化合物中、環A^aの縮合形式について説明する。

【0260】

式(I^a)中に示されているように、環A^aは、ピリミジン環と炭素原子及び窒素原子を共有して縮合し、式(I^a)中の環A^a上の炭素原子を介してL^{1a}と結合する。

【0261】

【化55】

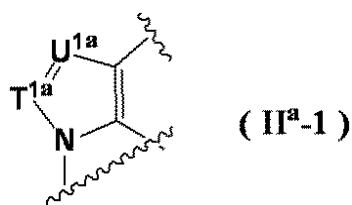


【0262】

したがって、環A^aが式(I I^a-1)の場合、

【0263】

【化 5 6】

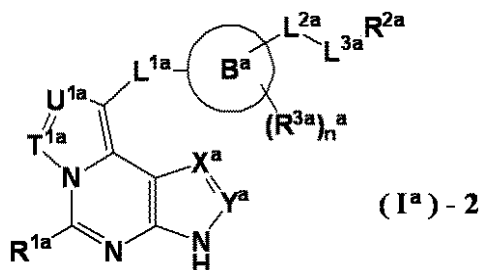


【0 2 6 4】

分子全体としては、式 (I^a) - 2 となり、

【0 2 6 5】

【化 5 7】

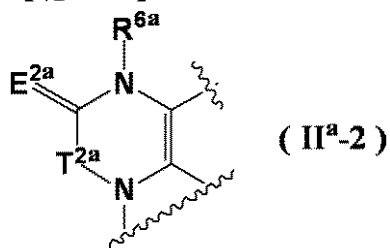


【0 2 6 6】

環 A^a が式 (I^a) - 2 の場合、

【0 2 6 7】

【化 5 8】

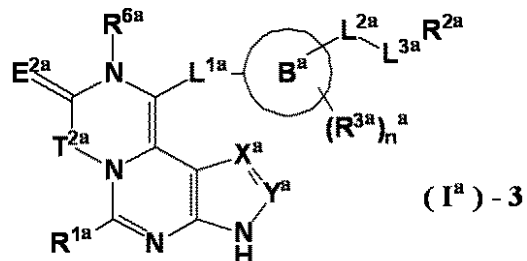


【0 2 6 8】

分子全体としては、式 (I^a) - 3 となる。

【0 2 6 9】

【化 5 9】



【0 2 7 0】

本発明において、L^{3a}を表す式において、式の左側はL^{2a}と、右側はR^{2a}と、それぞれ結合している。

【0 2 7 1】

本発明において、式 (I^a) 中の環 B^a に結合する L^{1a}、L^{2a} 及び R^{3a} の結合位置は特に限定されず、環 B^a の所望の位置で結合してよい。

【0 2 7 2】

次に、本発明における各置換基の好ましい構造を挙げる。

【0 2 7 3】

10

20

30

40

50

置換基 R^{1a} は、好ましくは水素原子又はハロゲン原子である。

【0274】

置換基 R^{1a} は、より好ましくは水素原子である。

【0275】

置換基 Y^a は、好ましくは CR^{10a} (式中、 R^{10a} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) である。

【0276】

置換基 Y^a は、より好ましくは CR^{10a} (式中、 R^{10a} は水素原子である。) である。

10

【0277】

置換基 X^a は、好ましくは CR^9a (式中、 R^9a は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) 又は窒素原子である。

【0278】

置換基 X^a は、より好ましくは CR^9a (式中、 R^9a は水素原子である。) である。

【0279】

置換基 X^a は、より好ましくは CR^9a (式中、 R^9a はハロゲン原子である。) である。

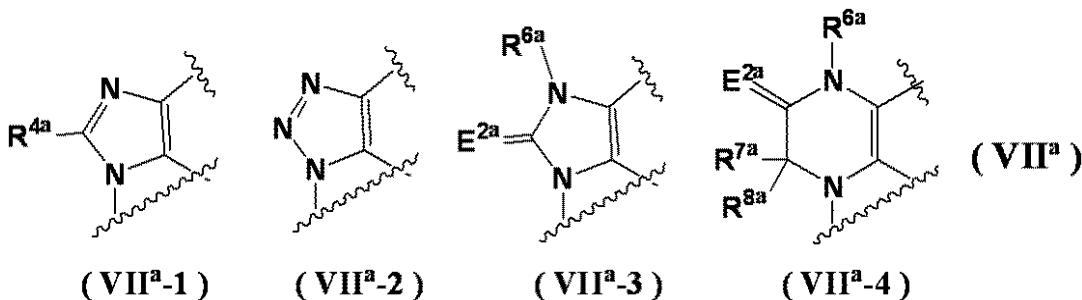
【0280】

20

環 A^a は、好ましくは下記式 (VII^a-1) から式 (VII^a-4)

【0281】

【化60】



30

【0282】

(式中、 E^{2a} は酸素原子又は硫黄原子である。 R^{4a} 、 R^{7a} 及び R^{8a} は、それぞれ独立して、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 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} アルキルスルホニル基 (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} アルキルスルホニル基は、無置換であるか又は置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、 R^{6a} 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^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。) の何れかである。

40

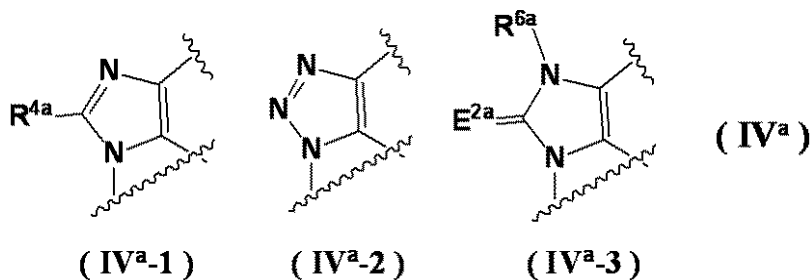
【0283】

環 A^a は、より好ましくは下記式 (IV^a-1) から式 (IV^a-3)

50

【0284】

【化61】



10

【0285】

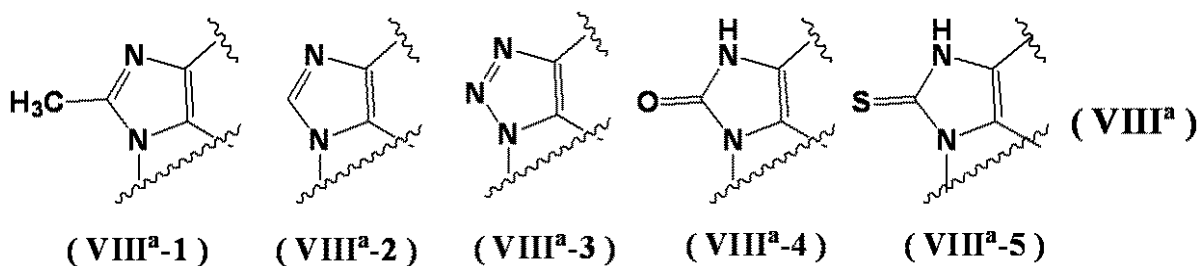
(式中、E^{2a}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4a}は水素原子、ハロゲン原子、C₁ - 3アルキル基、C₁ - 3アルコキシ基、C₁ - 3アルキルチオ基又はC₁ - 3アルキルスルホニル基であり、R^{6a}は、水素原子又はC₁ - 3アルキル基である。)の何れかである。

【0286】

環A^aは、さらに好ましくは下記式(VIII^a-1)から(VIII^a-5)

【0287】

【化62】



20

【0288】

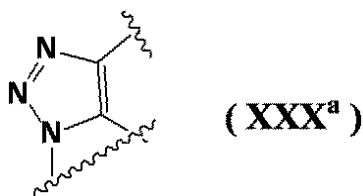
の何れかである。

【0289】

環A^aは、特に好ましくは式(XXX^a)

【0290】

【化63】



30

【0291】

である。

【0292】

置換基L^{1a}は、好ましくは単結合又はC₁ - 3アルキレン基である。

【0293】

置換基L^{1a}は、より好ましくは単結合又はメチレン基である。

【0294】

置換基L^{1a}は、さらに好ましくは単結合である。

【0295】

環B^aは、好ましくはC₃ - 11シクロアルカン、3 - 11員非芳香族複素環、C₆ - 14芳香族炭化水素環、又は5 - 10員芳香族複素環である。

40

50

【0296】

環 B^a は、好ましくは C_{3-11} シクロアルカン（該 C_{3-11} シクロアルカンの環を構成する 1 個のメチレン基がカルボニル基である。）である。

【0297】

環 B^a は、より好ましくは C_{4-7} シクロアルカン、4-7 員非芳香族複素環、ベンゼン、又は 5-6 員芳香族複素環である。

【0298】

環 B^a は、より好ましくは C_{4-7} シクロアルカン（該 C_{4-7} シクロアルカンの環を構成する 1 個のメチレン基がカルボニル基である。）である。

【0299】

環 B^a は、より好ましくはスピロ [2. 5] オクタン又はアダマンタンである。

【0300】

環 B^a は、さらに好ましくはアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、シクロヘプタン又はベンゼンである。

【0301】

環 B^a は、さらに好ましくはシクロヘキサノンである。

【0302】

環 B^a は、特に好ましくはシクロヘキサン、又はピペリジンである。

【0303】

置換基 L^{2a} は、好ましくは単結合、 C_{1-3} アルキレン基又は C_{1-3} ハロアルキレン基（該 C_{1-3} アルキレン基及び C_{1-3} ハロアルキレン基は、1 個のシアノ基で置換されている。）である。

【0304】

置換基 L^{2a} は、好ましくは C_{1-3} アルキレン基又は C_{1-3} ハロアルキレン基（該 C_{1-3} アルキレン基及び C_{1-3} ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基で置換されている。）である。

【0305】

置換基 L^{2a} は、好ましくは C_{2-3} アルケニレン基（該 C_{2-3} アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）である。

【0306】

置換基 L^{2a} は、好ましくは C_{1-3} アルキレン基又は C_{2-3} アルケニレン基（該 C_{1-3} アルキレン基及び C_{2-3} アルケニレン基は、2 個のシアノ基で置換されている。）である。

【0307】

置換基 L^{2a} は、好ましくは C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個又は 2 個のシアノ基で置換されている。）又は C_{1-6} ハロアルキレン基であるか、

置換基 L^{2a} は、好ましくは $=C(R^{15a})-$ （式中、 R^{15a} は水素原子又はシアノ基であり、環 B^a と L^{2a} をつなぐ結合は二重結合である。）又は $=C(R^{15a})-CH_2-$ （式中、 R^{15a} はシアノ基であり、環 B^a と L^{2a} をつなぐ結合は二重結合である。）である。

【0308】

置換基 L^{2a} は、より好ましくは単結合、又はメチレン基（該メチレン基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ているか、又は 1 個の水酸基で置換されている。）である。

【0309】

置換基 L^{2a} は、より好ましくはエチレン基（該エチレン基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって

10

20

30

40

50

選ばれる 1 個以上のハロゲン原子で置換されているか、1 個の水酸基で置換されている。
) 又はプロピレン基である。

【0310】

置換基 L^{2a} は、より好ましくは C_{1-3} アルキレン基 (該 C_{1-3} アルキレン基は、1 個のシアノ基で置換されている。) である。

【0311】

置換基 L^{2a} は、より好ましくは C_{1-3} アルキレン基 (該 C_{1-3} アルキレン基は、2 個のシアノ基で置換されている。) である。

【0312】

置換基 L^{2a} は、より好ましくは C_{2-3} アルケニレン基 (該 C_{2-3} アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) である。 10

【0313】

置換基 L^{2a} は、より好ましくは C_{2-3} アルケニレン基 (該 C_{2-3} アルケニレン基は、2 個のシアノ基で置換されている。) である。

【0314】

置換基 L^{2a} は、さらに好ましくは単結合又はメチレン基である。

【0315】

置換基 L^{2a} は、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレン基 (該 C_{1-3} アルキレン基は、1 個又は 2 個のシアノ基で置換されている。) である。

【0316】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。 20

【0317】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、アジド基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} 、置換基群 V^{9a} 及び C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、1 個の C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (該 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。) で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。 30

【0318】

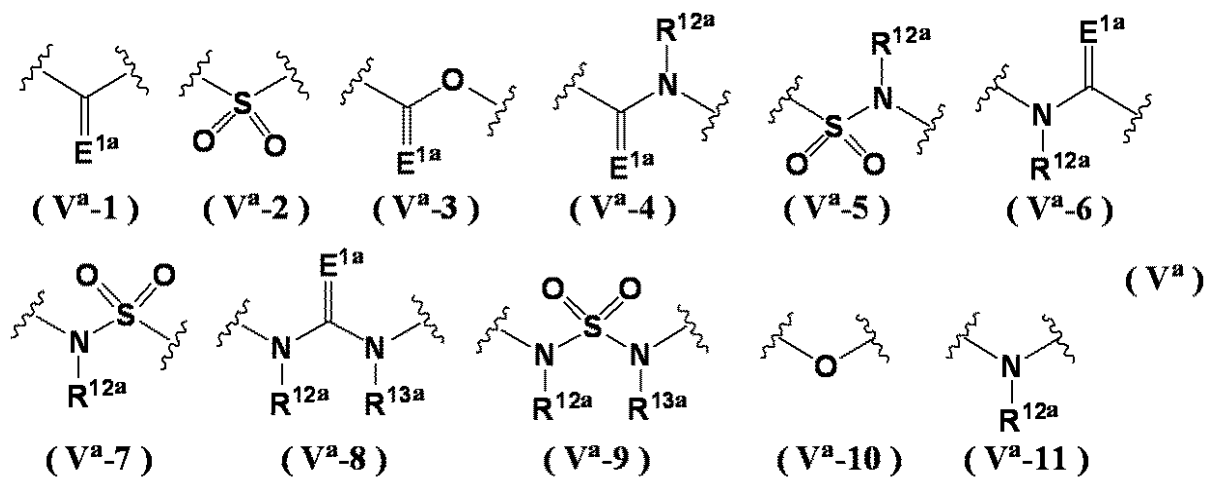
置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が 8-11 員部分飽和芳香族環基 (該 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。 40

【0319】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、好ましくは L^{3a} が下記式 ($V^a - 1$) から式 ($V^a - 11$)

【0320】

【化 6 4】



10

【0 3 2 1】

(式中、 E^{1a} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{12a} 及び R^{13a} は、それぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル基又は $\text{C}_1 - 6$ ハロアルキル基である。) の何れかであり、

R^{2a} が水素原子、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル基 (該 $\text{C}_1 - 6$ アルキル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{5a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 $\text{C}_2 - 6$ アルケニル基、 $\text{C}_3 - 6$ シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 $\text{C}_2 - 6$ アルケニル基、 $\text{C}_3 - 6$ シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。

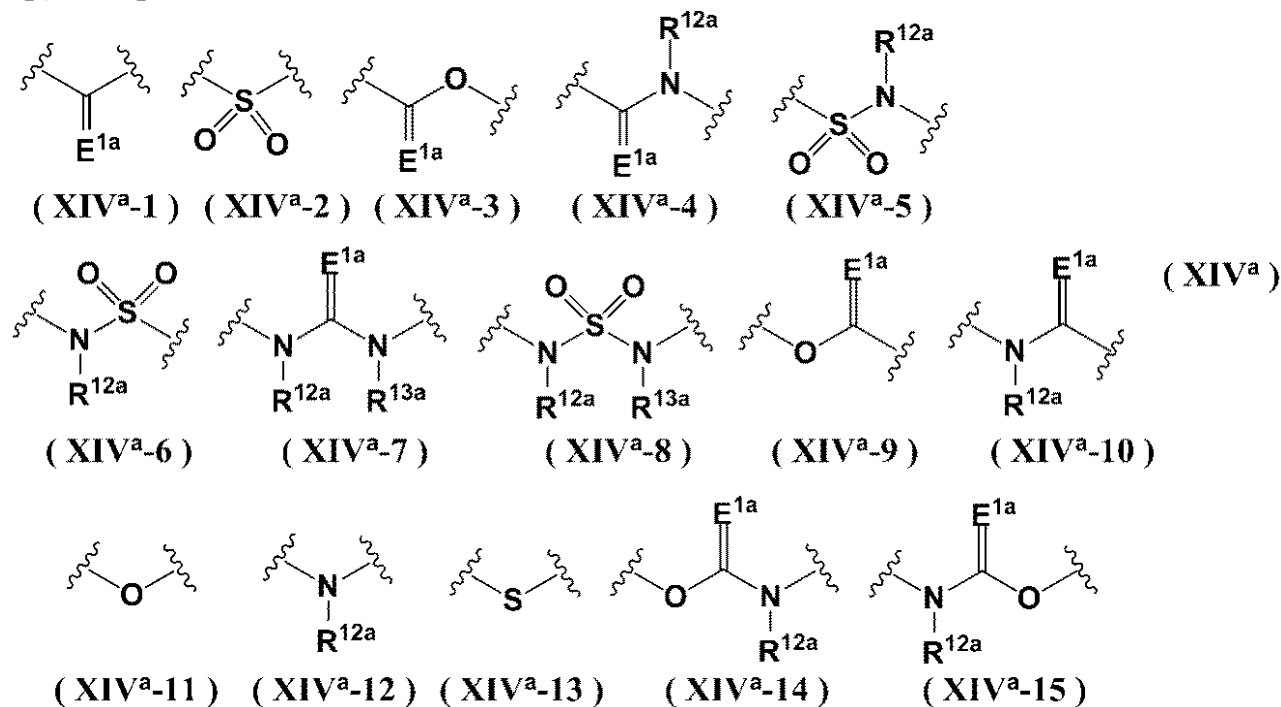
20

【0 3 2 2】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、好ましくは L^{3a} が下記式 (XIV^a-1) から式 (XIV^a-15) 又は式 (XIII^a)

【0 3 2 3】

【化 6 5】



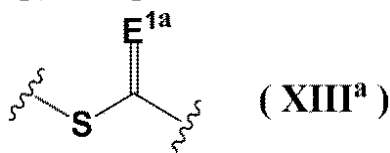
30

40

【0 3 2 4】

50

【化 6 6】



【0 3 2 5】

(式中、E^{1a}は酸素原子、硫黄原子又はNR^{11a}(式中、R^{11a}は水酸基である。)であり、R^{12a}及びR^{13a}は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆ハロアルキル基である。)の何れかであり、

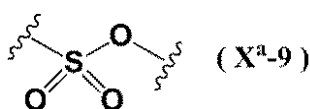
R^{2a}が水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基(該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基及びC₂₋₆アルキニル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{6a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

【0 3 2 6】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、好ましくはL^{3a}が式(X^{a-9})

【0 3 2 7】

【化 6 7】



【0 3 2 8】

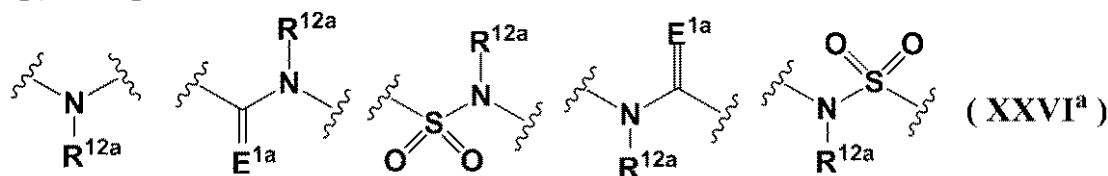
であり、R^{2a}が水素原子である。

【0 3 2 9】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、好ましくはL^{3a}が下記式(XXVI^{a-1})から式(XXVI^{a-5})

【0 3 3 0】

【化 6 8】



【0 3 3 1】

(式中、E^{1a}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{12a}は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、水酸基、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、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基及び5-10員芳香族複素環基(該C₃₋₁₁

シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は5-10員芳香族複素環基(該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。)の何れかであり、

R^{2a} が C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基(該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基及び C_{2-6} アルキニル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{6a} 及び置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基又は5-10員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} 及び置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

10

【0332】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

20

【0333】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が3-11員非芳香族複素環基(該3-11員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

【0334】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、 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} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(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、 C_{1-6} アルキルスルホニル基及び C_{1-6} アルキルカルボニル基は、水酸基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されている。)、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(該 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ているか、若しくは1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)、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} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基(該モノ 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} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該フ

30

40

50

フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。) である。

【0335】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (該モノ 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、ハロゲン原子、水酸基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、フェニル基、5-6員芳香族複素環基 (該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、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} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (該モノ 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} アルキルスルホニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。) からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されており、さらに、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 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_{1-6} アルキルスルホニル基及び C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。) である。

【0336】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} がアジド基である。

【0337】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が8-11員部分飽和芳香族環基 (該8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個のハロゲン原子で置換されている。) である。

【0338】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が下記式 (IX^a-1) から式 (IX^a-9)

【0339】

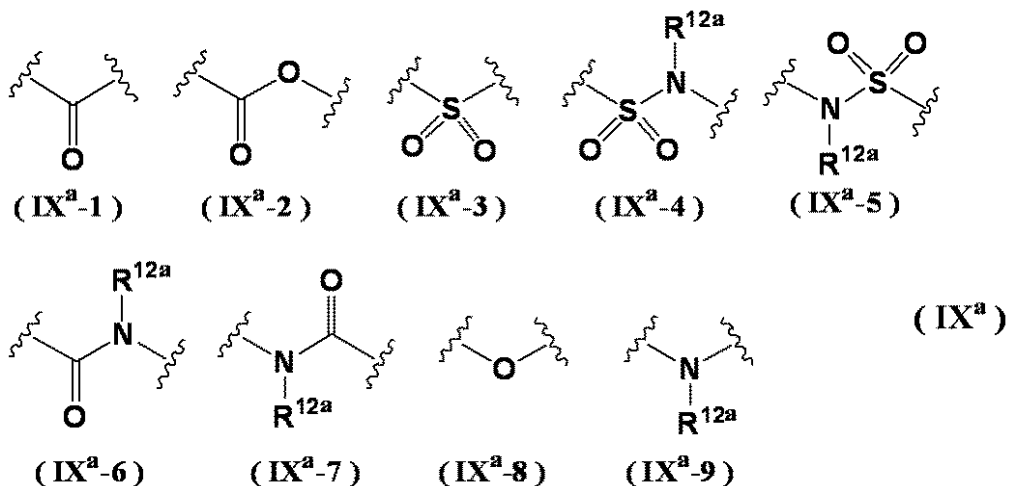
10

20

30

40

【化 6 9】



10

【0340】

(式中、 R^{12a} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。) の何れかであり、 R^{2a} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、テトラゾリル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である。

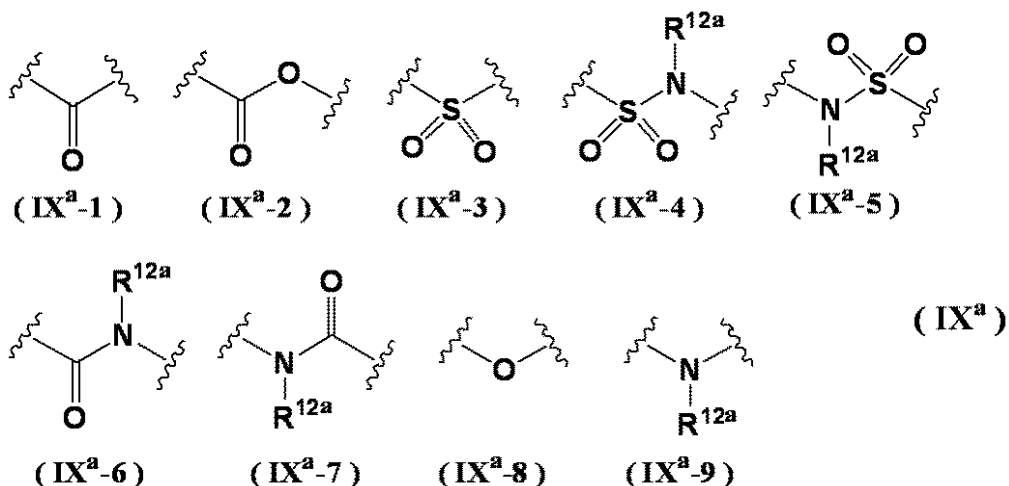
20

【0341】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が下記式 (IX^a-1) から式 (IX^a-9)

【0342】

【化 7 0】



30

【0343】

(式中、 R^{12a} は、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。) の何れかであり、

R^{2a} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、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 (該モノ C_{1-6} アルキルアミノ

50

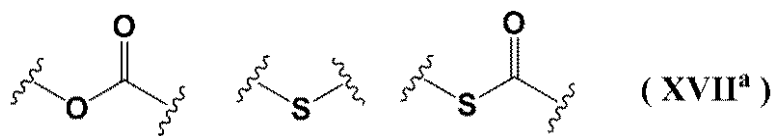
基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基及びジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、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アルコキシカルボニル基(該モノ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、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。))、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、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、水酸基、シアノ基及びC₁₋₃アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))、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、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、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アルコキシカルボニル基(該モノ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、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。))、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基及びC₁₋₃ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

【0344】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、より好ましくはL^{3a}が下記式(XVII^a-1)から式(XVII^a-3)

【0345】

【化71】



(XVII^a-1) (XVII^a-2) (XVII^a-3)

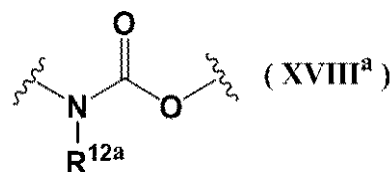
【0346】

の何れかであり、 R^{2a} が水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が式(XVII^a)

【0347】

【化72】



【0348】

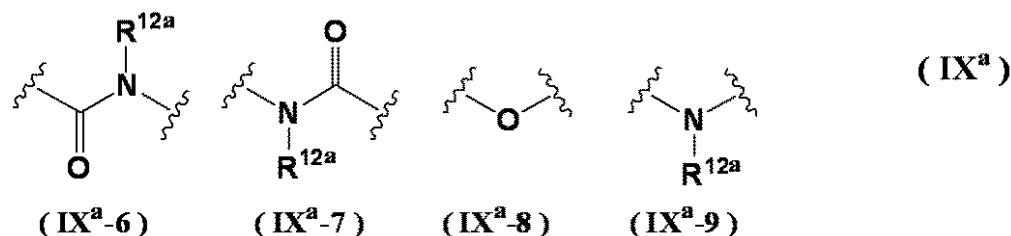
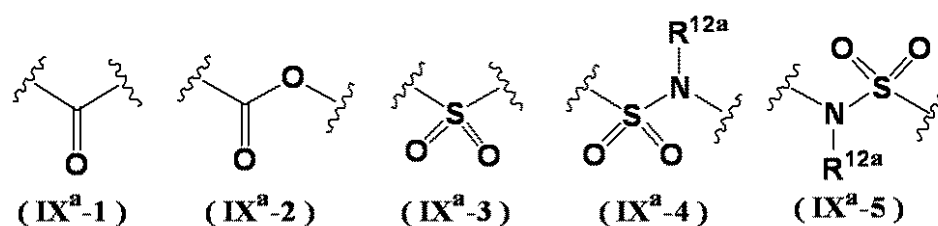
(式中、 R^{12a} は、水素原子である。)であり、 R^{2a} が C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、1個のフェニル基で置換されている。)である。

【0349】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が下記式(IX^a-1)から式(IX^a-9)

【0350】

【化73】



【0351】

(式中、 R^{12a} は、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。)の何れかであり、

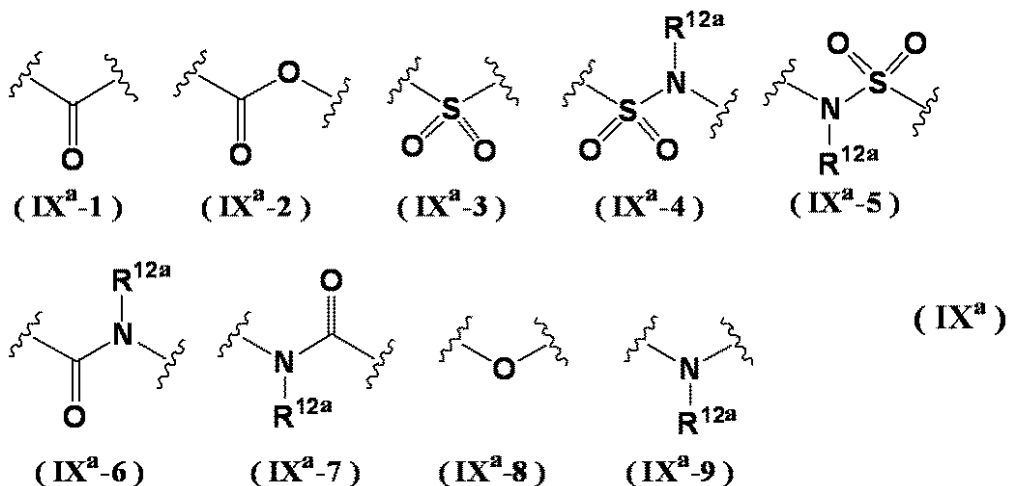
R^{2a} が C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、 C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)及び C_{1-6} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)又は C_{2-6} アルキニル基である。

【0352】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、より好ましくは L^{3a} が下記式(IX^a-1)から式(IX^a-9)

【0353】

【化 7 4】



10

【0354】

(式中、R^{12a}は、水素原子、C₁ - 3 アルキル基又はC₁ - 3 ハロアルキル基である。)の何れかであり、

R^{2a}がC₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 6 ハロアルキル基(該C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基は、C₃ - 6 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 10 員芳香族複素環基(該C₃ - 6 シクロアルキル基、3 - 11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 10 員芳香族複素環基は、C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されており、さらに水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 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、C₁ - 6 アルキルチオ基、C₁ - 6 ハロアルキルチオ基、C₁ - 6 アルキルスルホニル基、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である。

20

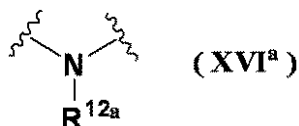
【0355】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、より好ましくはL^{3a}が式(XVI^a)

30

【0356】

【化 7 5】



【0357】

(式中、R^{12a}は、水素原子である。)であり、R^{2a}が8 - 11 員部分飽和芳香族環基又は8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該8 - 11 員部分飽和芳香族環基及び8 - 11 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及び水酸基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

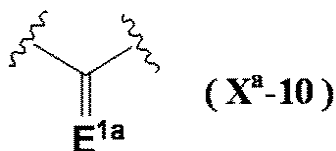
40

【0358】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、より好ましくはL^{3a}が式(X^a-10)

【0359】

【化 76】



【0360】

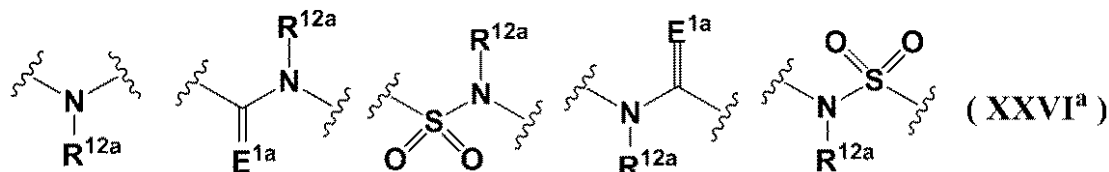
(式中、E^{1a}は、NR^{11a}(式中、R^{11a}は水酸基である。)である。)であり、R^{2a}が水素原子である。

【0361】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、より好ましくはL^{3a}が下記式(XXVI^a-1)から式(XXVI^a-5)

【0362】

【化 77】



【0363】

(式中、E^{1a}は酸素原子であり、R^{12a}は、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、水酸基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基及びC₁₋₃アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基及びC₁₋₃アルコキシ基からなる群より選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))である。)の何れかであり、

R^{2a}がC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基(該モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。))、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、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、モノC₁₋₆アルキルアミノ基及びジC₁₋₆アルキルアミノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))、

C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、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、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC

10

20

30

40

50

₁₋₆ アルキルアミノ基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)である。

【0364】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 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、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、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基、カルボキシ基、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及び4-7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)である。

10

【0365】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が3-11員非芳香族複素環基（該3-11員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 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、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、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基、カルボキシ基、 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及び4-7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)である。

20

【0366】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、シアノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。）、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基（該モノ 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及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されているか、若しくは1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基（該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である。

30

40

【0367】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が3-11員非芳香族複素環基（該3-11員非芳香族複素環基は、1個のジ C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基で置換されている。)である。

50

【0368】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、1 個のフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）で置換されており、さらに、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）である。

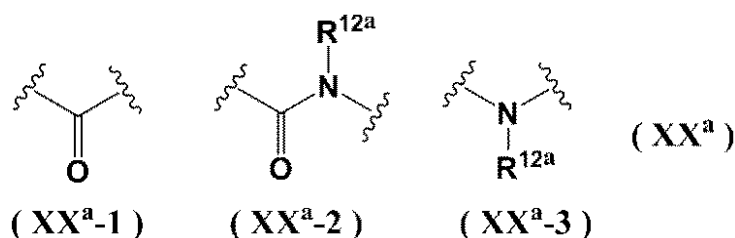
【0369】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が下記式 (XX^a-1) から式 (XX^a-3)

10

【0370】

【化78】



【0371】

20

（式中、 R^{12a} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。）の何れかであり、 R^{2a} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である。

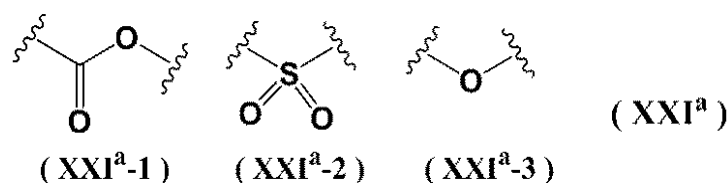
【0372】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が下記式 (XXI^a-1) から式 (XXI^a-3)

30

【0373】

【化79】



【0374】

の何れかであり、 R^{2a} が水素原子又は 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、1 個のフェニル基で置換されている。）である。

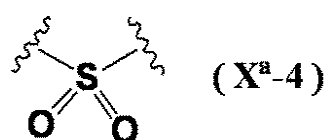
【0375】

40

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が式 (X^a-4)

【0376】

【化80】



【0377】

であり、 R^{2a} が C_{1-3} ハロアルキル基である。

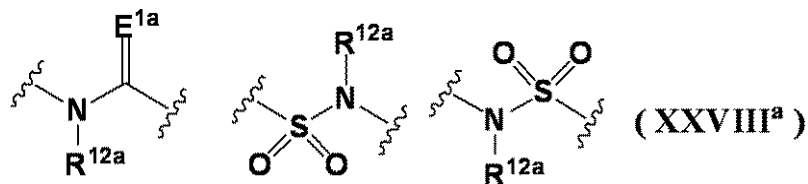
【0378】

50

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が下記式 (XXVII^a - 1) から式 (XXVII^a - 3)

【0379】

【化81】



(XXVIII^a-1) (XXVIII^a-2) (XXVIII^a-3)

10

【0380】

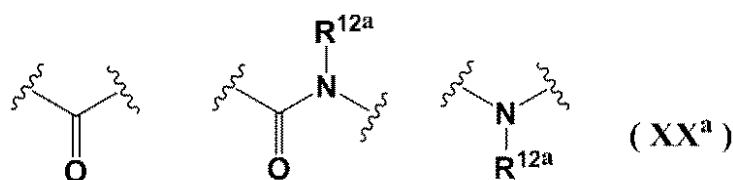
(式中、 E^{1a} は酸素原子であり、 R^{12a} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。) の何れかであり、 R^{2a} が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C_{1-6} ハロアルキル基である。

【0381】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が下記式 (XX^a - 1) から式 (XX^a - 3)

【0382】

【化82】



(XX^a-1) (XX^a-2) (XX^a-3)

20

【0383】

(式中、 R^{12a} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。) の何れかであり、 R^{2a} が C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基 (該モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} 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、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及びフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) である。

30

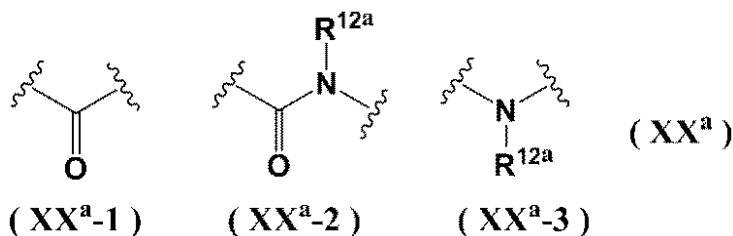
40

【0384】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、さらに好ましくは L^{3a} が下記式 (XX^a - 1) から式 (XX^a - 3)

【0385】

【化 8 3】



【0386】

(式中、R^{1 2 a}は、水素原子又はC₁ - 3アルキル基である。)の何れかであり、R^{2 a}がC₁ - 6アルキル基又はC₁ - 6ハロアルキル基(該C₁ - 6アルキル基及びC₁ - 6ハロアルキル基は、C₃ - 6シクロアルキル基、4 - 7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6員芳香族複素環基(該C₃ - 6シクロアルキル基、4 - 7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6員芳香族複素環基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、C₁ - 6アルコキシ基、C₁ - 6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、C₁ - 6アルキルチオ基、C₁ - 6ハロアルキルチオ基、C₁ - 6アルキルスルホニル基、C₁ - 6ハロアルキルスルホニル基及び4 - 7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されており、さらに水酸基及びシアノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である。

10

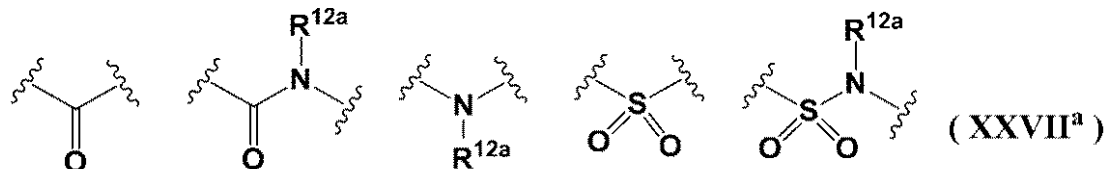
20

【0387】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、さらに好ましくはL^{3 a}が下記式(XXVII^a - 1)から式(XXVII^a - 5)

【0388】

【化 8 4】



30

(XXVII^a-1) (XXVII^a-2) (XXVII^a-3) (XXVII^a-4) (XXVII^a-5)

【0389】

(式中、R^{1 2 a}は、水素原子又はC₁ - 3アルキル基である。)の何れかであり、R^{2 a}がC₃ - 6シクロアルキル基、3 - 11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5 - 10員芳香族複素環基(該C₃ - 6シクロアルキル基、3 - 11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、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、水酸基、シアノ基及びC₁ - 3アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、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、モノC₁ - 6アルキルアミノ基、ジC₁ - 6アルキルアミノ基、C₁ - 6アルキルチオ基、C₁ - 6ハロアルキルチオ基、C₁ - 6アルキルスルホニル基、C₁ - 6ハロアルキルスルホニル基、C₁ - 6アルコキシカルボニル基、4 - 7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5 - 6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

40

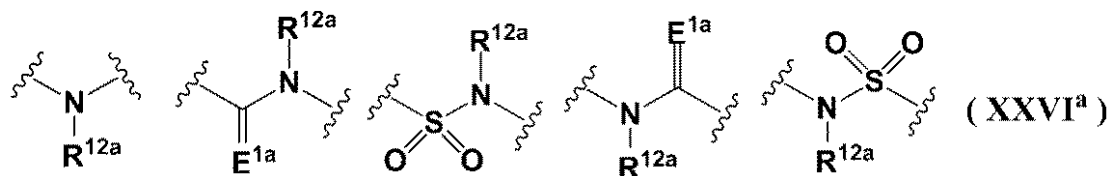
【0390】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、さらに好ましくはL^{3 a}が下記式(XXVI^a - 1)から式(XXVI^a - 5)

50

【0391】

【化85】

(XXVI^a-1) (XXVI^a-2) (XXVI^a-3) (XXVI^a-4) (XXVI^a-5)

【0392】

(式中、E^{1a}は酸素原子であり、R^{12a}は、C₁ - 6 ハロアルキル基である。)の何れかであり、R^{2a}が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、水酸基、シアノ基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₃ - 6 シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)又はC₁ - 6 ハロアルキル基である。

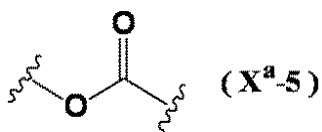
10

【0393】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、さらに好ましくはL^{3a}が式(X^a-5)

【0394】

【化86】



20

【0395】

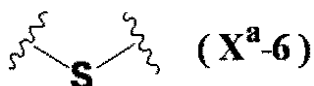
であり、R^{2a}がC₁ - 3 アルキル基である。

【0396】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、さらに好ましくはL^{3a}が式(X^a-6)

【0397】

【化87】



30

【0398】

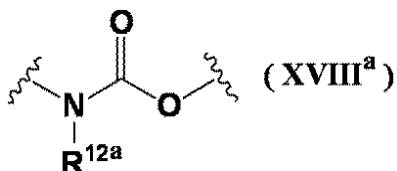
であり、R^{2a}が水素原子である。

【0399】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、さらに好ましくはL^{3a}が式(XVII^a)

【0400】

【化88】



40

【0401】

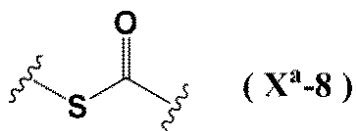
(式中、R^{12a}は水素原子である。)であり、R^{2a}がC₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 3 アルキル基(該C₁ - 3 アルキル基は、1個のフェニル基で置換されている。)である。

【0402】

置換基L^{3a}及び置換基R^{2a}は、さらに好ましくはL^{3a}が式(X^a-8)

【0403】

【化 8 9】



【0 4 0 4】

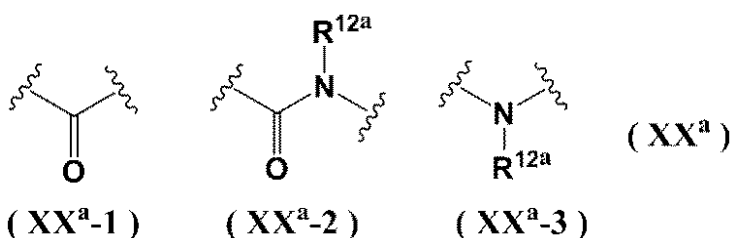
であり、R^{2 a}がC₁ - 3 アルキル基である。

【0 4 0 5】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、さらに好ましくは L^{3 a} が下記式 (X X^a - 1) から式 (X X^a - 3)

【0 4 0 6】

【化 9 0】



【0 4 0 7】

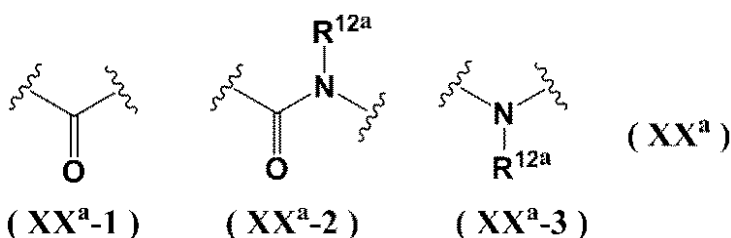
(式中、R^{1 2 a} は、水素原子又はC₁ - 3 アルキル基である。) の何れかであり、R^{2 a} がC₁ - 3 アルキル基 (該C₁ - 3 アルキル基は、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基 (該C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、1 個のC₁ - 3 アルキル基又はC₁ - 3 ハロアルキル基で置換されている。) からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 又はC₂ - 6 アルキニル基である。

【0 4 0 8】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、さらに好ましくは L^{3 a} が下記式 (X X^a - 1) から式 (X X^a - 3)

【0 4 0 9】

【化 9 1】



【0 4 1 0】

(式中、R^{1 2 a} は、水素原子又はC₁ - 3 アルキル基である。) の何れかであり、R^{2 a} がC₁ - 3 アルキル基 (該C₁ - 3 アルキル基は、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、1 個のC₁ - 3 アルキル基又はC₁ - 3 ハロアルキル基で置換されており、さらにハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 ハロアルコキシ基及びC₁ - 3 アルキルスルホニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) である。

【0 4 1 1】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、さらに好ましくは L^{3 a} が式 (X V I^a)

【0 4 1 2】

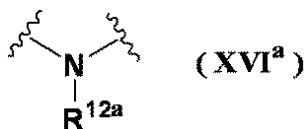
10

20

30

40

【化 9 2】



【0 4 1 3】

(式中、R^{1 2 a}は、水素原子である。)であり、R^{2 a}が8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及び水酸基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

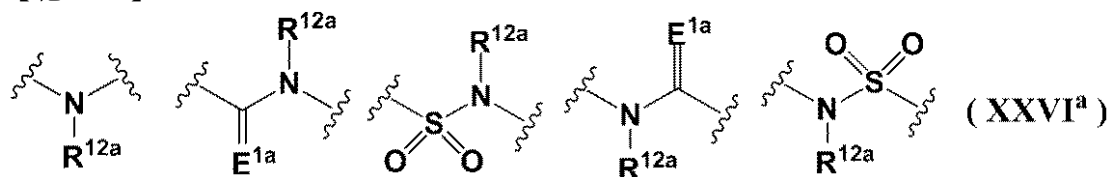
10

【0 4 1 4】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、さらに好ましくはL^{3 a}が下記式(XXVI^a-1)から式(XXVI^a-5)

【0 4 1 5】

【化 9 3】



20

【0 4 1 6】

(式中、E^{1 a}は酸素原子であり、R^{1 2 a}は、C₁-3アルキル基(該C₁-3アルキル基は、シアノ基、水酸基、C₁-3アルコキシ基、C₃-6シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1個のC₁-3アルキル基で置換されている。))からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₃-6シクロアルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。))である。)であり、

30

R^{2 a}がC₁-3アルキル基、C₁-3ハロアルキル基(該C₁-3アルキル基及びC₁-3ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁-3アルコキシ基、C₃-6シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

【0 4 1 7】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、特に好ましくはL^{3 a}が単結合であり、R^{2 a}が水素原子又はハロゲン原子である。

【0 4 1 8】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、特に好ましくはL^{3 a}が単結合であり、R^{2 a}がC₃-6シクロアルキル基(該C₃-6シクロアルキル基は、無置換であるか又は、1個のC₁-3ハロアルキル基で置換されている。)である。

40

【0 4 1 9】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、特に好ましくはL^{3 a}が単結合であり、R^{2 a}がフェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、C₁-3アルキル基、C₁-3アルコキシ基、C₁-3アルキルチオ基、C₁-3アルキルスルホニル基、C₁-3ハロアルキル基、C₁-3ハロアルコキシ基、C₁-3ハロアルキルチオ基及び4-7非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。)である。

【0 4 2 0】

50

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、水酸基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基及び 4-7 員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されている。）である。

【0421】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} がフェニル基（該フェニル基は、 C_{1-3} アルコキシ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基（該 C_{1-3} アルコキシ基及びジ C_{1-3} アルキルアミノ基は、1 個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）である。

10

【0422】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が 5-6 員芳香族複素環基（該 5-6 員芳香族複素環基は、1 個の C_{1-3} アルキル基（該 C_{1-3} アルキル基は、1 個の水酸基で置換されている。）で置換されている。）である。

【0423】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基、シアノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基（該モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基及び C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）である。

20

【0424】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が単結合であり、 R^{2a} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、1 個のフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）で置換されており、さらに、1 個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）である。

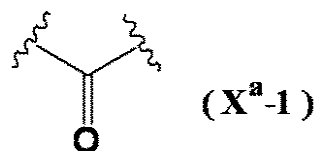
30

【0425】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^a-1)

【0426】

【化94】



40

【0427】

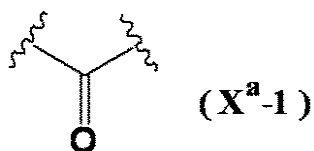
であり、 R^{2a} がメチル基（該メチル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。）である。

【0428】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^a-1)

【0429】

【化 9 5】



【0 4 3 0】

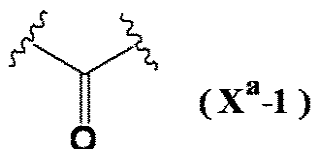
であり、R^{2 a} が水素原子又は C₁ - ₃ ハロアルキル基である。

【0 4 3 1】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 1)

【0 4 3 2】

【化 9 6】



【0 4 3 3】

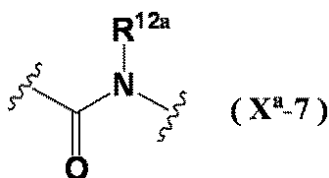
であり、R^{2 a} が 4 - 7 員非芳香族複素環基又はフェニル基（該 4 - 7 員非芳香族複素環基及びフェニル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子及び C₁ - ₃ ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）である。

【0 4 3 4】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 7)

【0 4 3 5】

【化 9 7】



【0 4 3 6】

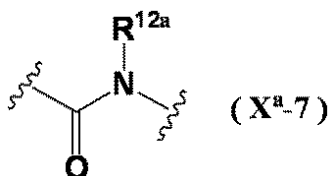
（式中、R^{1 2 a} は水素原子である。）であり、R^{2 a} が水素原子、C₁ - ₃ アルキル基又は C₁ - ₃ ハロアルキル基（該 C₁ - ₃ アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基及びフェニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である。

【0 4 3 7】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 7)

【0 4 3 8】

【化 9 8】



【0 4 3 9】

（式中、R^{1 2 a} は水素原子である。）であり、R^{2 a} が C₁ - ₃ アルキル基（該 C₁ - ₃ アルキル基は、1 個のフェニル基（該フェニル基は、1 個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。）で置換されている。）である。

【0 4 4 0】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 7)

【0 4 4 1】

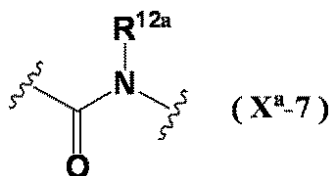
10

20

30

40

【化 9 9】



【0 4 4 2】

(式中、R^{1 2 a} は水素原子である。) であり、R^{2 a} が C_{1 - 3} ハロアルキル基 (該 C_{1 - 3} ハロアルキル基は、1 個のフェニル基 (該フェニル基は、1 個のハロゲン原子で置換されている。) で置換されており、さらに、1 個の水酸基で置換されている。) である

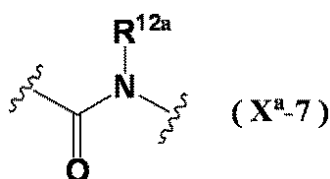
10

【0 4 4 3】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 7)

【0 4 4 4】

【化 1 0 0】



20

【0 4 4 5】

(式中、R^{1 2 a} は水素原子である。) であり、R^{2 a} が C_{3 - 6} シクロアルキル基、フェニル基又は 5 - 6 員芳香族複素環基 (該 C_{3 - 6} シクロアルキル基、フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、C_{1 - 3} アルキル基、C_{1 - 3} ハロアルキル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) である。

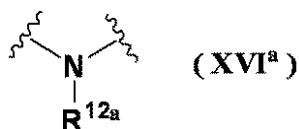
【0 4 4 6】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X V I^a)

【0 4 4 7】

【化 1 0 1】

30



【0 4 4 8】

(式中、R^{1 2 a} は、水素原子又は C_{1 - 3} アルキル基である。) であり、R^{2 a} が水素原子、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、水酸基、シアノ基、C_{1 - 3} アルコキシ基、C_{3 - 6} シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 又は C_{1 - 6} ハロアルキル基 (該 C_{1 - 6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基で置換されている。) である。

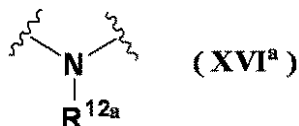
40

【0 4 4 9】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X V I^a)

【0 4 5 0】

【化 1 0 2】



【0 4 5 1】

50

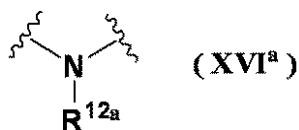
(式中、 R^{12a} は、 C_{1-3} ハロアルキル基である。) であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基は、1 個の C_{3-6} シクロアルキル基で置換されている。) である。

【0452】

置換基 L^3 a 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^3 a が式 (XVI a)

【0453】

【化103】



10

【0454】

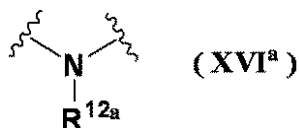
(式中、 R^{12a} は、水素原子である。) であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、1 個の水酸基で置換されており、さらに 1 個のフェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基で置換されている。) である。

【0455】

置換基 L^3 a 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^3 a が式 (XVI a)

【0456】

【化104】



20

【0457】

(式中、 R^{12a} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。) であり、 R^{2a} が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、1 個のフェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基及び C_{1-3} アルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) で置換されている。) である。

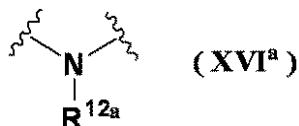
30

【0458】

置換基 L^3 a 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^3 a が式 (XVI a)

【0459】

【化105】



40

【0460】

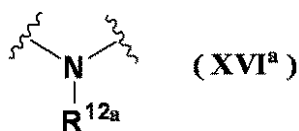
(式中、 R^{12a} は、水素原子である。) であり、 R^{2a} が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、1 個の C_{3-6} シクロアルキル基又は 4-7 員非芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基及び 4-7 員非芳香族複素環基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及びフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。) からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) で置換されている。) である。

【0461】

置換基 L^3 a 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^3 a が式 (XVI a)

【0462】

【化 106】



【0463】

(式中、 R^{12a} は、水素原子である。) であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、1 個のフェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基及び C_{1-3} アルキルチオ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) で置換されており、さらに 1 個の水酸基で置換されている。) である。

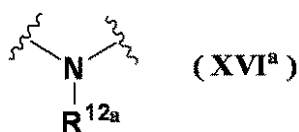
10

【0464】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (XVI^a)

【0465】

【化 107】



20

【0466】

(式中、 R^{12a} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。) であり、 R^{2a} が C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基及び 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、 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、水酸基、シアノ基及び C_{1-3} アルコキシ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。)、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及びフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルキルスルホニル基及び 4-7 員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。) である。

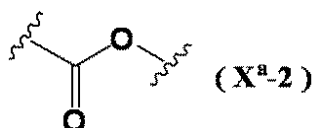
30

【0467】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^{a-2})

【0468】

【化 108】



40

【0469】

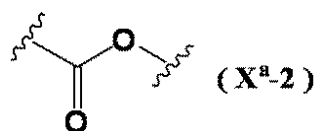
であり、 R^{2a} がメチル基 (該メチル基は、無置換であるか又は、1 個のフェニル基で置換されている。) である。

【0470】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^{a-2})

【0471】

【化 1 0 9】



【0 4 7 2】

であり、R^{2 a} が水素原子又は t-ブチル基である。

【0 4 7 3】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 3)

【0 4 7 4】

【化 1 1 0】



【0 4 7 5】

であり、R^{2 a} が水素原子である。

【0 4 7 6】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 3)

【0 4 7 7】

【化 1 1 1】



【0 4 7 8】

であり、R^{2 a} が C₁ - 3 アルキル基である。

【0 4 7 9】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 4)

【0 4 8 0】

【化 1 1 2】



【0 4 8 1】

であり、R^{2 a} が C₁ - 3 アルキル基である。

【0 4 8 2】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R² は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 4)

【0 4 8 3】

【化 1 1 3】



【0 4 8 4】

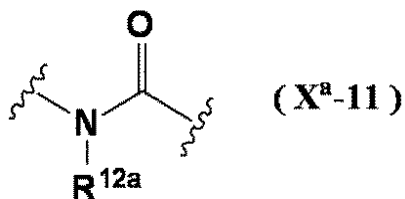
であり、R^{2 a} が C₃ - 6 シクロアルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。）である。

【0 4 8 5】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 1 1)

【0 4 8 6】

【化 1 1 4】



【0 4 8 7】

(式中、R^{1 2 a}は、水素原子又はC₁ - ₃ アルキル基である。)であり、R^{2 a}がC₁ - ₃ アルキル基 (該C₁ - ₃ アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。)又はC₁ - ₃ ハロアルキル基である。

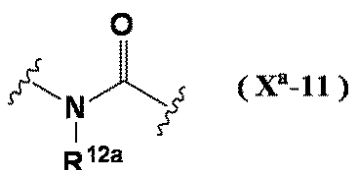
10

【0 4 8 8】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、特に好ましくはL^{3 a}が式(X^a - 1 1)

【0 4 8 9】

【化 1 1 5】



20

【0 4 9 0】

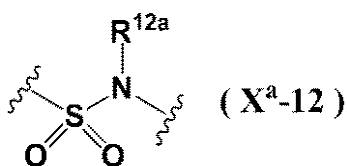
(式中、R^{1 2 a}は、C₁ - ₃ ハロアルキル基である。)であり、R^{2 a}がC₁ - ₃ アルキル基 (該C₁ - ₃ アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。)又はC₁ - ₃ ハロアルキル基である。

【0 4 9 1】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、特に好ましくはL^{3 a}が式(X^a - 1 2)

【0 4 9 2】

【化 1 1 6】



30

【0 4 9 3】

(式中、R^{1 2 a}は、水素原子又はC₁ - ₃ アルキル基である。)であり、R^{2 a}がC₁ - ₃ アルキル基 (該C₁ - ₃ アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。)又はC₁ - ₃ ハロアルキル基である。

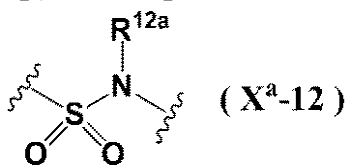
【0 4 9 4】

置換基L^{3 a}及び置換基R^{2 a}は、特に好ましくはL^{3 a}が式(X^a - 1 2)

【0 4 9 5】

40

【化 1 1 7】



【0 4 9 6】

(式中、R^{1 2 a}は、水素原子である。)であり、R^{2 a}がC₃ - ₆ シクロアルキル基である。

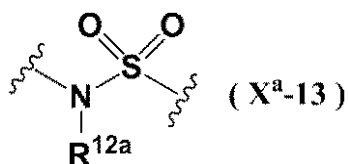
【0 4 9 7】

50

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^a-13)

【0498】

【化118】



【0499】

(式中、 R^{12a} は、水素原子である。) であり、 R^2 が C_{1-3} アルキル基である。

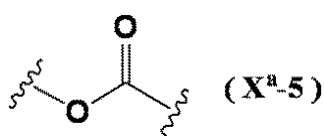
10

【0500】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^a-5)

【0501】

【化119】



【0502】

であり、 R^{2a} がメチル基である。

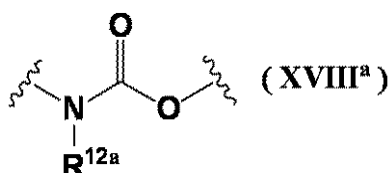
20

【0503】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 ($XVIII^a$)

【0504】

【化120】



【0505】

(式中、 R^{12a} は水素原子である。) であり、 R^{2a} がメチル基 (該メチル基は、1 個のフェニル基で置換されている。) 又は t -ブチル基である。

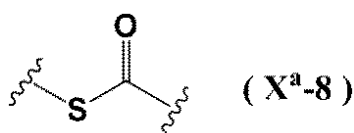
30

【0506】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^a-8)

【0507】

【化121】



【0508】

であり、 R^{2a} がメチル基である。

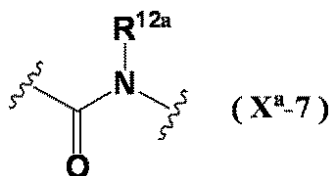
40

【0509】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式 (X^a-7)

【0510】

【化 1 2 2】



【0 5 1 1】

(式中、R^{1 2 a} は水素原子である。) であり、R^{2 a} が C₁ - ₃ アルキル基 (該 C₁ - ₃ アルキル基は、1 個の 5 - 6 員芳香族複素環基 (該 5 - 6 員芳香族複素環基は、1 個の C₁ - ₃ アルキル基で置換されている。) で置換されている。) である。

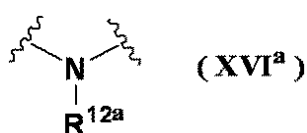
10

【0 5 1 2】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X V I^a)

【0 5 1 3】

【化 1 2 3】



【0 5 1 4】

(式中、R^{1 2 a} は、水素原子である。) であり、R^{2 a} が C₁ - ₃ アルキル基 (該 C₁ - ₃ アルキル基は、1 個のフェニル基又は 5 - 6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基は、1 個の C₁ - ₃ アルキル基又は C₁ - ₃ ハロアルキル基で置換されている。) で置換されている。) 又は C₂ - ₆ アルキニル基である。

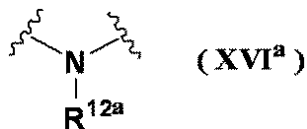
20

【0 5 1 5】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X V I^a)

【0 5 1 6】

【化 1 2 4】



30

【0 5 1 7】

(式中、R^{1 2 a} は、水素原子である。) であり、R^{2 a} が C₁ - ₃ アルキル基 (該 C₁ - ₃ アルキル基は、1 個のフェニル基又は 5 - 6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基は、1 個の C₁ - ₃ アルキル基又は C₁ - ₃ ハロアルキル基で置換されており、さらに 1 個の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。

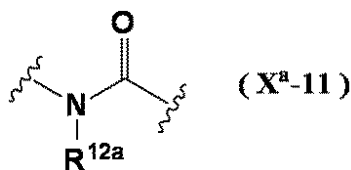
【0 5 1 8】

置換基 L^{3 a} 及び置換基 R^{2 a} は、特に好ましくは L^{3 a} が式 (X^a - 1 1)

【0 5 1 9】

40

【化 1 2 5】



【0 5 2 0】

(式中、R^{1 2 a} は、C₁ - ₃ アルキル基 (該 C₁ - ₃ アルキル基は、1 個のシアノ基又は 5 - 6 員芳香族複素環基 (該 5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1 個の C₁ - ₃ アルキル基で置換されている。) で置換されている。) 又は C₃ - ₆ シクロアル

50

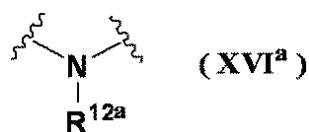
キル基である。)であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基(該 C_{1-3} アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)又は C_{1-3} ハロアルキル基である。

【0521】

置換基 L^{3a} 及び置換基 R^{2a} は、特に好ましくは L^{3a} が式(XVI^a)

【0522】

【化126】



10

【0523】

(式中、 R^{12a} は、 C_{1-3} アルキル基(該 C_{1-3} アルキル基は、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基又はフェニル基である。)であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基(該 C_{1-3} アルキル基は、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である。

【0524】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、好ましくは n^a が0、1又は2であり、 R^{3a} は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基又は C_{1-3} ハロアルコキシ基である(n^a が2のとき、 R^{3a} は同一であっても異なってもよい)。

20

【0525】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、好ましくは n^a が0、1又は2であり、 R^{3a} はカルバモイル基、カルボキシ基、 C_{1-3} ハロアルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基又は C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基である(n^a が2のとき、 R^{3a} は同一であっても異なってもよい)。

30

【0526】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、より好ましくは n^a が0又は1であり、 R^{3a} は C_{1-3} アルキル基である。

【0527】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、より好ましくは n^a が0又は1であり、 R^{3a} はハロゲン原子である。

【0528】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、より好ましくは n^a が0又は1であり、 R^{3a} はシアノ基である。

【0529】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、より好ましくは n^a が0又は1であり、 R^{3a} は水酸基である。

40

【0530】

n^a 及び置換基 R^{3a} は、より好ましくは n^a が2であり、 R^{3a} はハロゲン原子又は C_{1-3} アルキル基である(R^{3a} は同一であっても異なってもよい)。

【0531】

本発明における、JAK阻害剤、JAK阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬に用いる好ましい3環性ピリミジン化合物としては以下に示すものが挙げられる。

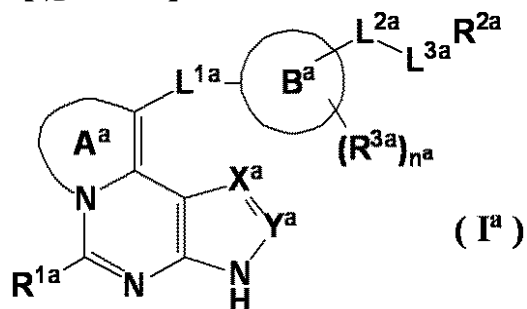
(1^a)

式(I^a)

50

【0532】

【化127】



10

【0533】

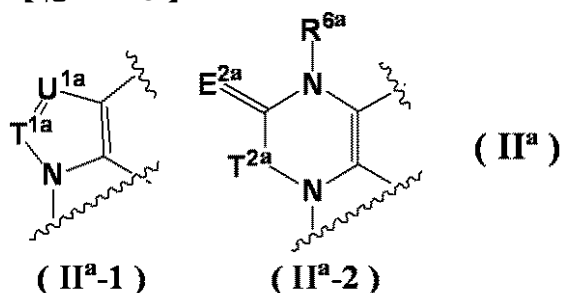
〔式中、R^{1a}が、水素原子又はハロゲン原子であり、
X^aが、CR^{9a}（式中、R^{9a}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁－6アルキル基、C₁－6ハロアルキル基又はC₃－6シクロアルキル基である。）又は窒素原子であり、

Y^aが、CR^{10a}（式中、R^{10a}は水素原子である。）であり、

環A^aが、下記式（II^a－1）又は式（II^a－2）

【0534】

【化128】



20

【0535】

（式中、T^{1a}は窒素原子又はCR^{4a}であり、U^{1a}は窒素原子又はCR^{5a}であり、
T^{2a}は単結合であり、E^{2a}は酸素原子又は硫黄原子である。）であり、

30

環B^aは、C₃－11シクロアルカン、C₃－11シクロアルケン（該C₃－11シクロアルカン及びC₃－11シクロアルケンの環を構成する1個のメチレン基が、カルボニル基であってもよい。）、3－11員非芳香族複素環、C₆－14芳香族炭化水素環又は5－10員芳香族複素環であり、

L^{1a}は、単結合又はC₁－6アルキレン基であり、

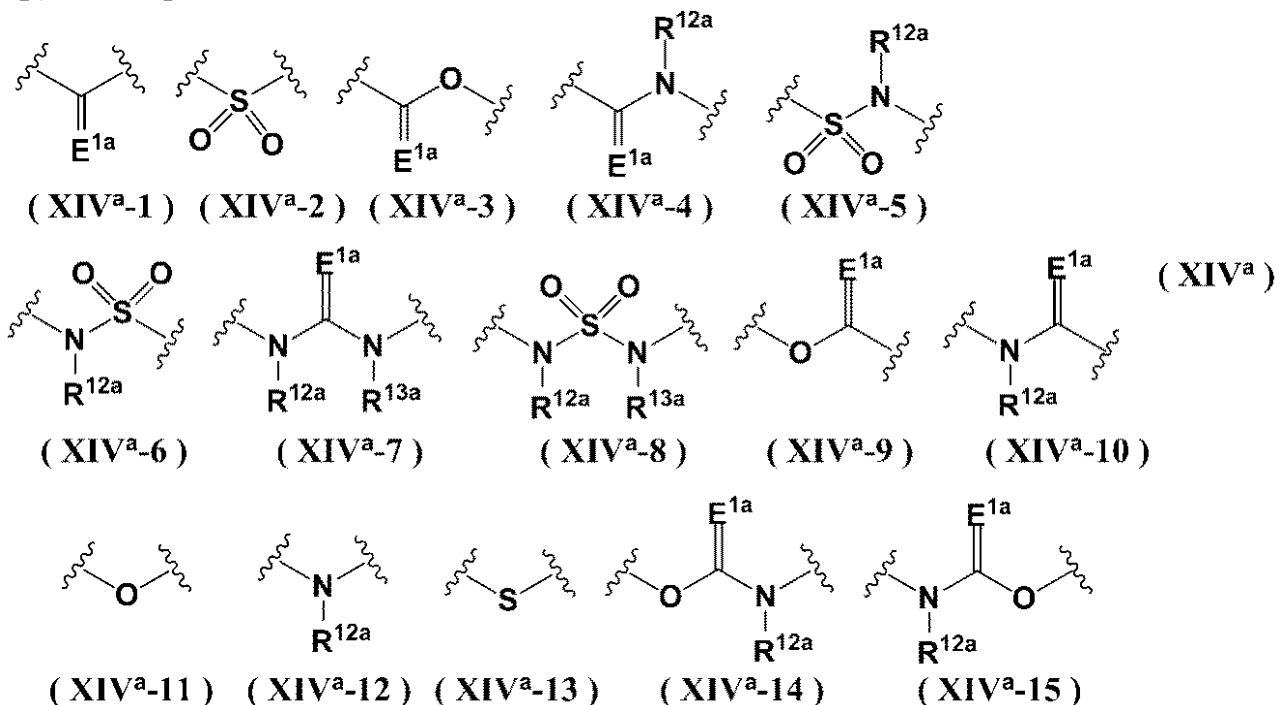
L^{2a}は、単結合、C₁－6アルキレン基、C₂－6アルケニレン基（該C₁－6アルキレン基及びC₂－6アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）、＝C(R^{15a})－（式中、R^{15a}は水素原子又はシアノ基であり、環B^aとL^{2a}をつなぐ結合は二重結合である。）又は＝C(R^{15a})－CH₂－（式中、R^{15a}は水素原子又はシアノ基であり、環B^aとL^{2a}をつなぐ結合は二重結合である。）であり、

40

L^{3a}は単結合又は下記式（XIV^a－1）から式（XIV^a－15）若しくは式（XIII^a）

【0536】

【化 1 2 9】

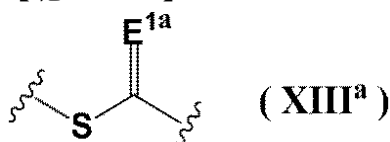


10

20

【0 5 3 7】

【化 1 3 0】



【0 5 3 8】

(式中、E^{1a}は酸素原子又は硫黄原子である。)の何れかであり、
 L^{3a}が単結合のとき、R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子、アジド基、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}、置換基群V^{9a}及びC₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、1個のC₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基(該C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。))で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。であり、

30

L^{3a}が単結合ではないとき、R^{2a}は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基(該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基及び、C₂₋₆アルキニル基は、無置換であるか又は、置換基群V^{6a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4a}及び置換基群V^{9a}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

40

n^aは、0、1又は2であり、

50

R^{3a} は、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホキシ基、テトラゾリル基、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_{3-11} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} ハロアルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロ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又は C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基であり (n^a が 2 のとき、 R^{3a} は同一であっても異なっても良い。)

R^{4a} 及び R^{5a} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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 (該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、

3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、

R^{6a} 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^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) であり、

R^{12a} 及び R^{13a} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{2a} 、置換基群 V^{8a} 及び置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10 員芳香族複素環基、8-14 員部分飽和芳香族環基又は 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基 (該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10 員芳香族複素環基、8-14 員部分飽和芳香族環基及び 8-14 員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{4a} 又は置換基群 V^{9a} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。] で表される化合物、該化合物

【0539】

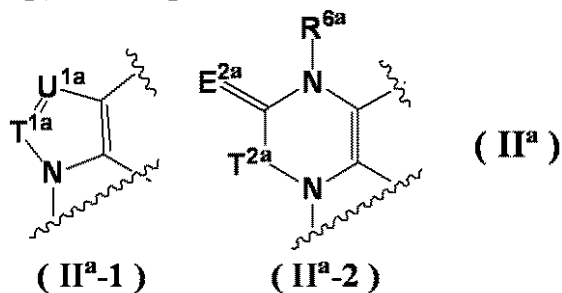
(2^a) R^{1a} が、水素原子又はハロゲン原子であり、 X^a が、 CR^{9a} (式中、 R^{9a} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) 又は窒素原子であり、

Y^a が、 CR^{10a} (式中、 R^{10a} は水素原子である。) であり、

環 A^a が、下記式 (I I^a-1) 又は式 (I I^a-2)

【0540】

【化 1 3 1】



【0 5 4 1】

10

(式中、 T^{1a} は窒素原子又は CR^{4a} であり、 U^{1a} は窒素原子又は CR^{5a} であり、 T^{2a} は単結合であり、 E^{2a} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{6a} 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^{3a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{1a} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、

20

L^{2a} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{1-6} ハロアルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{1-6} ハロアルキレン基は無置換であるか又は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)であり、

環 B^a が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、

n^a が、0又は1であり、

R^{3a} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

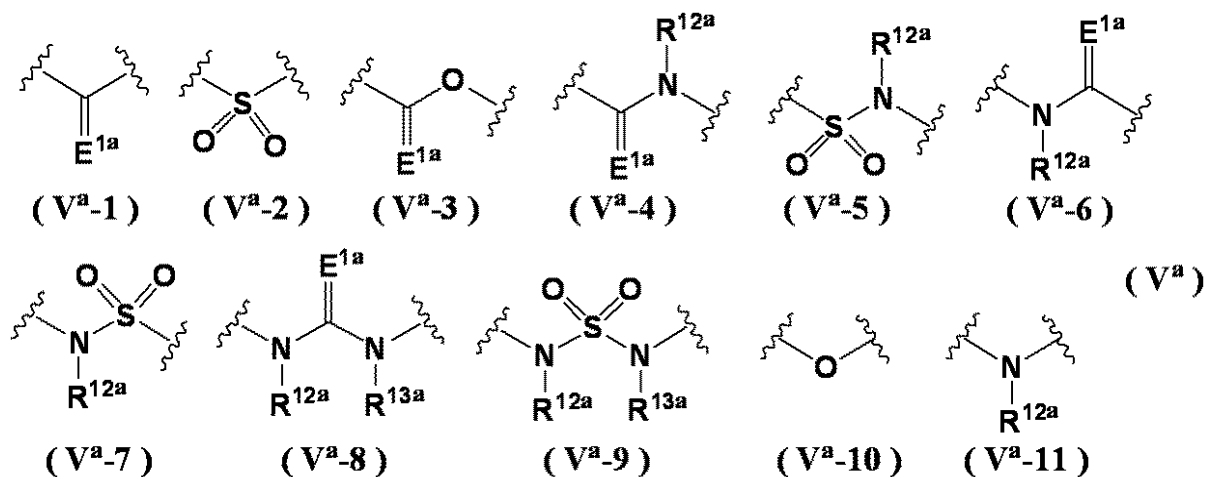
30

L^{3a} が単結合のとき、 R^{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であるか、

L^{3a} が下記式(V^a-1)から式(V^a-11)

【0 5 4 2】

【化 1 3 2】



40

50

【0543】

(式中、 E^{1a} は酸素原子であり、 R^{12a} 及び R^{13a} はそれぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) の何れかであり、

R^{2a} が水素原子、 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^{5a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4a} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。) であり、

R^{4a} 及び R^{5a} は、それぞれ独立して、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 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、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基である。) である上記 (1^a) 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

【0544】

(3^a) R^{1a} が水素原子である上記 (2^a) 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。

【0545】

(4^a) Y^a が CR^{10a} (式中、 R^{10a} は、水素原子である。) である上記 (2^a) 又は (3^a) 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。

20

【0546】

(5^a) X^a が、窒素原子又は CR^9a (式中、 R^9a は、水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である。) である上記 (2^a) 乃至 (4^a) 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。

【0547】

(6^a) X^a が、 CR^9a (式中、 R^9a は、水素原子である。) である上記 (2^a) 乃至 (5^a) 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。

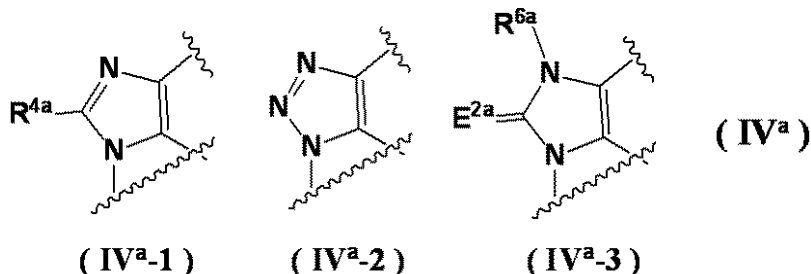
30

【0548】

(7^a) 環 A^a が下記式 (IV^a-1) から式 (IV^a-3)

【0549】

【化133】



40

【0550】

(式中、 E^{2a} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{4a} は、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 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、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基であり、 R^{6a} は、水素原子、 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、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基である。) の何れかである上記 (2^a) 乃至 (6^a) の何れか一項に記載の化合物、

50

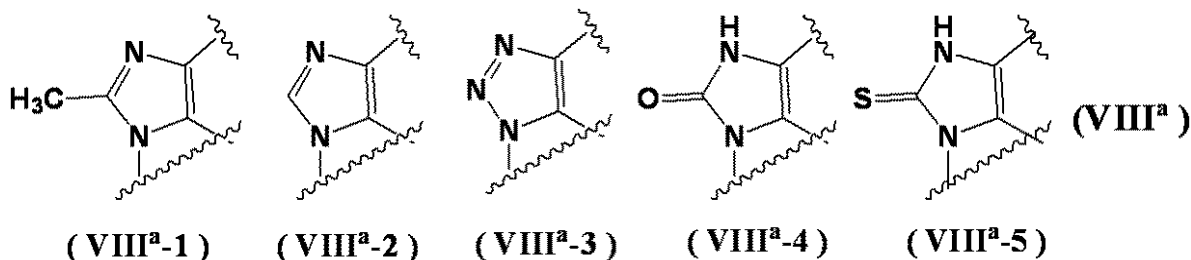
該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0551】

(8^a) 環 A^a が、下記式 (VIII^a-1) から式 (VIII^a-5)

【0552】

【化134】



10

【0553】

の何れかである上記 (2^a) 乃至 (7^a) 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。

【0554】

(9^a) L^{1a} が単結合である上記 (2^a) 乃至 (8^a) 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。

【0555】

(10^a) L^{2a} が、単結合、C₁₋₃ アルキレン基 (該 C₁₋₃ アルキレン基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C₁₋₃ ハロアルキレン基である上記 (2^a) 乃至 (9^a) 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。

20

【0556】

(11^a) L^{2a} が、単結合又はメチレン基である上記 (2^a) 乃至 (9^a) 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。

【0557】

(12^a) 環 B^a が、C₄₋₇ シクロアルカン、ベンゼン又は 4-7 員非芳香族複素環である上記 (2^a) 乃至 (11^a) 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。

30

【0558】

(13^a) 環 B^a が、シクロヘキサン、ベンゼン又はピペリジンである上記 (2^a) 乃至 (11^a) 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。

【0559】

(14^a) 環 B^a が、スピロ [2.5] オクタン又はアダマンタンである上記 (2^a) 乃至 (11^a) 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。

40

【0560】

(15^a) 環 B^a が、シクロヘキサンである上記 (2^a) 乃至 (11^a) 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。

【0561】

(16^a) n^a が、0 又は 1 であり、R^{3a} がメチル基である上記 (2^a) 乃至 (15^a) 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。

【0562】

(17^a) n^a が、0 又は 1 であり、R^{3a} がハロゲン原子である上記 (2^a) 乃至 (

50

15^a)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。

【0563】

(18^a)n^aが、0又は1であり、R^{3a}がシアノ基である上記(2^a)乃至(15^a)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。

【0564】

(19^a)n^aが、0又は1であり、R^{3a}が水酸基である上記(2^a)乃至(15^a)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。

10

【0565】

(20^a)n^aが0である上記(2^a)乃至(15^a)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。

【0566】

(21^a)L^{3a}が単結合であり、R^{2a}が水素原子である上記(2^a)乃至(20^a)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。

【0567】

(22^a)L^{3a}が単結合であり、R^{2a}がハロゲン原子である上記(2^a)乃至(20^a)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。

20

【0568】

(23^a)L^{3a}が単結合であり、R^{2a}がC₃₋₆シクロアルキル基又は3-11員非芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基及び3-11員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、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、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、モノ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(該モノC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基及びC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及びC₁₋₆ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である上記(2^a)乃至(20^a)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。

30

【0569】

(24^a)L^{3a}が単結合であり、R^{2a}がシクロヘキシル基又はシクロペンチル基(該シクロヘキシル基及びシクロペンチル基は、無置換であるか又は、1個のC₁₋₃アルキル基又はC₁₋₃ハロアルキル基で置換されている。)である上記(23^a)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。

40

【0570】

(25^a)L^{3a}が単結合であり、R^{2a}がアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリノ基、チアゾリジニル基、ピペラジニル基、オキソピペラジニル基又はインドリニル基(該アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリノ基、チアゾリジニル基、ピペラジニル基、オキソピペラジニル基及びインドリニル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁₋₆

50

アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ 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（該モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基及び C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。）、4-7 員非芳香族複素環基及びフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及び C_{1-6} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である上記（23^a）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

【0571】

（26^a） L^3 が単結合であり、 R^2 がフェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基（該フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、4-7 員非芳香族複素環基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である上記（2^a）乃至（20^a）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

20

【0572】

（27^a） L^3 が単結合であり、 R^2 がフェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 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、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（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、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基若しくはシアノ基で置換されている。）、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基及び C_{1-6} ハロアルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。）である上記（2^a）乃至（20^a）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。

30

【0573】

（28^a） L^3 が単結合であり、 R^2 がフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 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、1 個の水酸基又はシアノ基で置換されている。）、 C_{1-3} アルキルチオ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルキルチオ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基（該ジ C_{1-3} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。）、カルバモイル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。）である上記（27^a）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。

40

【0574】

（29^a） L^3 が単結合であり、 R^2 がフラニル基、チエニル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、インダゾリル基、キノキサリニル

50

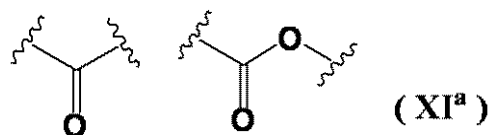
基、オキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、トリアゾリル基又はピリジニル基（該フラニル基、チエニル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、インダゾリル基、キノキサリニル基、オキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、トリアゾリル基及びピリジニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基（該 C_{1-3} アルキル基は、無置換であるか又は、1個の水酸基で置換されている。）、 C_{1-3} ハロアルキル基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、4-7員非芳香族複素環基及び C_{1-3} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個、2個又は3個の置換基で置換されている。）である上記（27^a）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。

【0575】

（30^a） L^{3a} が下記式（XI^a-1）又は式（XI^a-2）

【0576】

【化135】



（XI^a-1） （XI^a-2）

【0577】

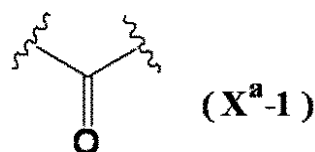
であり、 R^{2a} がメチル基（該メチル基は、無置換であるか又は、シアノ基又はフェニル基で置換されている。）である上記（2^a）乃至（20^a）の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0578】

（31^a） L^{3a} が式（X^a-1）

【0579】

【化136】



（X^a-1）

【0580】

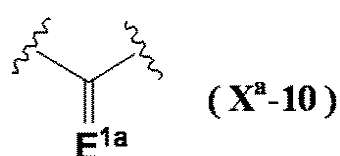
であり、 R^{2a} が水素原子、 C_{1-3} アルキル基（該 C_{1-3} アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。）、 C_{1-3} ハロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基又はフェニル基（該4-7員非芳香族複素環基又はフェニル基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。）である上記（2^a）乃至（20^a）の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0581】

（32^a） L^{3a} が式（X^a-10）

【0582】

【化137】



（X^a-10）

【0583】

（式中、 E^{1a} は、 NR^{11a} （式中、 R^{11a} は水酸基である。）である。）であり、 R^{2a} が水素原子である上記（2^a）乃至（20^a）の何れか一項に記載の化合物、該化

10

20

30

40

50

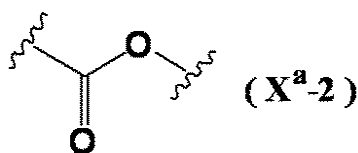
化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0584】

(33^a) L^{3a}が式(X^a-2)

【0585】

【化138】



【0586】

であり、R^{2a}が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、1個のフェニル基で置換されている。）である上記（2^a）乃至（20^a）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。

【0587】

(34^a) L^{3a}が式(X^a-3)

【0588】

【化139】



【0589】

であり、R^{2a}が水素原子である上記（2^a）乃至（20^a）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。

【0590】

(35^a) L^{3a}が式(X^a-3)

【0591】

【化140】



【0592】

であり、R^{2a}がC₁-3アルキル基である上記（2^a）乃至（20^a）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。

【0593】

(36^a) L^{3a}が式(X^a-4)

【0594】

【化141】



【0595】

であり、R^{2a}がC₁-3アルキル基、C₁-3ハロアルキル基、C₃-6シクロアルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。）である上記（2^a）乃至（20^a）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。

【0596】

(37^a) L^{3a}が式(X^a-7)

10

20

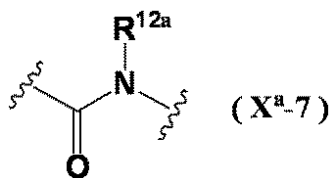
30

40

50

【0597】

【化142】



【0598】

(式中、 R^{12a} は水素原子である。)であり、 R^{2a} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基及びフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。) である上記 (2^a) 乃至 (20^a) 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。

10

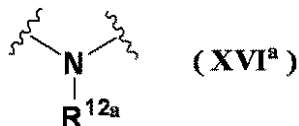
【0599】

(38^a) L^{3a} が式 (XVI^a)

20

【0600】

【化143】



【0601】

(式中、 R^{12a} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基である。) であり、

R^{2a} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基 (該モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。))、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)) からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 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、水酸基、シアノ基及び C_{1-3} アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基及びフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子で置換されている。)) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は

30

40

50

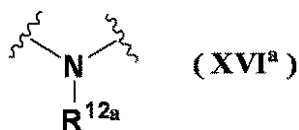
2 個の置換基で置換されている。) である上記 (2^a) 乃至 (20^a) の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0602】

(39^a) L^{3a} が式 (XVI^a)

【0603】

【化144】



10

【0604】

(式中、R^{12a} は水素原子又は C₁ - 3 アルキル基である。) であり、R^{2a} が水素原子、C₁ - 6 アルキル基又は C₁ - 6 ハロアルキル基 (該 C₁ - 6 アルキル基及び C₁ - 6 ハロアルキル基は、水酸基及びシアノ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されており、さらにフェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルコキシ基及び C₁ - 3 アルキルチオ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) である上記 (2^a) 乃至 (20^a) 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。

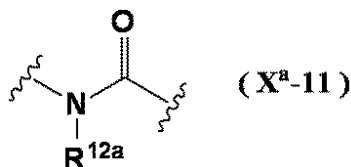
20

【0605】

(40^a) L^{3a} が式 (X^a-11)

【0606】

【化145】



30

【0607】

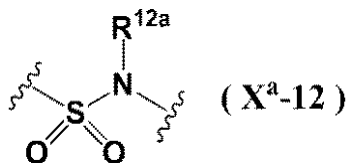
(式中、R^{12a} は、水素原子、C₁ - 3 アルキル基又は C₁ - 3 ハロアルキル基である。) であり、R^{2a} が C₁ - 6 アルキル基 (該 C₁ - 6 アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C₁ - 6 ハロアルキル基である上記 (2^a) 乃至 (20^a) の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0608】

(41^a) L^{3a} が式 (X^a-12)

【0609】

【化146】



40

【0610】

(式中、R^{12a} は、水素原子又は C₁ - 3 アルキル基である。) であり、R^{2a} が 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、1 個のシアノ基で置換されている。) 、C₁ - 6 ハロアルキル基又は C₃ - 6 シクロアルキル基である上記 (2^a) 乃至 (20^a) 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

50

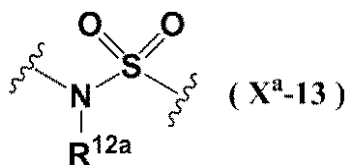
薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0611】

(42^a) L^{3a}が式(X^a-13)

【0612】

【化147】



10

【0613】

(式中、R^{12a}は、水素原子である。)であり、R^{2a}がC₁-6アルキル基である上記(2^a)乃至(20^a)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。

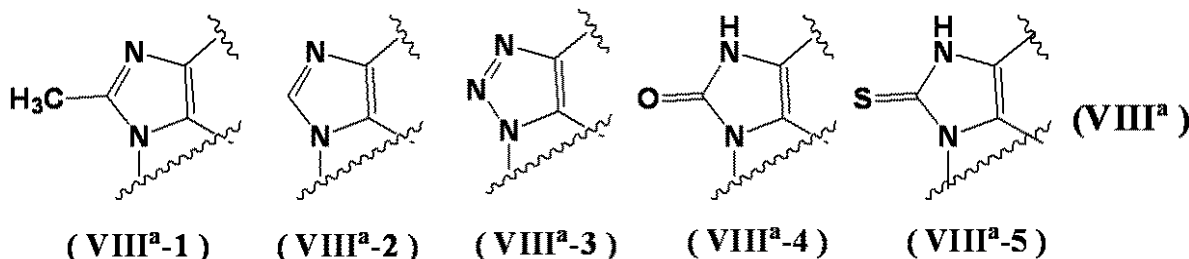
【0614】

(43^a) R^{1a}が、水素原子であり、X^aが、CR^{9a}(式中、R^{9a}は水素原子である。)であり、Y^aが、CR^{10a}(式中、R^{10a}は水素原子である。)であり、環A^aが、下記式(VIII^a-1)から式(VIII^a-5)

【0615】

【化148】

20



【0616】

の何れかであり、

30

L^{1a}が、単結合であり、

環B^aが、C₄-7シクロアルカン、(該C₄-7シクロアルカンの環を構成する1個のメチレン基が、カルボニル基であってもよい。)又は4-7員非芳香族複素環であり、

n^aが、0又は1であり、

R^{3a}が、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子又はC₁-3アルキル基であり、

L^{2a}が、単結合、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、水酸基及びシアノ基からなる群より選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₁-6ハロアルキレン基、C₂-6アルケニレン基(該C₁-6ハロアルキレン基及びC₂-6アルケニレン基は、無置換であるか又は、1個又は2個のシアノ基で置換されている。)、=C(R^{15a})-(式中、R^{15a}は水素原子又はシアノ基であり、環B^aとL^{2a}は二重結合で結合している。)又は=C(R^{15a})-CH₂-(式中、R^{15a}は水素原子又はシアノ基であり、環B^aとL^{2a}は二重結合で結合している。)である上記(1^a)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。

40

【0617】

(44^a) 環B^aが、シクロヘキサン又はピペリジンである上記(43^a)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。

【0618】

(45^a) L^{2a}が、単結合、C₁-3アルキレン基、C₂-3アルケニレン基(該C

50

$1-3$ アルキレン基及び C_{2-3} アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個又は 2 個のシアノ基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキレン基である上記 (43^a) 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。

【0619】

(46^a) n^a が 0 である上記 (43^a) 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。

【0620】

(47^a) L^{3a} が単結合であり、

R^{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、アジド基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基 (該 3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 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、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、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基、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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (該 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、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている。) である上記 (1^a)、及び (43^a) 乃至 (46^a) 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。

【0621】

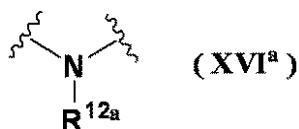
(48^a) R^{2a} が、3-11 員非芳香族複素環基 (該 3-11 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 C_{1-3} アルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。)、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (該 C_{1-3} アルコキシ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、モノ C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる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ているか、又は 1 個のシアノ基で置換されている。) より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である上記 (1^a)、及び (43^a) 乃至 (46^a) 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。

【0622】

(49^a) L^{3a}が式(XVI^a)

【0623】

【化149】



【0624】

(式中、R^{12a}は水素原子、C₁₋₃アルキル基(該C₁₋₃アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₁₋₃ハロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又は、1個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。))であり、

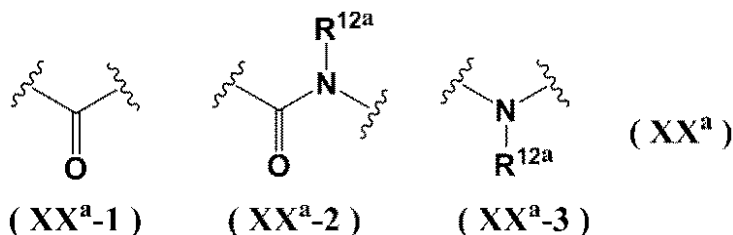
R^{2a}が水素原子、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、モノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基(該C₁₋₃アルコキシ基及びモノC₁₋₃アルキルアミノカルボニル基は、無置換であるか又は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上のハロゲン原子で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルチオ基、C₁₋₃ハロアルキルチオ基、C₁₋₃ハロアルキルスルホニル基及び4-7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₁₋₆ハロアルキル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルチオ基、C₁₋₃ハロアルキルチオ基、C₁₋₃ハロアルキルスルホニル基及び4-7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))である上記(1^a)、及び(43^a)乃至(46^a)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。

【0625】

(50^a) L^{3a}が下記式(XX^a-1)から式(XX^a-3)

【0626】

【化150】



【0627】

10

20

30

40

50

(式中、 R^{12a} は水素原子、 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、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキル基である。)

の何れかであり、
 R^{2a} が水素原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、水酸基及びシアノ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されており、さらに 3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基 (該 3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基及び C_{1-3} アルキルチオ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) である上記 (1^a)、及び (43^a) 乃至 (46^a) 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。

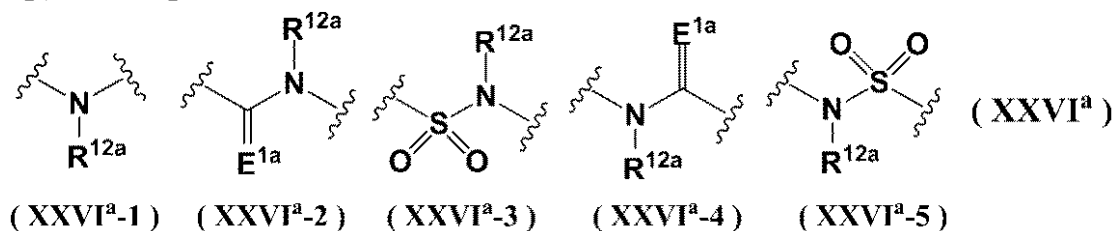
10

【0628】

(51^a) L^{3a} が下記式 (XXVI^a-1) から式 (XXVI^a-5)

【0629】

【化151】



20

【0630】

(式中、 E^{1a} は、酸素原子であり、 R^{12a} 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子又はシアノ基で置換されている。) である。)

30

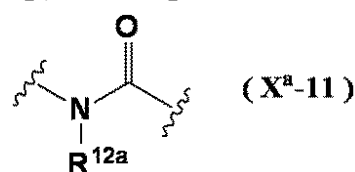
の何れかであり、
 R^{2a} が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) 、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。) である上記 (1^a)、及び (43^a) 乃至 (46^a) の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0631】

(52^a) L^{3a} が式 (X^a-11)

【0632】

【化152】



40

【0633】

(式中、 R^{12a} は、水素原子、 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、1 個のシアノ基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1 個の C_{1-3} アルキル基で置換されている。) で置換されて

50

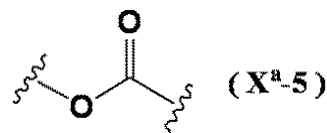
いる。) 、 C_{1-3} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C_{1-3} ハロアルキル基である上記 (1^a) 、及び (43^a) 乃至 (46^a) の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0634】

(53^a) L^{3a} が式 (X^a-5)

【0635】

【化153】



10

【0636】

であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基である上記 (1^a) 、及び (43^a) 乃至 (46^a) 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。

【0637】

(54^a) L^{3a} が式 (X^a-6)

【0638】

【化154】



20

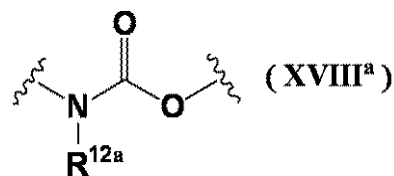
【0639】

であり、 R^{2a} が水素原子である上記 (1^a) 、及び (43^a) 乃至 (46^a) 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。

(55^a) L^{3a} が式 (XVIIII^a)

【0640】

【化155】



30

【0641】

(式中、 R^{12a} は水素原子である。) であり、 R^{2a} 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、1 個のフェニル基で置換されている。) である上記 (1^a) 、及び (43^a) 乃至 (46^a) 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。

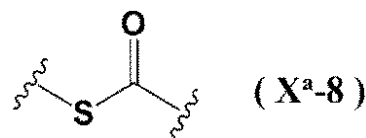
40

【0642】

(56^a) L^{3a} が式 (X^a-8)

【0643】

【化156】



【0644】

50

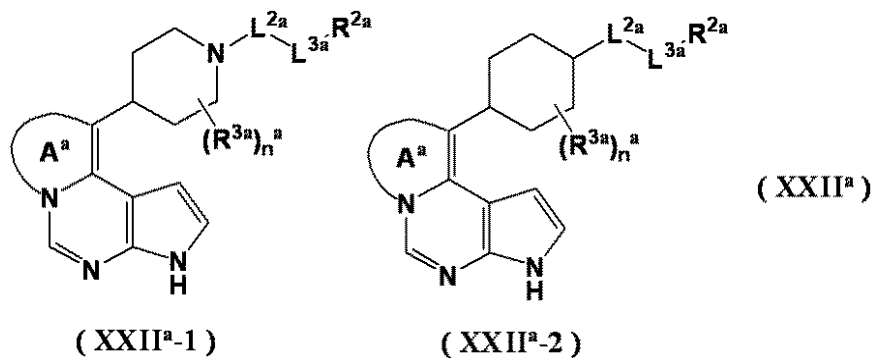
であり、 R^{2a} が C_{1-3} アルキル基である上記(1^a)、及び(43^a)乃至(46^a)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0645】

(57^a) 下記式(XXII^a-1)又は式(XXII^a-2)

【0646】

【化157】



10

【0647】

で表される上記(1^a)、(2^a)、及び(43^a)乃至(56^a)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。

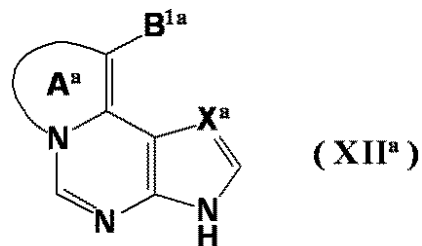
20

【0648】

(58^a) 式(XII^a)

【0649】

【化158】



30

【0650】

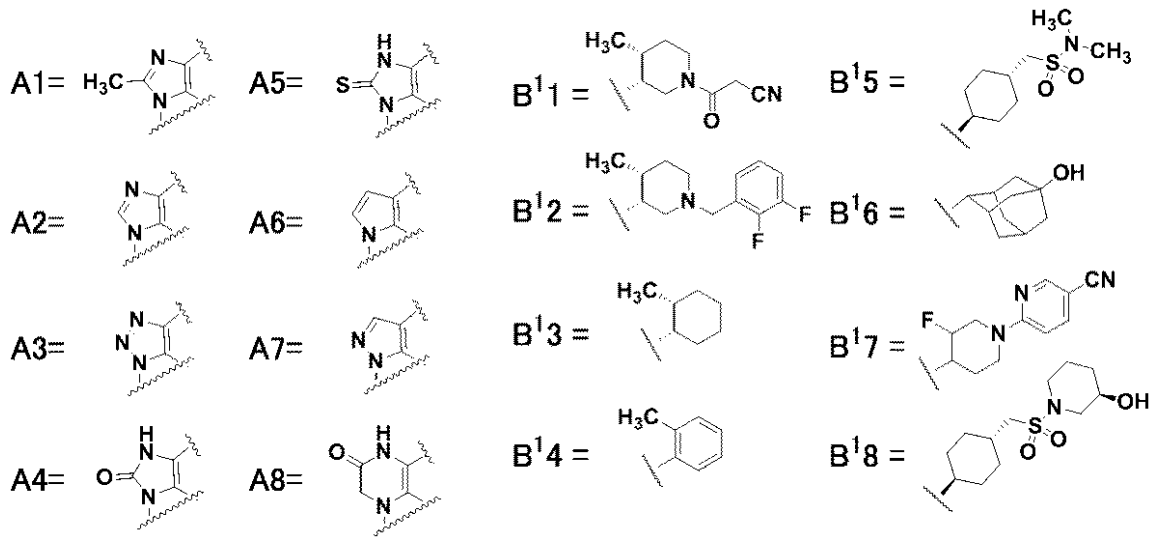
で表され、 X^a が CR^{9a} (式中、 R^{9a} は水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である。)であり、環 A^a 及び B^{1a} が以下に示す表^a1に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0651】

なお表^a1における記号は以下の置換基を示す。

【0652】

【化 1 5 9】



10

【 0 6 5 3】

(表^a 1)

A ^a	B ^{1 a}	A ^a	B ^{1 a}	A ^a	B ^{1 a}	A ^a	B ^{1 a}
A 1	B ¹ 1	A 1	B ¹ 3	A 1	B ¹ 5	A 1	B ¹ 7
A 2	B ¹ 1	A 2	B ¹ 3	A 2	B ¹ 5	A 2	B ¹ 7
A 3	B ¹ 1	A 3	B ¹ 3	A 3	B ¹ 5	A 3	B ¹ 7
A 4	B ¹ 1	A 4	B ¹ 3	A 4	B ¹ 5	A 4	B ¹ 7
A 5	B ¹ 1	A 5	B ¹ 3	A 5	B ¹ 5	A 5	B ¹ 7
A 6	B ¹ 1	A 6	B ¹ 3	A 6	B ¹ 5	A 6	B ¹ 7
A 7	B ¹ 1	A 7	B ¹ 3	A 7	B ¹ 5	A 7	B ¹ 7
A 8	B ¹ 1	A 8	B ¹ 3	A 8	B ¹ 5	A 8	B ¹ 7
A 1	B ¹ 2	A 1	B ¹ 4	A 1	B ¹ 6	A 1	B ¹ 8
A 2	B ¹ 2	A 2	B ¹ 4	A 2	B ¹ 6	A 2	B ¹ 8
A 3	B ¹ 2	A 3	B ¹ 4	A 3	B ¹ 6	A 3	B ¹ 8
A 4	B ¹ 2	A 4	B ¹ 4	A 4	B ¹ 6	A 4	B ¹ 8
A 5	B ¹ 2	A 5	B ¹ 4	A 5	B ¹ 6	A 5	B ¹ 8
A 6	B ¹ 2	A 6	B ¹ 4	A 6	B ¹ 6	A 6	B ¹ 8
A 7	B ¹ 2	A 7	B ¹ 4	A 7	B ¹ 6	A 7	B ¹ 8
A 8	B ¹ 2	A 8	B ¹ 4	A 8	B ¹ 6	A 8	B ¹ 8

20

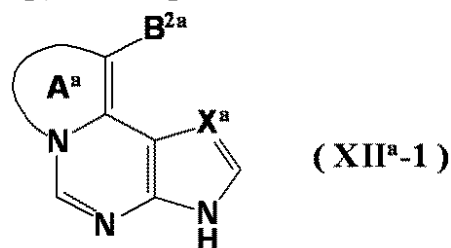
30

【 0 6 5 4】

(5 9^a) 式 (X I I^a - 1)

【 0 6 5 5】

【化 1 6 0】



【 0 6 5 6】

で表され、X^aがC R^{9 a} (式中、R^{9 a}は水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である

50

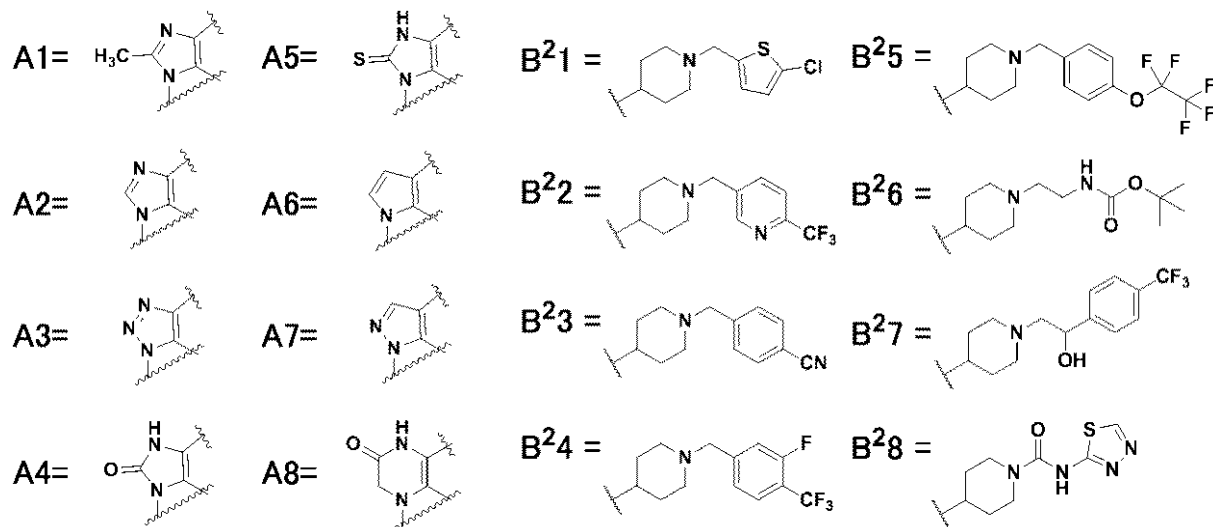
。)であり、環 A^a 及び B^{2a} が以下に示す表 a 2 に記載の組み合わせからなる化合物、
該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0657】

なお表 a 2 における記号は以下の置換基を示す。

【0658】

【化161】



10

20

【0659】

(表 a 2)

A^a	B^{2a}	A^a	B^{2a}	A^a	B^{2a}	A^a	B^{2a}
A 1	B ² 1	A 1	B ² 3	A 1	B ² 5	A 1	B ² 7
A 2	B ² 1	A 2	B ² 3	A 2	B ² 5	A 2	B ² 7
A 3	B ² 1	A 3	B ² 3	A 3	B ² 5	A 3	B ² 7
A 4	B ² 1	A 4	B ² 3	A 4	B ² 5	A 4	B ² 7
A 5	B ² 1	A 5	B ² 3	A 5	B ² 5	A 5	B ² 7
A 6	B ² 1	A 6	B ² 3	A 6	B ² 5	A 6	B ² 7
A 7	B ² 1	A 7	B ² 3	A 7	B ² 5	A 7	B ² 7
A 8	B ² 1	A 8	B ² 3	A 8	B ² 5	A 8	B ² 7
A 1	B ² 2	A 1	B ² 4	A 1	B ² 6	A 1	B ² 8
A 2	B ² 2	A 2	B ² 4	A 2	B ² 6	A 2	B ² 8
A 3	B ² 2	A 3	B ² 4	A 3	B ² 6	A 3	B ² 8
A 4	B ² 2	A 4	B ² 4	A 4	B ² 6	A 4	B ² 8
A 5	B ² 2	A 5	B ² 4	A 5	B ² 6	A 5	B ² 8
A 6	B ² 2	A 6	B ² 4	A 6	B ² 6	A 6	B ² 8
A 7	B ² 2	A 7	B ² 4	A 7	B ² 6	A 7	B ² 8
A 8	B ² 2	A 8	B ² 4	A 8	B ² 6	A 8	B ² 8

30

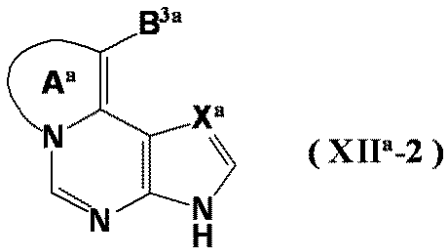
40

【0660】

(60 a) 式 (X I I a - 2)

【0661】

【化 1 6 2】



【0 6 6 2】

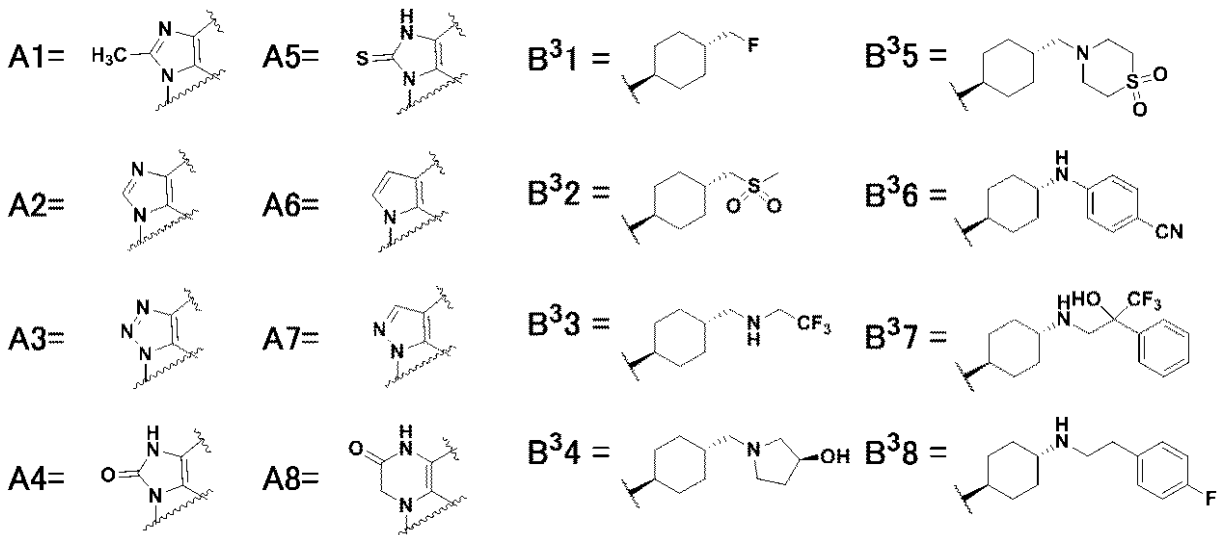
で表され、X^aがCR^{9a}（式中、R^{9a}は水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である。）であり、環A^a及びB^{3a}が以下に示す表^a3に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0 6 6 3】

なお表^a3における記号は以下の置換基を示す。

【0 6 6 4】

【化 1 6 3】



【0 6 6 5】

(表^a3)

A ^a	B ^{3a}	A ^a	B ^{3a}	A ^a	B ^{3a}	A ^a	B ^{3a}
A 1	B ³ 1	A 1	B ³ 3	A 1	B ³ 5	A 1	B ³ 7
A 2	B ³ 1	A 2	B ³ 3	A 2	B ³ 5	A 2	B ³ 7
A 3	B ³ 1	A 3	B ³ 3	A 3	B ³ 5	A 3	B ³ 7
A 4	B ³ 1	A 4	B ³ 3	A 4	B ³ 5	A 4	B ³ 7
A 5	B ³ 1	A 5	B ³ 3	A 5	B ³ 5	A 5	B ³ 7
A 6	B ³ 1	A 6	B ³ 3	A 6	B ³ 5	A 6	B ³ 7
A 7	B ³ 1	A 7	B ³ 3	A 7	B ³ 5	A 7	B ³ 7
A 8	B ³ 1	A 8	B ³ 3	A 8	B ³ 5	A 8	B ³ 7
A 1	B ³ 2	A 1	B ³ 4	A 1	B ³ 6	A 1	B ³ 8
A 2	B ³ 2	A 2	B ³ 4	A 2	B ³ 6	A 2	B ³ 8
A 3	B ³ 2	A 3	B ³ 4	A 3	B ³ 6	A 3	B ³ 8
A 4	B ³ 2	A 4	B ³ 4	A 4	B ³ 6	A 4	B ³ 8
A 5	B ³ 2	A 5	B ³ 4	A 5	B ³ 6	A 5	B ³ 8
A 6	B ³ 2	A 6	B ³ 4	A 6	B ³ 6	A 6	B ³ 8
A 7	B ³ 2	A 7	B ³ 4	A 7	B ³ 6	A 7	B ³ 8

40

50

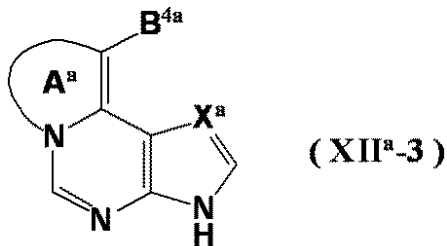
A 8 B ³ 2 A 8 B ³ 4 A 8 B ³ 6 A 8 B ³ 8

【0666】

(61^a) 式 (XII^a-3)

【0667】

【化164】



10

【0668】

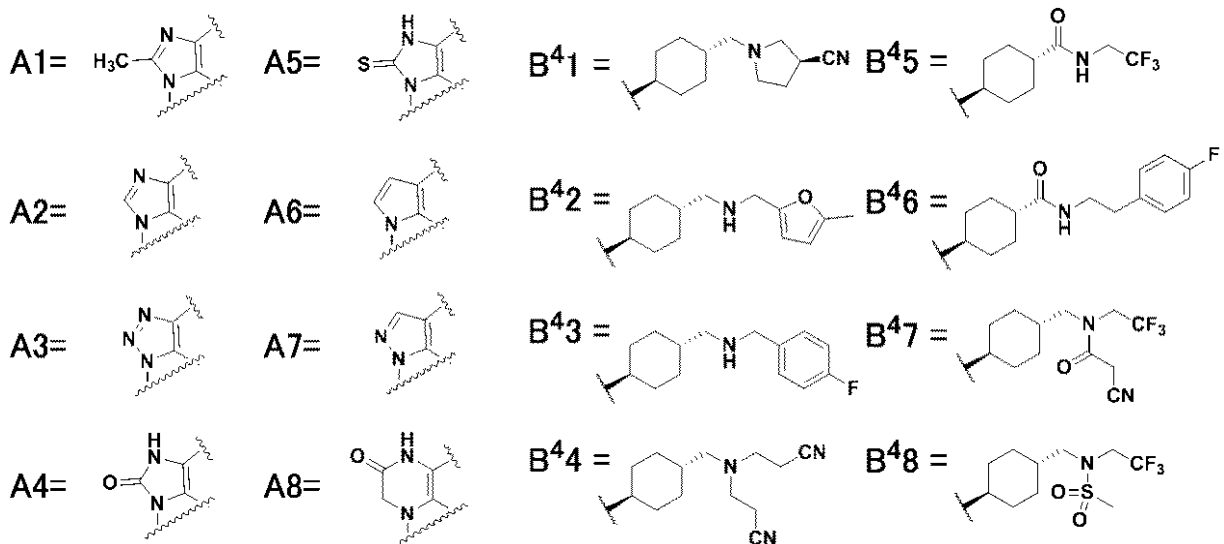
で表され、X^aがCR^{9a}（式中、R^{9a}は水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である。）であり、環A^a及びB^{4a}が以下に示す表^a4に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0669】

なお表^a4における記号は以下の置換基を示す。

【0670】

【化165】



30

【0671】

(表^a4)

A ^a	B ^{4a}	A ^a	B ^{4a}	A ^a	B ^{4a}	A ^a	B ^{4a}
A 1	B ⁴ 1	A 1	B ⁴ 3	A 1	B ⁴ 5	A 1	B ⁴ 7
A 2	B ⁴ 1	A 2	B ⁴ 3	A 2	B ⁴ 5	A 2	B ⁴ 7
A 3	B ⁴ 1	A 3	B ⁴ 3	A 3	B ⁴ 5	A 3	B ⁴ 7
A 4	B ⁴ 1	A 4	B ⁴ 3	A 4	B ⁴ 5	A 4	B ⁴ 7
A 5	B ⁴ 1	A 5	B ⁴ 3	A 5	B ⁴ 5	A 5	B ⁴ 7
A 6	B ⁴ 1	A 6	B ⁴ 3	A 6	B ⁴ 5	A 6	B ⁴ 7
A 7	B ⁴ 1	A 7	B ⁴ 3	A 7	B ⁴ 5	A 7	B ⁴ 7
A 8	B ⁴ 1	A 8	B ⁴ 3	A 8	B ⁴ 5	A 8	B ⁴ 7
A 1	B ⁴ 2	A 1	B ⁴ 4	A 1	B ⁴ 6	A 1	B ⁴ 8

40

50

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

【 0 6 7 2 】

(6 2 ^a) X ^a が窒素原子である上記 (5 8 ^a) 乃至 (6 1 ^a) の何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。 10

【 0 6 7 3 】

次に、式 (I ^b) で表わされる本発明の 3 環性ピリジン化合物について説明する。

【 0 6 7 4 】

本発明の 3 環性ピリジン化合物中、環 A ^b の縮合形式について説明する。

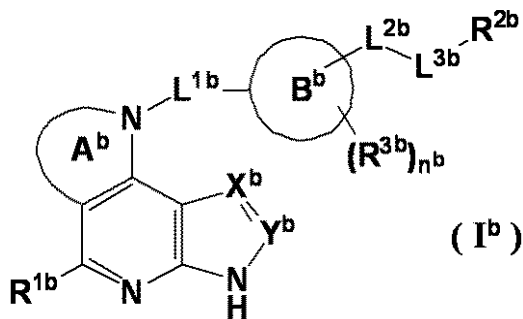
【 0 6 7 5 】

式 (I ^b) において示されているように、環 A ^b は、ピリミジン環と 2 個の炭素原子を共有して縮合し、式 (I ^b) 中の環 A ^b 上の窒素原子を介して L ^{1 b} と結合する。

【 0 6 7 6 】

20

【 化 1 6 6 】



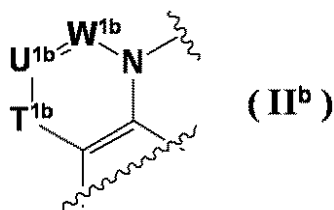
30

【 0 6 7 7 】

したがって、環 A ^b が式 (I I ^b) の場合、

【 0 6 7 8 】

【 化 1 6 7 】



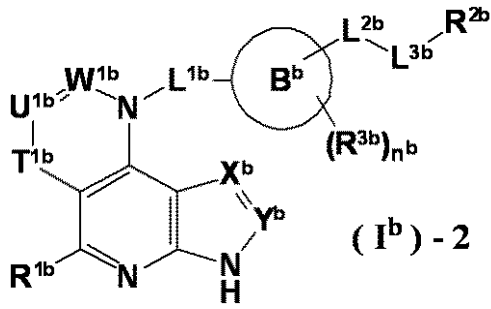
40

【 0 6 7 9 】

分子全体としては、式 (I ^b) - 2 となり、

【 0 6 8 0 】

【化 1 6 8】

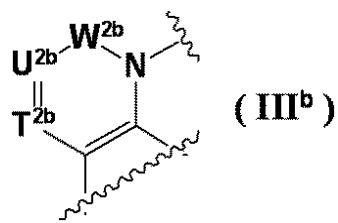


【0 6 8 1】

環 A^b が式 (I I I^b) の場合、

【0 6 8 2】

【化 1 6 9】

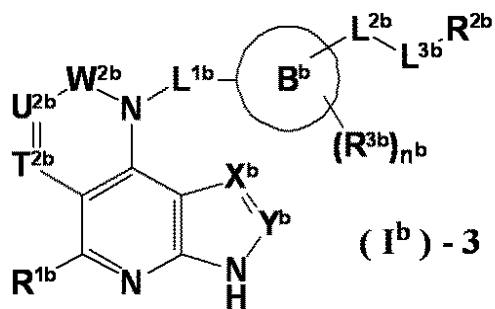


【0 6 8 3】

分子全体としては、式 (I^b) - 3 となり、

【0 6 8 4】

【化 1 7 0】

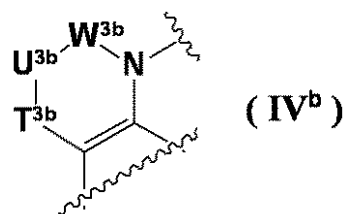


【0 6 8 5】

環 A^b が式 (I V^b) の場合、

【0 6 8 6】

【化 1 7 1】



【0 6 8 7】

分子全体としては、式 (I^b) - 4 となる。

【0 6 8 8】

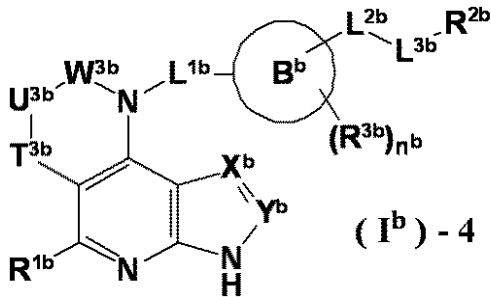
10

20

30

40

【化 1 7 2】



【0 6 8 9】

本発明の L^{3b} を表す式において、式の左側は L^{2b} と、式の右側は R^{2b} と、それぞれ結合している。

【0 6 9 0】

本発明の式 (I^b) 中の環 B^b に結合する L^{1b}、L^{2b} 及び R^{3b} の結合位置は特に限定されず、環 B^b を表す式の所望の位置で結合してよい。

【0 6 9 1】

次に本発明における、各置換基の好ましい構造を挙げる。

【0 6 9 2】

置換基 R^{1b} は、好ましくは水素原子又はハロゲン原子である。

【0 6 9 3】

置換基 R^{1b} は、より好ましくは水素原子である。

【0 6 9 4】

置換基 X^b は、好ましくは窒素原子又は C R^{15b} (式中、R^{15b} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 ハロアルキル基又は C₃ - 6 シクロアルキル基である。) である。

【0 6 9 5】

置換基 X^b は、より好ましくは窒素原子又は C R^{15b} (式中、R^{15b} は水素原子である。) である。

【0 6 9 6】

置換基 X^b は、より好ましくは C R^{15b} (式中、R^{15b} はハロゲン原子である。) である。

【0 6 9 7】

置換基 X^b は、さらに好ましくは、C R^{15b} (式中、R^{15b} は水素原子である。) である。

【0 6 9 8】

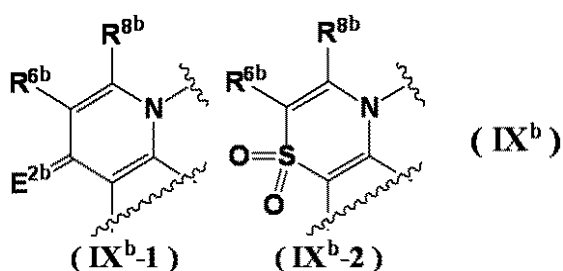
置換基 Y^b は、好ましくは C R^{16b} (式中、R^{16b} は水素原子である。) である。

【0 6 9 9】

環 A^b は、好ましくは下記式 (I X^b - 1) 又は式 (I X^b - 2)

【0 7 0 0】

【化 1 7 3】



【0 7 0 1】

(式中、E^{2b} は酸素原子、硫黄原子又は N R^{17b} であり、R^{6b} 及び R^{8b} はそれぞれ

10

20

30

40

50

れ独立して、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基は、無置換であるか又は置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である。）である。

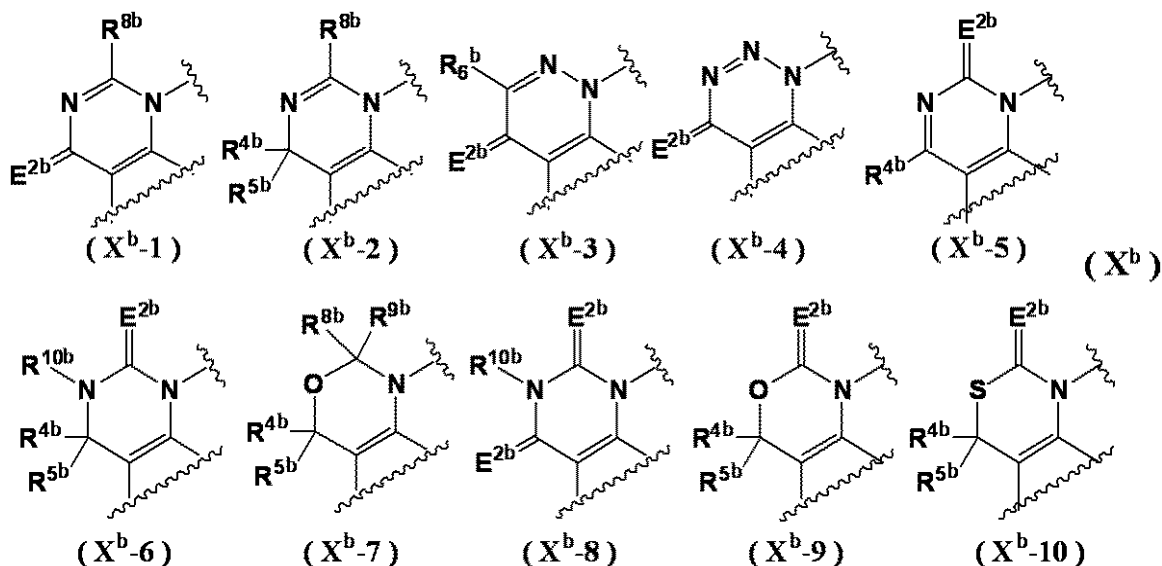
【0702】

環 A^b は好ましくは下記式（ X^b-1 ）から式（ X^b-10 ）

10

【0703】

【化174】



20

【0704】

（式中、 E^{2b} は酸素原子、硫黄原子又は NR^{17b} であり、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{8b} 及び R^{9b} はそれぞれ独立して、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基及び C_{1-6} アルキルスルホニル基は、無置換であるか又は置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

30

R^{10b} 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^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は無置換であるか又は置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である。）の何れかである。

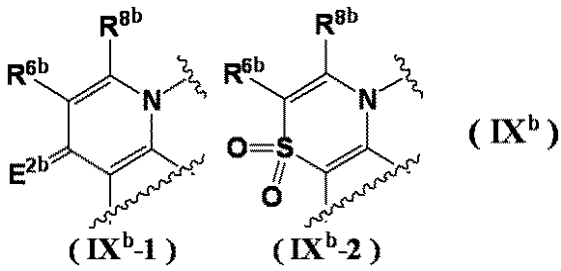
40

【0705】

環 A^b は、より好ましくは下記式（ IX^b-1 ）又は式（ IX^b-2 ）

【0706】

【化 1 7 5】



【0 7 0 7】

10

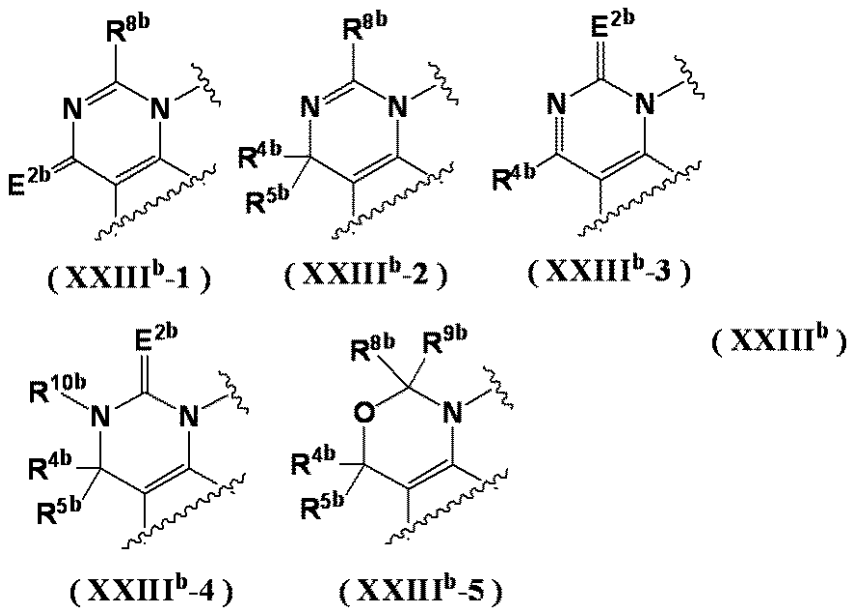
(式中、E^{2b}は酸素原子であり、R^{6b}及びR^{8b}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)である。

【0 7 0 8】

環A^bは、より好ましくは下記式(XXI^b-1)から式(XXI^b-5)

【0 7 0 9】

【化 1 7 6】



20

30

【0 7 1 0】

(式中、E^{2b}は酸素原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{8b}及びR^{9b}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - ₃アルキル基であり、R^{10b}は水素原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)の何れかである。

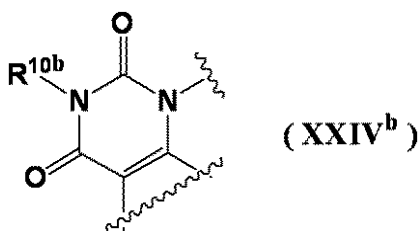
【0 7 1 1】

環A^bは、より好ましくは式(XXIV^b)

【0 7 1 2】

【化 1 7 7】

40



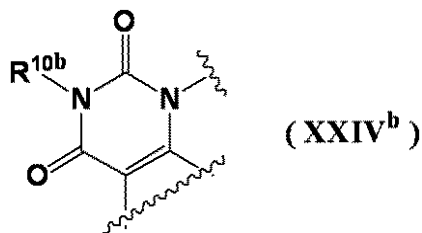
【0 7 1 3】

(式中、R^{10b}は、水素原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)である。

【0 7 1 4】

50

環 A^b は、より好ましくは式 (XXIV^b)
 【0715】
 【化178】



10

【0716】

(式中、R^{10b} は、C₁ - 6 アルキル基 (該 C₁ - 6 アルキル基は、シアノ基、水酸基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 アルキルチオ基、ジ C₁ - 3 アルキルアミノ基、ジ C₁ - 3 アルキルアミノカルボニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、C₁ - 3 アルキル基及び C₁ - 3 ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) 、C₁ - 6 ハロアルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基又は 4 - 7 員非芳香族複素環基である。) である。

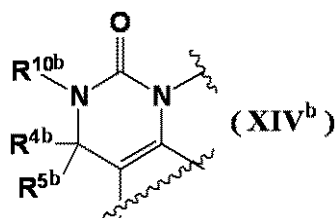
20

【0717】

環 A^b は、より好ましくは式 (XIV^b)

【0718】

【化179】



30

【0719】

(式中、R^{4b} 及び R^{5b} はそれぞれ独立して、水素原子又は C₁ - 3 アルキル基であり、R^{10b} は、C₁ - 6 アルキル基 (該 C₁ - 6 アルキル基は、シアノ基、水酸基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 アルキルチオ基、ジ C₁ - 3 アルキルアミノ基、ジ C₁ - 3 アルキルアミノカルボニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基及び 4 - 7 員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) 、C₁ - 6 ハロアルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基又は 4 - 7 員非芳香族複素環基である。) である。

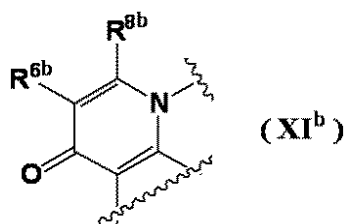
【0720】

環 A^b は、さらに好ましくは式 (XI^b)

40

【0721】

【化180】



【0722】

(式中、R^{6b} 及び R^{8b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子又は C₁ - 3 ア

50

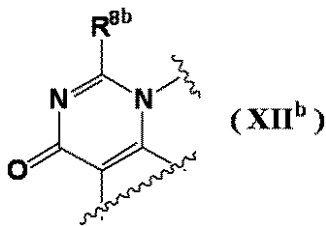
ルキル基である。)である。

【0723】

環A^bは、さらに好ましくは式(XII^b)

【0724】

【化181】



10

【0725】

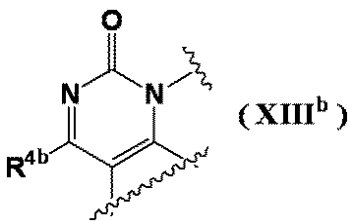
(式中、R^{8b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)である。

【0726】

環A^bは、さらに好ましくは式(XIII^b)

【0727】

【化182】



20

【0728】

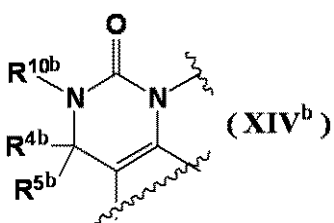
(式中、R^{4b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)である。

【0729】

環A^bは、さらに好ましくは式(XIV^b)

【0730】

【化183】



30

【0731】

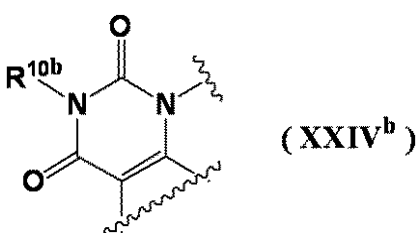
(式中、R^{4b}、R^{5b}及びR^{10b}はそれぞれ独立して、水素原子又はC₁ - ₃アルキル基である。)である。

【0732】

環A^bは、さらに好ましくは式(XXIV^b)

【0733】

【化184】



40

【0734】

50

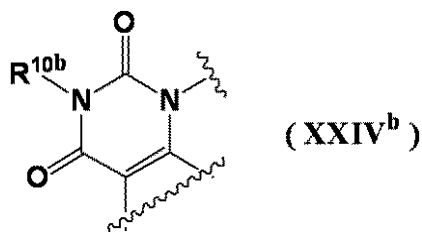
(式中、 R^{10b} は、水素原子である。)である。

【0735】

環 A^b は、さらに好ましくは式 (XXIV^b)

【0736】

【化185】



10

【0737】

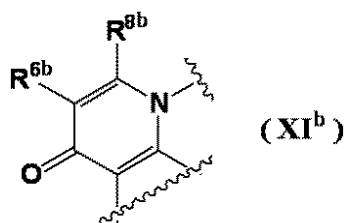
(式中、 R^{10b} は、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基及び 4-7 員非芳香族複素環からなる群より選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は 4-7 員非芳香族複素環基である。)である。

【0738】

環 A^b は、特に好ましくは式 (XI^b)

【0739】

【化186】



20

【0740】

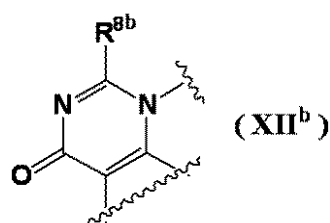
(式中、 R^{6b} は、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-3} アルキル基であり、 R^{8b} は、水素原子である。)である。

【0741】

環 A^b は、特に好ましくは式 (XII^b)

【0742】

【化187】



30

【0743】

(式中、 R^{8b} は、水素原子である。)である。

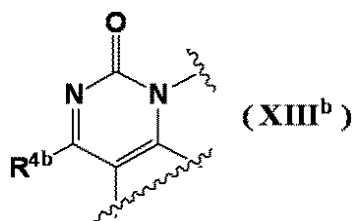
【0744】

環 A^b は、特に好ましくは式 (XIII^b)

【0745】

40

【化 1 8 8】



【0 7 4 6】

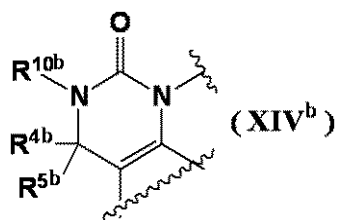
(式中、R^{4b} は、水素原子である。) である。

【0 7 4 7】

環 A^b は、特に好ましくは式 (XIV^b)

【0 7 4 8】

【化 1 8 9】



【0 7 4 9】

(式中、R^{4b}、R^{5b} 及び R^{10b} は、水素原子である。) である。

【0 7 5 0】

置換基 L^{1b} は、好ましくは単結合又は C₁ - 3 アルキレン基である。

【0 7 5 1】

置換基 L^{1b} は、より好ましくは単結合又はメチレン基である。

【0 7 5 2】

置換基 L^{1b} は、さらに好ましくは単結合である。

【0 7 5 3】

環 B^b は、好ましくは C₃ - 11 シクロアルカン、3 - 11 員非芳香族複素環、ベンゼン、又は 5 - 10 員芳香族複素環である。

【0 7 5 4】

環 B^b は、より好ましくは C₄ - 7 シクロアルカン、4 - 7 員非芳香族複素環、又は 5 - 6 員芳香族複素環である。

【0 7 5 5】

環 B^b は、より好ましくはアダマンタンである。

【0 7 5 6】

環 B^b は、さらに好ましくは C₄ - 7 シクロアルカン又は 4 - 7 員非芳香族複素環である。

【0 7 5 7】

環 B^b は、特に好ましくはシクロヘキサン又はピペリジンである。

【0 7 5 8】

置換基 L^{2b} は、好ましくは単結合、C₁ - 3 アルキレン基又は C₁ - 3 ハロアルキレン基 (該 C₁ - 3 アルキレン基及び C₁ - 3 ハロアルキレン基は、1 個のシアノ基で置換されている。) である。

【0 7 5 9】

置換基 L^{2b} は、好ましくは、C₁ - 3 アルキレン基、C₁ - 3 ハロアルキレン基 (該 C₁ - 3 アルキレン基及び C₁ - 3 ハロアルキレン基は、無置換であるか又は、1 個の水酸基で置換されている。) 又は C₂ - 6 アルケニレン基 (該 C₂ - 6 アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) である。

【0 7 6 0】

10

20

30

40

50

置換基 L^{2b} は、好ましくは 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、1個又は2個のシアノ基で置換されている。）又は C_{1-6} ハロアルキレン基である。

【0761】

置換基 L^{2b} は、より好ましくは、単結合又は C_{1-3} アルキレン基である。

【0762】

置換基 L^{2b} は、より好ましくは、 C_{1-3} アルキレン基（該 C_{1-3} アルキレン基は、1個のシアノ基で置換されている。）又は C_{1-3} ハロアルキレン基である。

【0763】

置換基 L^{2b} は、より好ましくは、 C_{2-3} アルケニレン基（該 C_{2-3} アルケニレン基は、1個のシアノ基で置換されている。）である。

【0764】

置換基 L^{2b} は、さらに好ましくは単結合又はメチレン基である。

【0765】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-10員芳香族複素環基（該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-10員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であるか、

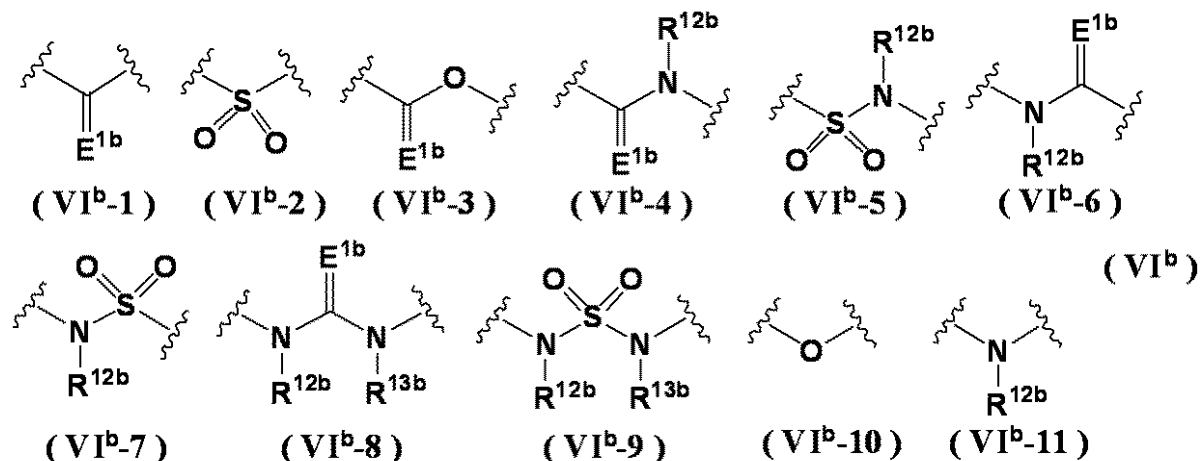
置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基又は8-11員部分飽和芳香族環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基及び8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）である。

【0766】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、好ましくは L^{3b} が下記式（ VI^b-1 ）から式（ VI^b-11 ）

【0767】

【化190】



【0768】

（式中、 E^{1b} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{12b} 及び R^{13b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基である。）の何れかであり、

R^{2b} が水素原子、 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

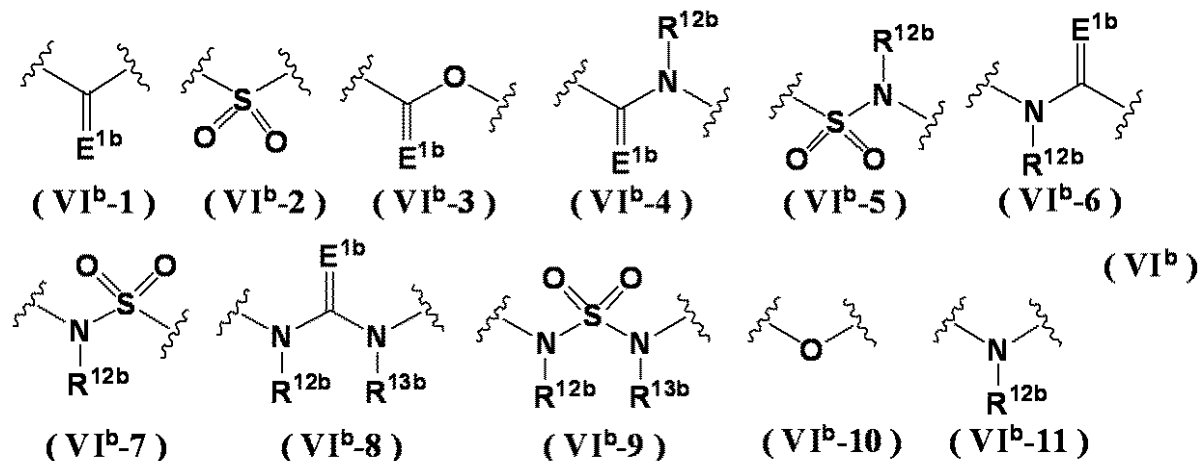
、置換基群 V^{5b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) 、 C_2-6 アルケニル基、 C_3-6 シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_2-6 アルケニル基、 C_3-6 シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。

【0769】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、好ましくは L^{3b} が下記式 (VI^b-1) から式 (VI^b-11)

【0770】

【化191】



【0771】

(式中、 E^{1b} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{12b} 及び R^{13b} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_1-6 アルキル基又は C_1-6 ハロアルキル基 (該 C_1-6 アルキル基及び C_1-6 ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_3-6 シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である。) の何れかであり、 R^{2b} が水素原子、 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^{6b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) 、 C_3-6 シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基 (該 C_3-6 シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。

【0772】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が水素原子、ハロゲン原子、 C_3-6 シクロアルキル基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_3-6 シクロアルキル基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である。

【0773】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が水素原子、ハロゲン原子、 C_3-6 シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-10 員芳香族複素環基 (該 C_3-6 シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^1

^bより単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

【0774】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)、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(該モノ 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は、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基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ている。)、フェニル基、5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、ハロゲン原子、シアノ基及び C_{1-6} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

【0775】

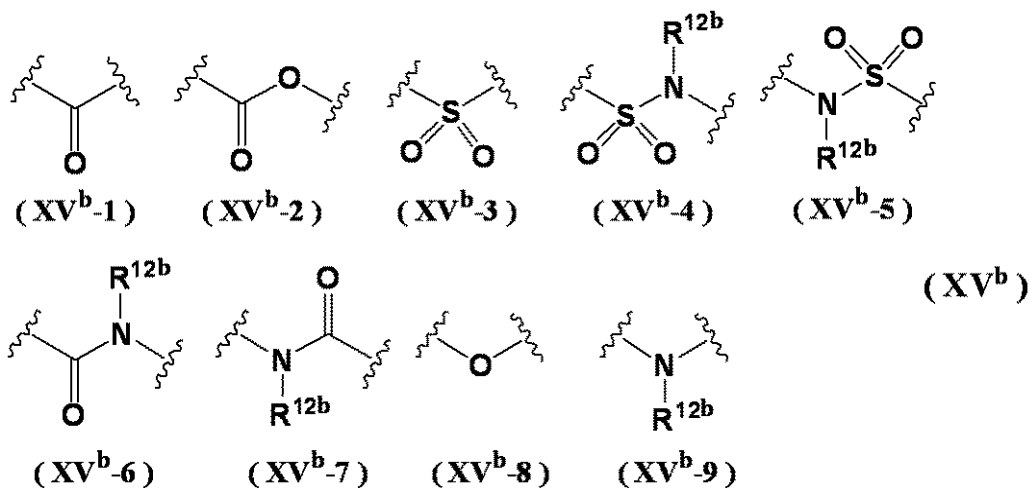
置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が8-11員部分飽和芳香族環基(該8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} ハロ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} ハロアルキルスルホニル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である。

【0776】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が下記式(XV^b-1)から式(XV^b-9)

【0777】

【化192】



【0778】

(式中、 R^{12b} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。)の何れかであり、 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基(該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、テトラゾリル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{3-6} シクロアルキル基

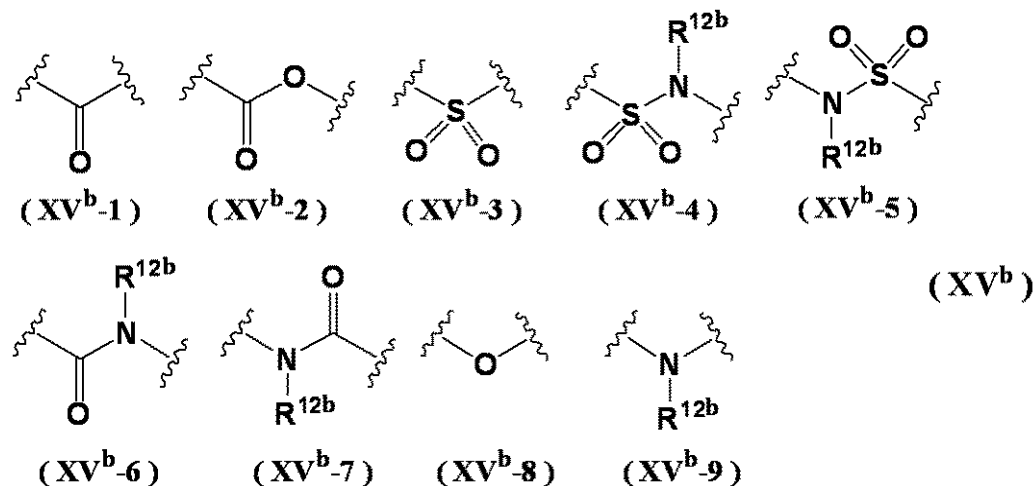
、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルスルホニル基、 C_{1-3} ハロアルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

【0779】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が下記式 (XV^b-1) から式 (XV^b-9)

【0780】

【化193】



10

20

【0781】

(式中、 R^{12b} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基である。)の何れかであり、

R^{2b} が C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、水酸基、ハロゲン原子及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

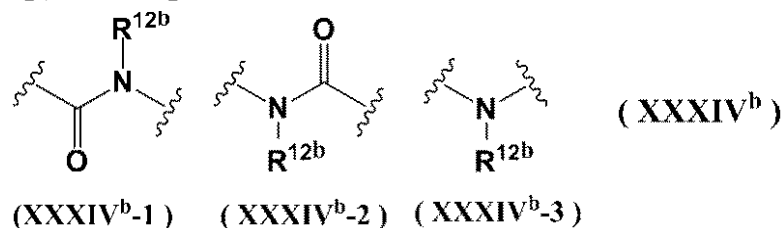
30

【0782】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、より好ましくは L^{3b} が下記式 (XXXIV^b-1) から式 (XXXIV^b-3)

【0783】

【化194】



40

【0784】

(式中、 R^{12b} は、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、シアノ基、水酸基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である。)の

50

何れかであり、

R^{2b} 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、水酸基、シアノ基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）又は C_{1-6} ハロアルキル基である。

【0785】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が水素原子、フェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基及び C_{1-3} ハロアルコキシ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である。

10

【0786】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が水素原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-3} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である。

【0787】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} がインドリニル基である。

20

【0788】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 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} ハロアルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）である。

【0789】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、1 個の C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、1 個のシアノ基で置換されている。）で置換されている。）である。

30

【0790】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が 8-11 員部分飽和芳香族環基（該 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、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基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ている。）である。

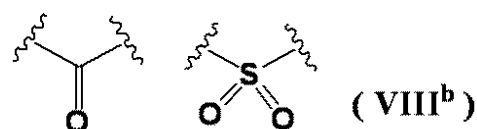
【0791】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が下記式（ $VIII^b-1$ ）又は式（ $VIII^b-2$ ）

40

【0792】

【化195】



($VIII^b-1$) ($VIII^b-2$)

【0793】

であり、 R^{2b} が C_{1-6} アルキル基又は C_{1-3} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基又は C_{3-6} シクロアルキル基で置換されている。）である。

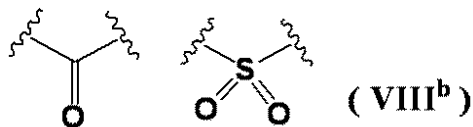
50

【0794】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が下記式 (VIII^b-1) 又は式 (VIII^b-2)

【0795】

【化196】

(VIII^b-1) (VIII^b-2)

10

【0796】

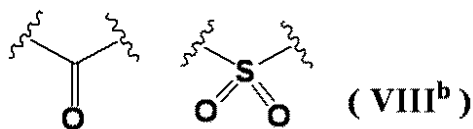
の何れかであり、 R^{2b} が C_{1-3} アルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基は、1 個のフェニル基で置換されている。) である。

【0797】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が下記式 (VIII^b-1) 又は式 (VIII^b-2)

【0798】

【化197】

(VIII^b-1) (VIII^b-2)

20

【0799】

であり、 R^{2b} が C_{1-3} アルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基は、1 個のフェニル基 (該フェニル基は、1 個のハロゲン原子で置換されている。) で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より、単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である。

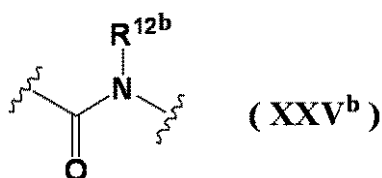
30

【0800】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が式 (XXV^b)

【0801】

【化198】



【0802】

(式中、 R^{12b} は、水素原子である。) であり、 R^{2b} がフェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。) である。

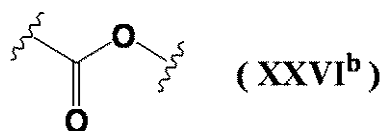
40

【0803】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が式 (XXVI^b)

【0804】

【化 1 9 9】



【0 8 0 5】

であり、 R^{2b} 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、1 個のフェニル基で置換されている。）である。

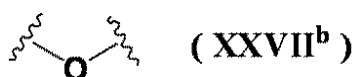
【0 8 0 6】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が式 (XXXVI^b)

10

【0 8 0 7】

【化 2 0 0】



【0 8 0 8】

であり、 R^{2b} が水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。

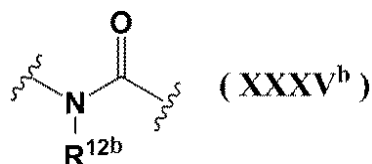
【0 8 0 9】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が式 (XXXV^b)

【0 8 1 0】

【化 2 0 1】

20



【0 8 1 1】

（式中、 R^{12b} は、 C_{1-3} ハロアルキル基である。）であり、 R^{2b} 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、1 個のシアノ基で置換されている。）又は C_{1-6} ハロアルキル基である。

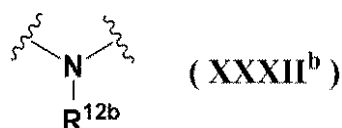
【0 8 1 2】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が式 (XXXI^b)

30

【0 8 1 3】

【化 2 0 2】



【0 8 1 4】

（式中、 R^{12b} は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。）であり、 R^{2b} が水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である。

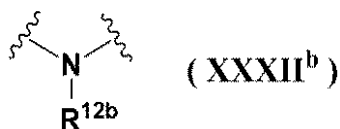
40

【0 8 1 5】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、さらに好ましくは L^{3b} が式 (XXXI^b)

【0 8 1 6】

【化 2 0 3】



【0 8 1 7】

(式中、R^{1 2 b}は、C₁ - 3 ハロアルキル基である。)であり、
R^{2 b}が水素原子、C₁ - 6 アルキル基又はC₁ - 6 ハロアルキル基(該C₁ - 6 アルキル基及びC₁ - 6 ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

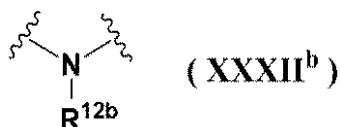
10

【0 8 1 8】

置換基L^{3 b}及び置換基R^{2 b}は、さらに好ましくはL^{3 b}が式(X X X I I^b)

【0 8 1 9】

【化 2 0 4】



20

【0 8 2 0】

(式中、R^{1 2 b}は、水素原子又はC₁ - 3 アルキル基である。)であり、
R^{2 b}がC₁ - 6 アルキル基(該C₁ - 6 アルキル基は、1個のC₃ - 6 シクロアルキル基(該C₃ - 6 シクロアルキル基は、1個の水酸基で置換されている。)で置換されている。)、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は5 - 6 員芳香族複素環基(該C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル基及びC₁ - 6 アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である。

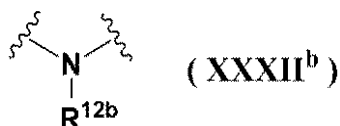
【0 8 2 1】

置換基L^{3 b}及び置換基R^{2 b}は、さらに好ましくはL^{3 b}が式(X X X I I^b)

30

【0 8 2 2】

【化 2 0 5】



【0 8 2 3】

(式中、R^{1 2 b}は、C₁ - 3 アルキル基(該C₁ - 3 アルキル基は、シアノ基、水酸基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)である。)であり、
R^{2 b}が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、水酸基、シアノ基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)又はC₁ - 6 ハロアルキル基である。

40

【0 8 2 4】

置換基L^{3 b}及び置換基R^{2 b}は、特に好ましくは、L^{3 b}が単結合であり、R^{2 b}が水素原子又はフェニル基(該フェニル基は、無置換であるか又はフッ素原子、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ている。)である。

【0 8 2 5】

50

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは、 L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} がフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である。

【0826】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは、 L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が 5-6 員芳香族複素環基（該 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-3} アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）である。

10

【0827】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは、 L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が C_{3-6} シクロアルキル基である。

【0828】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは L^{3b} が単結合であり、 R^{2b} が 4-7 員非芳香族複素環基（該 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である。

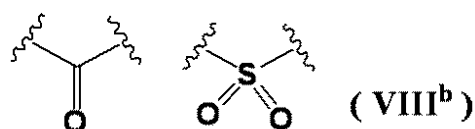
20

【0829】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは、 L^{3b} が下記式 (VIII^b-1) 又は式 (VIII^b-2)

【0830】

【化206】



(VIII^b-1) (VIII^b-2)

【0831】

であり、 R^{2b} がメチル基（該メチル基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基、シクロプロピル基又はトリフルオロメチル基で置換されている。）又はイソブチル基である。

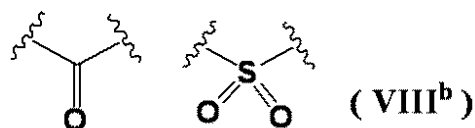
30

【0832】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは、 L^{3b} が下記式 (VIII^b-1) 又は式 (VIII^b-2)

【0833】

【化207】



(VIII^b-1) (VIII^b-2)

40

【0834】

であり、 R^{2b} がフェニル基（該フェニル基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）又は 5-6 員芳香族複素環基（該 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、1 個のハロゲン原子で置換されている。）である。

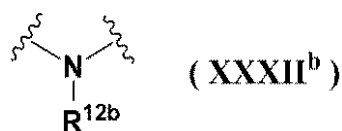
【0835】

置換基 L^{3b} 及び置換基 R^{2b} は、特に好ましくは L^{3b} が式 (XXXI^b)

【0836】

50

【化 2 0 8】



【0 8 3 7】

(式中、 R^{12b} は、水素原子である。) であり、 R^{2b} が C_{3-6} シクロアルキル基又は 4-7 員非芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基及び 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である。

10

【0 8 3 8】

n^b 及び置換基 R^{3b} は、好ましくは n^b は 0、1 又は 2 であり、 R^{3b} は水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、又は C_{1-3} ハロアルコキシ基である (n^b が 2 のとき、 R^{3b} は同一であっても異なっても良い)。

【0 8 3 9】

n^b 及び置換基 R^{3b} は、より好ましくは n^b は 0 又は 1 であり、 R^{3b} は C_{1-3} アルキル基である。

【0 8 4 0】

本発明の、JAK 阻害剤、JAK 阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬に用いる好ましい 3 環性ピリジン化合物としては以下に示すものが挙げられる。

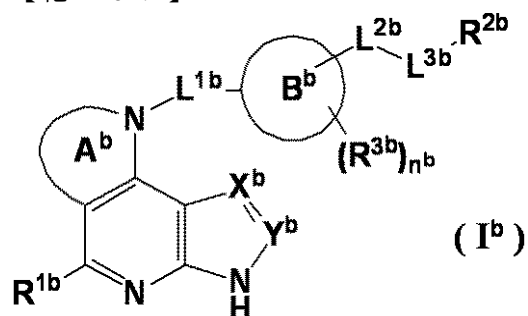
20

【0 8 4 1】

(1^b) 式 (I^b)

【0 8 4 2】

【化 2 0 9】



30

【0 8 4 3】

[式中、 R^{1b} が、水素原子又はハロゲン原子であり、

X^b が、窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。) であり、

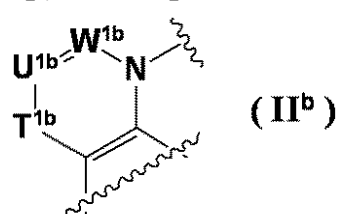
40

Y^b が、 CR^{16b} (式中、 R^{16b} は水素原子である。) であり、

環 A^b が、式 (II^b)

【0 8 4 4】

【化 2 1 0】



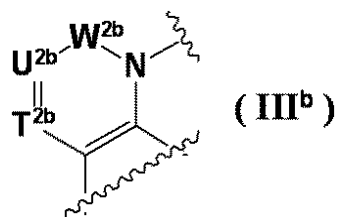
50

【0845】

(式中、 T^{1b} は $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{1b} は窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{1b} は窒素原子又は CR^{8b} である。)であるか、
式(III^b)

【0846】

【化211】



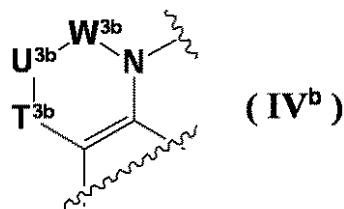
10

【0847】

(式中、 T^{2b} は、 CR^{4b} であり、 U^{2b} は、窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{2b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 U^{2b} が CR^{6b} のとき、 W^{2b} は $C(=O)$ ではない。))であるか、
又は式(IV^b)

【0848】

【化212】



20

【0849】

(式中、 T^{3b} は、 $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{3b} は、 $CR^{6b}R^{7b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 W^{3b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{11b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 T^{3b} が $CR^{4b}R^{5b}$ かつ U^{3b} が $CR^{6b}R^{7b}$ のとき、 W^{3b} は $CR^{8b}R^{9b}$ ではない。))であり、

30

L^{1b} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、

L^{2b} は、単結合、 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、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

40

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、

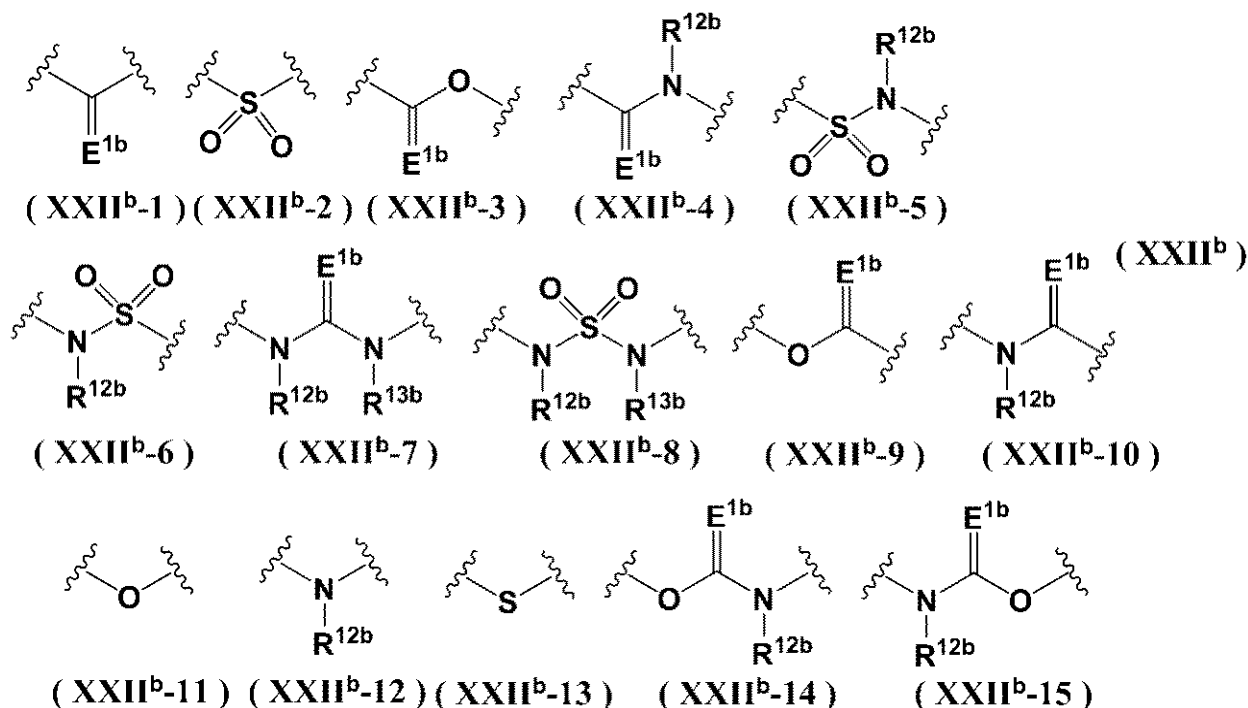
n^b が、0又は1であり、

R^{3b} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3b} が単結合又は下記式(XXII^b-1)から式(XXII^b-15)

【0850】

【化 2 1 3】



10

20

【0 8 5 1】

(式中、E^{1b}は酸素原子又は硫黄原子である。)の何れかであり、

L^{3b}が単結合のとき、R^{2b}が水素原子、ハロゲン原子、C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

L^{3b}が単結合ではないとき、R^{2b}が水素原子、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V^{6b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基(該C₃₋₁₁シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、C₆₋₁₄アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}及び置換基群V^{9b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

30

n^bが、0、1又は2であり、

40

R^{3b}が、水酸基、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、ホスホノオキシ基、スルホ基、スルホオキシ基、テトラゾリル基、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、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆ハロアルケニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆ハロアルキルチオ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆ハロアルキルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、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又はC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基であり(n^bが2のとき、R^{3b}は同一であっても異なっても良い

50

。)、

R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} 及び R^{9b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、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（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{10b} 及び R^{11b} はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 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} アルキルアミノカルボニル基及びジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個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 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基又は 5-10 員芳香族複素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11 員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基及び 5-10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{12b} 及び R^{13b} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{3b} 、置換基群 V^{8b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。）であり、

R^{17b} は、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基である。]

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。

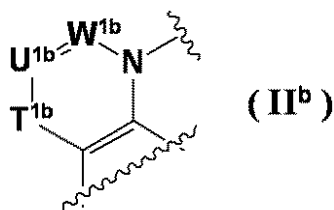
【0852】

(2^b) R^{1b} が、水素原子又はハロゲン原子であり、 X^b が、窒素原子又は CR^{15b} （式中、 R^{15b} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基である。）であり、

Y^b が、 CR^{16b} （式中、 R^{16b} は水素原子である。）であり、環 A^b が、式 (II^b)

【0853】

【化214】



10

20

30

40

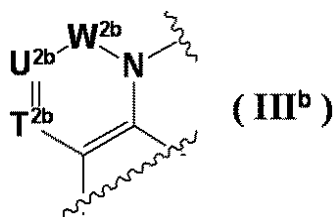
50

【0854】

(式中、 T^{1b} は $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{1b} は窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{1b} は窒素原子又は CR^{8b} である。)であるか、
式(III^b)

【0855】

【化215】



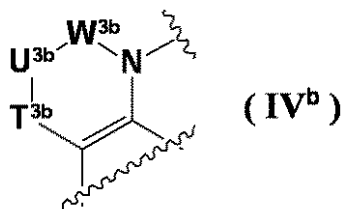
10

【0856】

(式中、 T^{2b} は、 CR^{4b} であり、 U^{2b} は、窒素原子又は CR^{6b} であり、 W^{2b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 U^{2b} が CR^{6b} のとき、 W^{2b} は $C(=O)$ ではない。))であるか、
又は式(IV^b)

【0857】

【化216】



20

【0858】

(式中、 T^{3b} は、 $CR^{4b}R^{5b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 U^{3b} は、 $CR^{6b}R^{7b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{10b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 W^{3b} は、 $CR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR^{17b})$ 、 NR^{11b} 、酸素原子、硫黄原子、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である(ただし、 T^{3b} が $CR^{4b}R^{5b}$ かつ U^{3b} が $CR^{6b}R^{7b}$ のとき、 W^{3b} は $CR^{8b}R^{9b}$ ではない。))であり、

30

L^{1b} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、

L^{2b} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{1-6} ハロアルキレン基(該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{1-6} ハロアルキレン基は無置換であるか又は、水酸基又はシアノ基で置換されている。)であり、

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、 C_{3-11} シクロアルケン、3-11員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、

40

n^b が、0又は1であり、 R^{3b} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

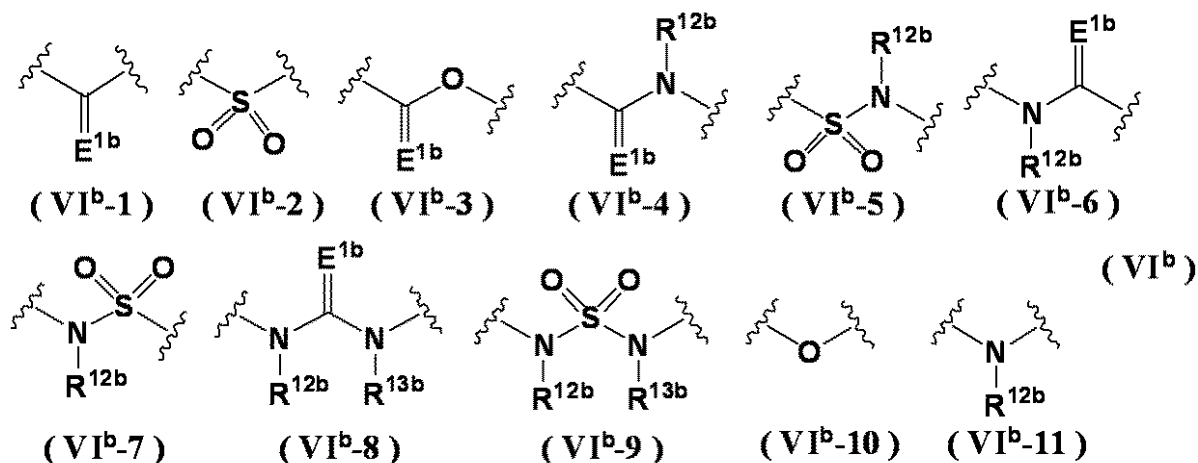
L^{3b} が単結合のとき、 R^{2b} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該 C_{3-6} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であるか、

L^{3b} が下記式(VI^b-1)から式(VI^b-11)

50

【0859】

【化217】



10

【0860】

(式中、E^{1b}は酸素原子であり、R^{12b}及びR^{13b}はそれぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。)の何れかであり、

R^{2b}が水素原子、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V^{5b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は置換基群V^{4b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{7b}、R^{8b}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、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、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

R^{10b}及びR^{11b}は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群V^{1b}より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)であり、

R^{17b}は、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基である上記(1^b)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。

【0861】

(3^b) R^{1b}が水素原子である上記(1^b)又は(2^b)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。

【0862】

(4^b) X^bが、窒素原子又はCR^{15b}(式中、R^{15b}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基である。)である上記(1^b)乃至(3^b)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。

【0863】

(5^b) X^bが、窒素原子又はCR^{15b}(式中、R^{15b}は、水素原子である。)である上記(1^b)乃至(4^b)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

50

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。

【0864】

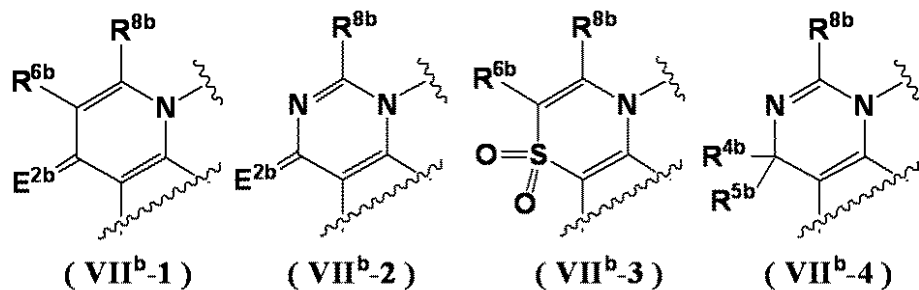
(6^b) Y^bがCR^{16b}(式中、R^{16b}は、水素原子である。)である上記(1^b)乃至(5^b)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0865】

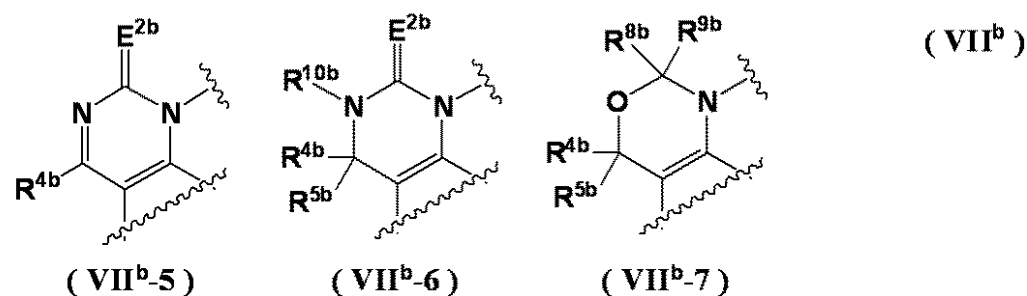
(7^b) 環A^bが下記式(VII^b-1)から式(VII^b-7)

【0866】

【化218】



10



20

【0867】

(式中、E^{2b}は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{8b}及びR^{9b}はそれぞれ独立して、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁-6アルキル基、C₁-6ハロアルキル基、C₃-6シクロアルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6ハロアルコキシ基、C₁-6アルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基であり、R^{10b}は、水素原子、C₁-6アルキル基、C₁-6ハロアルキル基、C₃-6シクロアルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6ハロアルコキシ基、C₁-6アルキルスルホニル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基である。)の何れかである上記(1^b)乃至(6^b)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。

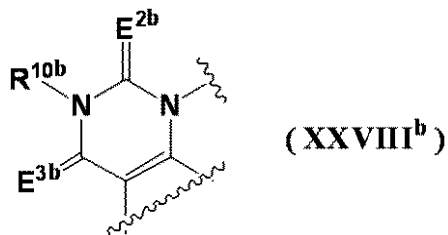
30

【0868】

(8^b) 環A^bが式(XXVIII^b)

【0869】

【化219】



40

【0870】

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、R^{10b}は、水素原子、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、

50

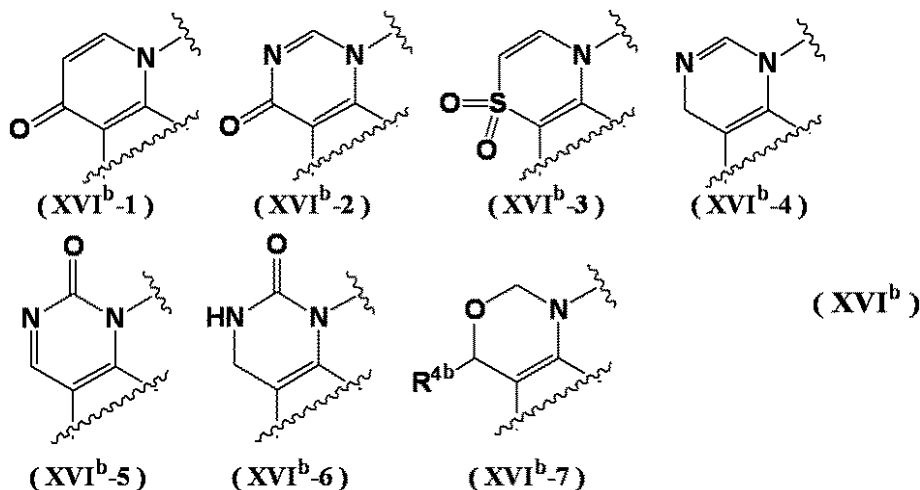
シアノ基、水酸基、 $C_1 - 3$ アルコキシ基、 $C_1 - 3$ アルキルチオ基、ジ $C_1 - 3$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 - 3$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基及び4-7員非芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。) 、 $C_1 - 6$ ハロアルキル基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基又は4-7員非芳香族複素環基である。) である上記(1^b)乃至(6^b)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0871】

(9^b) 環A^bが、下記式(XVI^b-1)から式(XVI^b-7)

【0872】

【化220】



【0873】

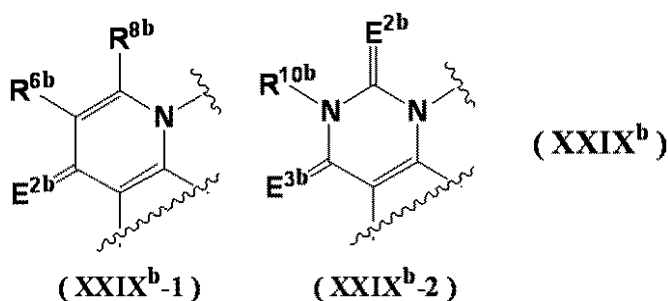
(式中、R^{4b}は水素原子又はメチル基である。)の何れかである上記(1^b)乃至(7^b)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0874】

(10^b) 環A^bが、下記式(XXIX^b-1)又は式(XXIX^b-2)

【0875】

【化221】



【0876】

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、酸素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - 3$ アルキル基であり、R^{8b}及びR^{10b}は、水素原子である。)である上記(1^b)乃至(6^b)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。

【0877】

(11^b) L^{1b}が単結合である上記(1^b)乃至(10^b)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。

【0878】

(1 2^b) L^{2 b} が、単結合、C₁ - 6 アルキレン基、C₂ - 6 アルケニレン基 (該 C₁ - 3 アルキレン基及び C₂ - 3 アルケニレン基は、無置換であるか又は、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C₁ - 6 ハロアルキレン基である上記 (1^b) 乃至 (1 1^b) 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。

【0879】

(1 3^b) L^{2 b} が、単結合又は C₁ - 3 アルキレン基である上記 (1^b) 乃至 (1 1^b) 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。

【0880】

(1 4^b) L^{2 b} が、単結合又はメチレン基である上記 (1^b) 乃至 (1 1^b) 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。

【0881】

(1 5^b) 環 B^b が、C₄ - 7 シクロアルカン又は 4 - 7 員非芳香族複素環である上記 (1^b) 乃至 (1 4^b) 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。

【0882】

(1 6^b) 環 B^b が、シクロヘキサン又はピペリジンである上記 (1^b) 乃至 (1 4^b) 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。

【0883】

(1 7^b) n^b が、0 又は 1 であり、R^{3 b} がメチル基である上記 (1^b) 乃至 (1 6^b) 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。

【0884】

(1 8^b) L^{3 b} が単結合であり、R^{2 b} が、水素原子、C₃ - 6 シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5 - 10 員芳香族複素環基 (該 C₃ - 1₁ シクロアルキル基、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5 - 10 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1 b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) である上記 (1^b) 乃至 (1 7^b) 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。

【0885】

(1 9^b) L^{3 b} が単結合であり、R^{2 b} が、水素原子、4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5 - 6 員芳香族複素環基 (該 4 - 7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5 - 6 員芳香族複素環基は、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、C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基及び 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、ハロゲン原子及びシアノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個以上の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) である上記 (1^b) 乃至 (1 7^b) 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。

【0886】

(2 0^b) L^{3 b} が単結合であり、R^{2 b} が、水素原子又はフェニル基 (該フェニル基は、無置換であるか又は 1 個若しくは 2 個のハロゲン原子で置換されている。) である上記 (1^b) 乃至 (1 7^b) 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。

【0887】

10

20

30

40

50

(21^b) L^{3b}が単結合であり、
R^{2b}が、C₃₋₆シクロアルキル基である上記(1^b)乃至(17^b)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。

【0888】

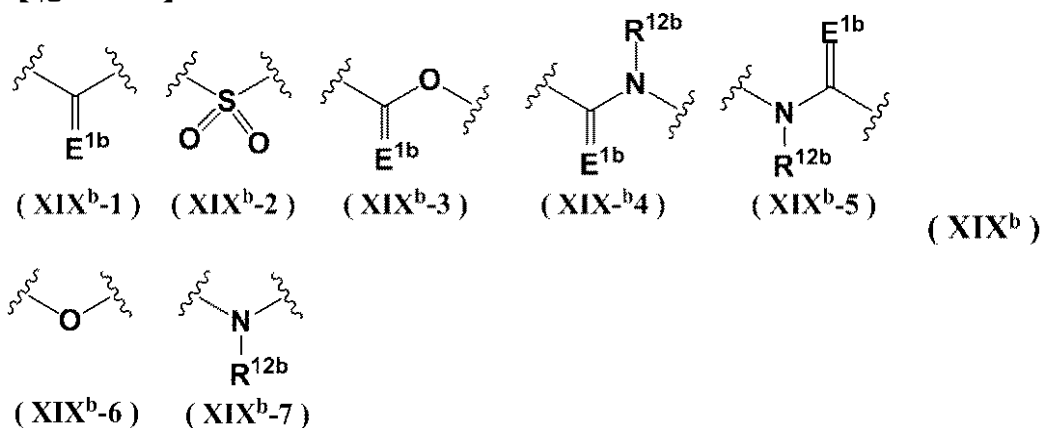
(22^b) L^{3b}が単結合であり、
R^{2b}が4-7員非芳香族複素環基(該4-7員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基で置換されている。)、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロアルコキシ基及びC₁₋₆アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である上記(1^b)乃至(17^b)の何れか一項に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0889】

(23^b) L^{3b}が下記式(XIX^b-1)から式(XIX^b-7)

【0890】

【化222】



【0891】

(式中、E^{1b}は酸素原子であり、R^{12b}は水素原子又はC₁₋₃アルキル基である。)

の何れかであり、
R^{2b}が水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基(該C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₃₋₆シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルスルホニル基及びC₁₋₃ハロアルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)、C₃₋₆シクロアルキル基、フェニル基又は5-6員芳香族複素環基(該C₃₋₆シクロアルキル基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルスルホニル基及びC₁₋₃ハロアルキルスルホニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。))である上記(1^b)乃至(17^b)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。

【0892】

(24^b) L^{3b}が下記式(VIII^b-1)又は式(VIII^b-2)

【0893】

10

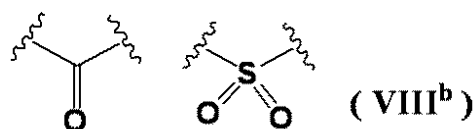
20

30

40

50

【化 2 2 3】

(VIII^b-1) (VIII^b-2)

【0 8 9 4】

であり、

R^{2b}が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、シアノ基、C₃ - 6 シクロアルキル基、フェニル基及び5 - 6 員芳香族複素環基（該フェニル基、5 - 6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子及びシアノ基からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。）又はC₁ - 3 ハロアルキル基である上記（1^b）乃至（17^b）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。

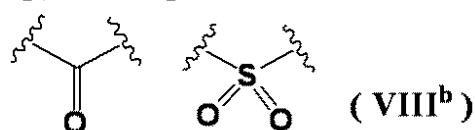
10

【0 8 9 5】

(25^b) L^{3b}が下記式(VIII^b-1)又は式(VIII^b-2)

【0 8 9 6】

【化 2 2 4】

(VIII^b-1) (VIII^b-2)

【0 8 9 7】

であり、

R^{2b}がメチル基（該メチル基は、無置換であるか又は、1個のシアノ基、シクロプロピル基又はトリフルオロメチル基で置換されている。）又はイソブチル基である上記（1^b）乃至（17^b）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。

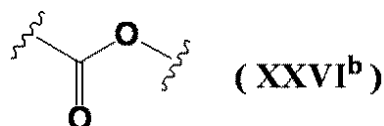
30

【0 8 9 8】

(26^b) L^{3b}が式(XXVI^b)

【0 8 9 9】

【化 2 2 5】



【0 9 0 0】

であり、R^{2b}がC₁ - 6 アルキル基（該C₁ - 6 アルキル基は、無置換であるか、1個のシアノ基又は1個のフェニル基で置換されている。）である上記（1^b）乃至（17^b）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。

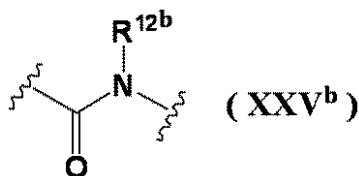
40

【0 9 0 1】

(27^b) L^{3b}が式(XXV^b)

【0 9 0 2】

【化 2 2 6】



【0 9 0 3】

(式中、 R^{12b} は水素原子である。)であり、 R^{2b} がフェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか、1 個の C_{1-3} アルキル基又は 1 個の C_{1-3} ハロアルキル基で置換されている。)である上記 (1^b) 乃至 (17^b) 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。

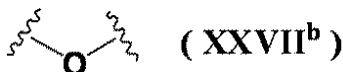
10

【0 9 0 4】

(28^b) L^{3b} が式 (XXVII^b)

【0 9 0 5】

【化 2 2 7】



【0 9 0 6】

であり、 R^{2b} が水素原子又は C_{1-3} アルキル基である上記 (1^b) 乃至 (17^b) 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。

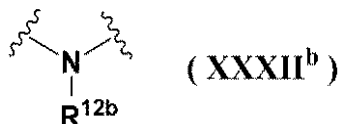
20

【0 9 0 7】

(29^b) L^{3b} が式 (XXXI^b)

【0 9 0 8】

【化 2 2 8】



【0 9 0 9】

(式中、 R^{12b} は、水素原子、 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。)又は C_{1-3} ハロアルキル基である。)であり、

R^{2b} が水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基 (該 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子及びシアノ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、 C_{3-6} シクロアルキル基又は 4-7 員非芳香族複素環基 (該 C_{3-6} シクロアルキル基及び 4-7 員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基及び C_{1-6} アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)である上記 (1^b) 乃至 (17^b) 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。

40

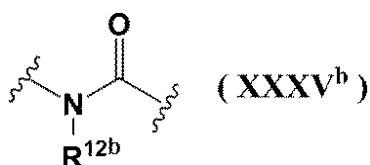
【0 9 1 0】

(30^b) L^{3b} が式 (XXXV^b)

50

【0911】

【化229】



【0912】

(式中、 R^{12b} は、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。) であり、 R^{2b} 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、1 個のシアノ基で置換されている。) 又は C_{1-6} ハロアルキル基である上記 (1^b) 乃至 (17^b) 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。

【0913】

(31^b) X^b が窒素原子又は CR^{15b} (式中、 R^{15b} は水素原子又はハロゲン原子である。) であり、

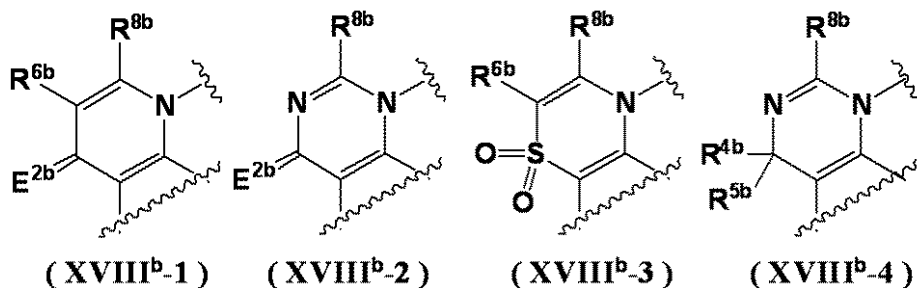
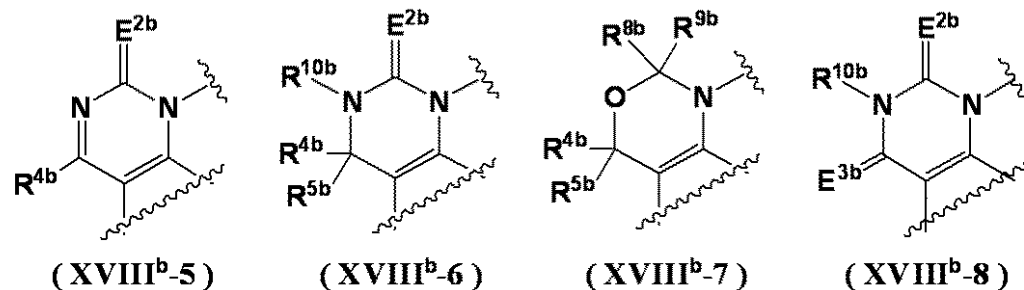
Y^b が CR^{16b} (式中、 R^{16b} は水素原子である。) であり、

R^{1b} が水素原子であり、

環 A^b が、下記式 (XVIII^b-1) から式 (XVIII^b-8)

【0914】

【化230】

(XVIII^b)

【0915】

(式中、 E^{2b} 及び E^{3b} はそれぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{8b} 及び R^{9b} はそれぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキル基であり、 R^{10b} 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、シアノ基、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ基、ジ C_{1-3} アルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基 (該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。) からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。)、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基又は 5-6 員芳香族複素環基である。) の何れかであり、

環 B^b が、 C_{3-11} シクロアルカン、3-11 員非芳香族複素環、 C_{6-14} 芳香族炭

化水素環又は5-10員芳香族複素環であり、

L^{1b} が、単結合又は C_{1-3} アルキレン基であり、

L^{2b} が、単結合、 C_{1-6} アルキレン基又は C_{2-6} アルケニレン基（該 C_{1-6} アルキレン基及び C_{2-6} アルケニレン基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

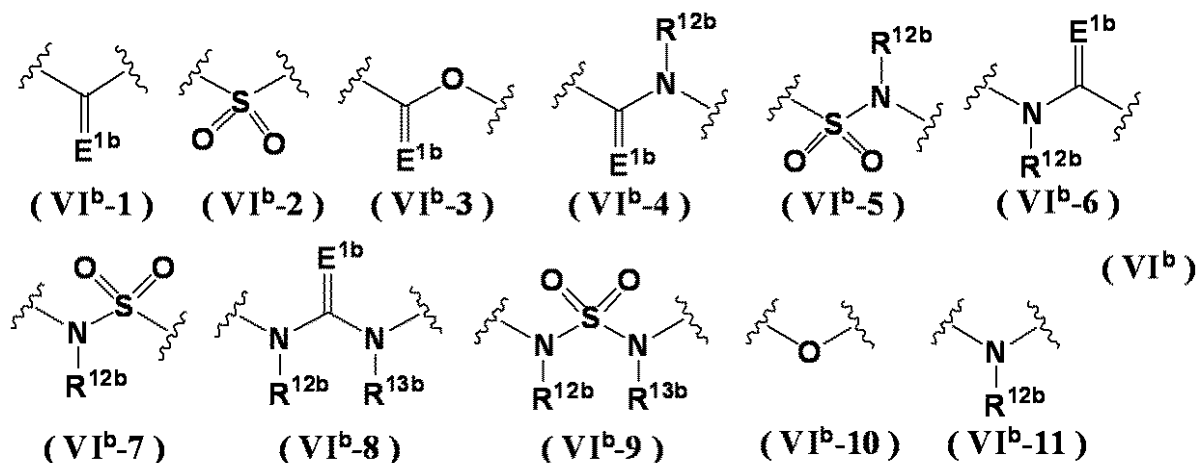
n^b が、0又は1であり、

R^{3b} が、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、テトラゾリル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基又は C_{1-3} アルキルスルホニル基であり、

L^{3b} が単結合又は下記式 (VI^b-1) から式 (VI^b-11)

【0916】

【化231】



【0917】

（式中、 E^{1b} は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{12b} 及び R^{13b} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} ハロアルキル基（該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。）である。）の何れかであり、

L^{3b} が単結合のとき、 R^{2b} が水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、フェニル基、ナフチル基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。）であり、

L^{3b} が単結合ではないとき、 R^{2b} は水素原子、 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^{6b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個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員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基又は8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基（該 C_{3-11} シクロアルキル基、3-11員非芳香族複素環基、 C_{6-14} アリール基、5-10員芳香族複素環基、8-11員部分飽和芳香族環基及び8-11員芳香環縮合脂肪族炭化水素環基は、無置換であるか又は置換基群 V^{4b} 及び置換基群 V^{9b} より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置

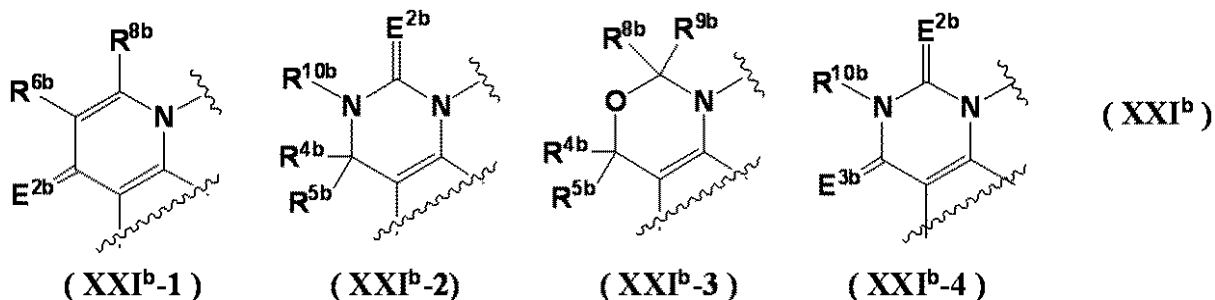
換されている。)である上記(1^b)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0918】

(32^b)環A^bが、下記式(XXI^b-1)から式(XXI^b-4)

【0919】

【化232】



10

【0920】

(式中、E^{2b}及びE^{3b}は、酸素原子であり、R^{4b}、R^{5b}、R^{8b}及びR^{9b}は、水素原子であり、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁-3アルキル基であり、R^{10b}は水素原子、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、シアノ基、水酸基、C₁-3アルコキシ基、C₁-3アルキルチオ基、ジC₁-3アルキルアミノ基、ジC₁-3アルキルアミノカルボニル基、C₃-6シクロアルキル基及び4-7員非芳香族複素環からなる群より選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₁-6ハロアルキル基、C₃-6シクロアルキル基又は4-7員非芳香族複素環基である。)の何れかである上記(1^b)又は(31^b)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。

20

【0921】

(33^b)L^{1b}が、単結合であり、

L^{2b}が単結合、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、1個の水酸基又はシアノ基で置換されている。)又はC₁-6ハロアルキレン基であり、

環B^bが、C₄-7シクロアルカン又は4-7員非芳香族複素環であり、

30

n^bが、0又は1であり、

R^{3b}が、C₁-3アルキル基である上記(1^b)、(31^b)又は(32^b)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。

【0922】

(34^b)L^{3b}が単結合であり、

R^{2b}が水素原子、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10員芳香族複素環基又は8-11員部分飽和芳香族環基(該4-7員非芳香族複素環基、フェニル基、5-10員芳香族複素環基及び8-11員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、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、1個のシアノ基で置換されている。)、C₁-6ハロアルキル基、C₃-11シクロアルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6ハロアルコキシ基、C₁-6アルキルチオ基、C₁-6ハロアルキルチオ基、C₁-6アルキルスルホニル基、C₁-6ハロアルキルスルホニル基、C₁-6アルコキシカルボニル基、4-7員非芳香族複素環基、モノC₁-6アルキルアミノ基、ジC₁-6アルキルアミノ基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個以上の置換基で置換されている。)である上記(1^b)、及び(31^b)乃至(33^b)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。

40

【0923】

50

(35^b) L³ が単結合であり、
R^{2b} が 8-11 員部分飽和芳香族環基（該 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、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基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ている。）である上記（1^b）、及び（31^b）乃至（33^b）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。

【0924】

(36^b) L^{2b} が、C₁₋₃ アルキレン基であり、
環 B^b が、シクロヘキサン又はピペリジンである上記（34^b）又は（35^b）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。

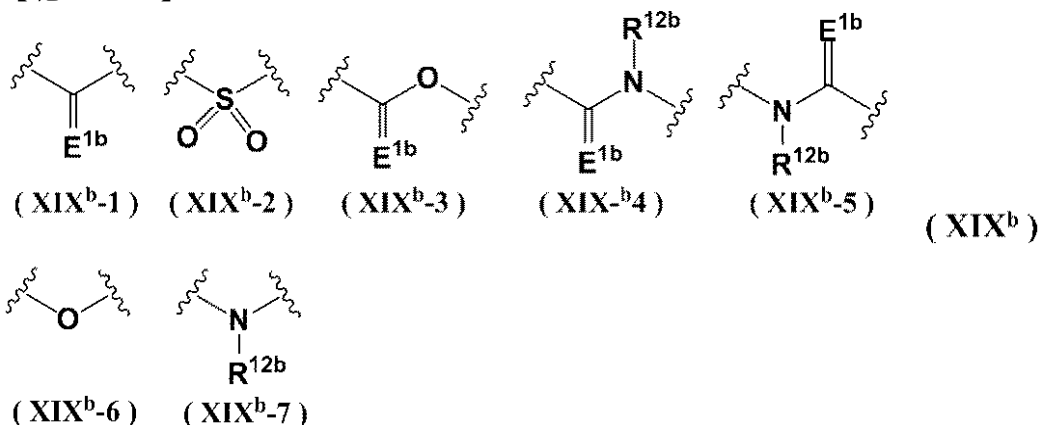
10

【0925】

(37^b) L^{3b} が下記式 (XIX^b-1) から式 (XIX^b-7)

【0926】

【化233】



20

【0927】

(式中、E^{1b} は酸素原子であり、R^{12b} は水素原子、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、シアノ基、水酸基、C₁₋₃ アルコキシ基、C₃₋₆ シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）又は C₁₋₆ ハロアルキル基である。）の何れかであり、

30

R^{2b} が水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ ハロアルキル基（該 C₁₋₆ アルキル基及び C₁₋₆ ハロアルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₃₋₆ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基（該 C₃₋₆ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₃ ハロアルキル基、C₁₋₃ アルコキシ基、C₁₋₃ ハロアルコキシ基、C₁₋₃ アルキルスルホニル基、C₁₋₃ ハロアルキルスルホニル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び 5-6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）、モノ C₁₋₆ アルキルアミノスルホニル基、ジ C₁₋₆ アルキルアミノスルホニル基及び C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）、C₃₋₆ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基又は 8-11 員部分飽和芳香族環基（該 C₃₋₆ シクロアルキル基、4-7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5-6 員芳香族複素環基及び 8-11 員部分飽和芳香族環基は、無置換であるか又は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁

40

50

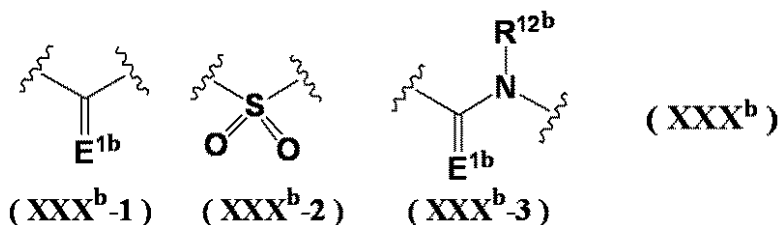
—₃ ハロアルキル基、C₁—₃ アルコキシ基、C₁—₃ ハロアルコキシ基、C₁—₃ アルキルスルホニル基、C₁—₃ ハロアルキルスルホニル基、4—7 員非芳香族複素環基、フェニル基、5—6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び5—6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、置換基群 V^{1b} より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）、モノ C₁—₆ アルキルアミノスルホニル基、ジ C₁—₆ アルキルアミノスルホニル基及び C₁—₆ アルキルスルホニルアミノ基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である上記（1^b）、及び（3 1^b）乃至（3 3^b）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。

【0928】

（3 8^b）L^{3b} が下記式（XXX^b—1）から式（XXX^b—3）

【0929】

【化234】



【0930】

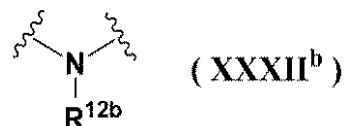
（式中、E^{1b} は酸素原子であり、R^{1 2 b} は水素原子である。）の何れかであり、R^{2 b} が C₁—₆ アルキル基（該 C₁—₆ アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、C₃—₆ シクロアルキル基、フェニル基及び5—6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び5—6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁—₆ アルキル基及び C₁—₃ ハロアルキル基からなる置換基群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）、C₁—₃ ハロアルキル基、C₃—₆ シクロアルキル基、フェニル基又は5—6 員芳香族複素環基（該フェニル基及び5—6 員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁—₃ アルキル基及び C₁—₃ ハロアルキル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる 1 個又は 2 個の置換基で置換されている。）である上記（1^b）、（3 1^b）乃至（3 3^b）、及び（3 7^b）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。

【0931】

（3 9^b）L^{3b} が式（XXX I I^b）

【0932】

【化235】



【0933】

（式中、R^{1 2 b} は、水素原子、C₁—₃ アルキル基（該 C₁—₃ アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₁—₃ アルコキシ基、C₃—₆ シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されている。）又は C₁—₃ ハロアルキル基である。）であり、R^{2 b} が水素原子、C₁—₃ アルキル基、C₁—₃ ハロアルキル基（該 C₁—₃ アルキル基及び C₁—₃ ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁—₃ アルコキシ基、C₃—₆ シクロアルキル基、4—7 員非芳香族複素環基、フェニル基及び5—6 員芳香族複素環基（該 C₃—₆ シクロアルキル基、4—7 員非芳香族複素環基、フェ

10

20

30

40

50

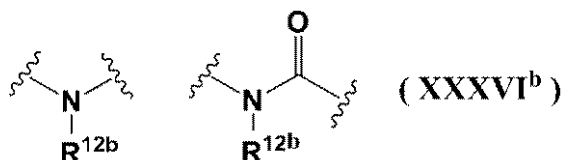
ニル基及び5-6員芳香族複素環基は、無置換であるか又は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基及びC₁-3ハロアルキル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。)からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₃-6シクロアルキル基又は4-7員非芳香族複素環基(該C₃-6シクロアルキル基及び4-7員非芳香族複素環基は、無置換であるか又は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁-3アルキル基、C₁-3ハロアルキル基及びC₁-6アルコキシカルボニル基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)である上記(1^b)、及び(31^b)乃至(33^b)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。

【0934】

(40^b) L^{3b}が式(XXXVI^b-1)又は式(XXXVI^b-2)

【0935】

【化236】



(XXXVI^b-1) (XXXVI^b-2)

【0936】

(式中、R^{12b}は、水素原子、C₁-3アルキル基(該C₁-3アルキル基は、無置換であるか又は、シアノ基、水酸基、C₁-3アルコキシ基、C₃-6シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されている。))又はC₁-3ハロアルキル基である。)であり、

R^{2b}が水素原子、C₁-3アルキル基、C₁-3ハロアルキル基(該C₁-3アルキル基及びC₁-3ハロアルキル基は、無置換であるか又は、水酸基、シアノ基、C₁-3アルコキシ基、C₃-6シクロアルキル基、4-7員非芳香族複素環基、フェニル基及び5-6員芳香族複素環基からなる群より単独に若しくは異なって選ばれる1個又は2個の置換基で置換されている。)、C₃-6シクロアルキル基又は4-7員非芳香族複素環基である上記(1^b)、及び(31^b)乃至(33^b)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。

【0937】

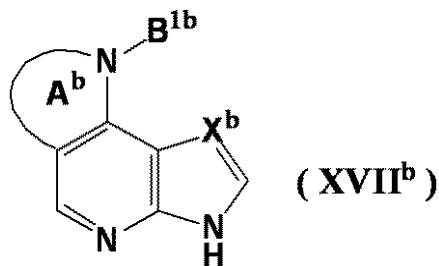
(41^b) L^{2b}が、単結合又はC₁-3アルキレン基であり、環B^bが、シクロヘキサン又はピペリジンである上記(37^b)又は(40^b)に記載の化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0938】

(42^b) 式(XVII^b)で表され、

【0939】

【化237】



【0940】

X^bがCR^{15b}(R^{15b}は水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である。)であり、

10

20

30

40

50

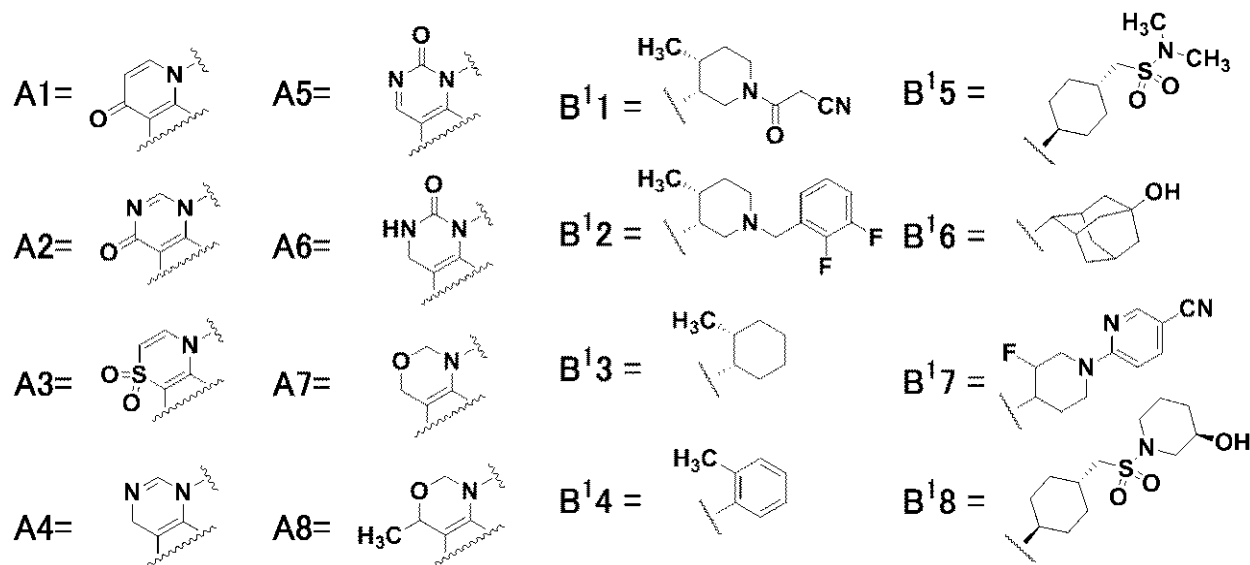
環 A^b 及び B^{1 b} が以下に示す表^b 1 に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0941】

なお表^b 1 における記号は以下の置換基を示す。

【0942】

【化238】



10

20

【0943】

(表^b 1)

A ^b	B ^{1 b}	A ^b	B ^{1 b}	A ^b	B ^{1 b}	A ^b	B ^{1 b}
A 1	B ¹ 1	A 1	B ¹ 3	A 1	B ¹ 5	A 1	B ¹ 7
A 2	B ¹ 1	A 2	B ¹ 3	A 2	B ¹ 5	A 2	B ¹ 7
A 3	B ¹ 1	A 3	B ¹ 3	A 3	B ¹ 5	A 3	B ¹ 7
A 4	B ¹ 1	A 4	B ¹ 3	A 4	B ¹ 5	A 4	B ¹ 7
A 5	B ¹ 1	A 5	B ¹ 3	A 5	B ¹ 5	A 5	B ¹ 7
A 6	B ¹ 1	A 6	B ¹ 3	A 6	B ¹ 5	A 6	B ¹ 7
A 7	B ¹ 1	A 7	B ¹ 3	A 7	B ¹ 5	A 7	B ¹ 7
A 8	B ¹ 1	A 8	B ¹ 3	A 8	B ¹ 5	A 8	B ¹ 7
A 1	B ¹ 2	A 1	B ¹ 4	A 1	B ¹ 6	A 1	B ¹ 8
A 2	B ¹ 2	A 2	B ¹ 4	A 2	B ¹ 6	A 2	B ¹ 8
A 3	B ¹ 2	A 3	B ¹ 4	A 3	B ¹ 6	A 3	B ¹ 8
A 4	B ¹ 2	A 4	B ¹ 4	A 4	B ¹ 6	A 4	B ¹ 8
A 5	B ¹ 2	A 5	B ¹ 4	A 5	B ¹ 6	A 5	B ¹ 8
A 6	B ¹ 2	A 6	B ¹ 4	A 6	B ¹ 6	A 6	B ¹ 8
A 7	B ¹ 2	A 7	B ¹ 4	A 7	B ¹ 6	A 7	B ¹ 8
A 8	B ¹ 2	A 8	B ¹ 4	A 8	B ¹ 6	A 8	B ¹ 8

30

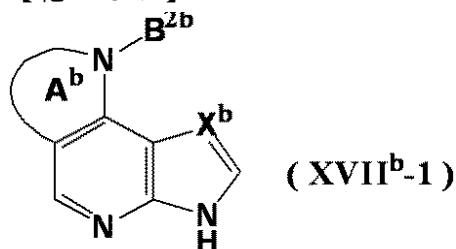
40

【0944】

(43^b) 式 (XV I I^b - 1) で表され、

【0945】

【化 2 3 9】



【0 9 4 6】

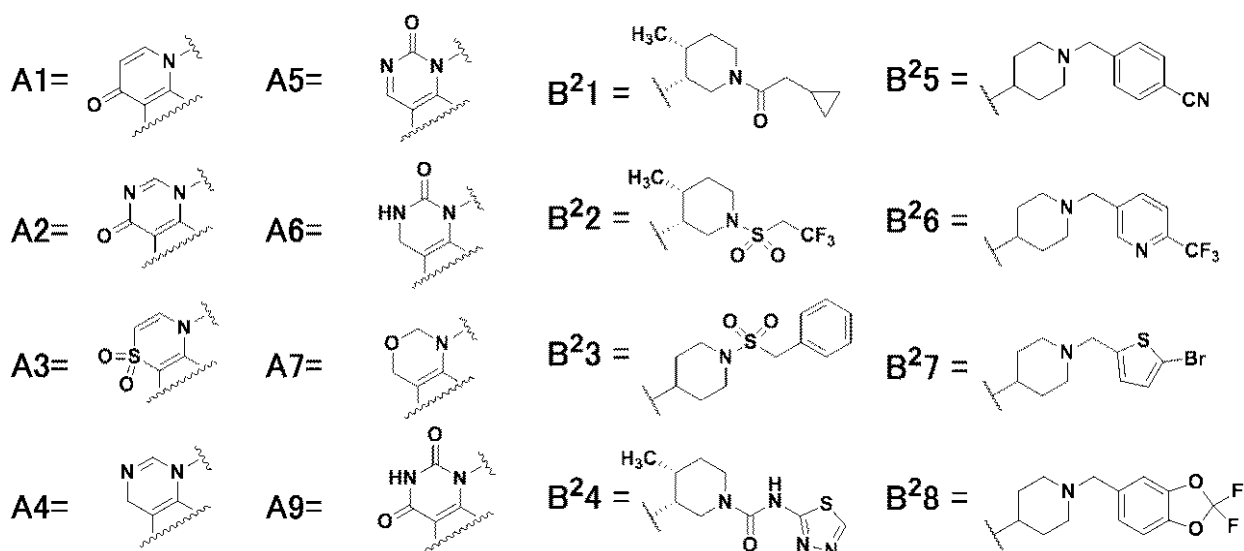
X^bがC R^{1 5 b} (R^{1 5 b}は水素原子、ハロゲン原子又はシアノ基である。)であり、環A^b及びB^{2 b}が以下に示す表^b 2に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0 9 4 7】

なお表^b 2における記号は以下の置換基を示す。

【0 9 4 8】

【化 2 4 0】



A 7 B ² 2 A 7 B ² 4 A 7 B ² 6 A 7 B ² 8
 A 9 B ² 2 A 9 B ² 4 A 9 B ² 6 A 9 B ² 8

【0950】

(44^b) X^b が窒素原子である上記 (42^b) 又は (43^b) 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。

【0951】

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。

【0952】

本発明化合物は、通常は、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、高速液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) 系などにより精製することが可能であり、必要に応じては再結晶や溶媒による洗浄により高純度のものを得ることができる。

【0953】

本発明化合物の一般的な製造方法の記載における溶媒とは、当該反応条件下にて安定であり、かつ、不活性で反応を妨げないものであれば特に制限はなく、例えば、スルホキシド系溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシドなど)、アミド系溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド又はN, N-ジメチルアセトアミド)、エーテル系溶媒 (例えば、エチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン又はシクロペンチルメチルエーテル)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、又は1, 2-ジクロロエタン)、ニトリル系溶媒 (例えば、アセトニトリル又はプロピオニトリル)、芳香族炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、又はトルエン)、脂肪族炭化水素系溶媒 (例えば、ヘキサン、又はヘプタン)、エステル系溶媒 (例えば、酢酸エチルなど)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、又はエチレングリコール)、及び水が挙げられる。当該反応は、上記溶媒を任意に混合した条件や無溶媒の条件で行うこともできる。

【0954】

本発明化合物の一般的な製造方法における反応温度は、-78℃から反応に用いる溶媒の沸点の範囲で適切な温度を選択することができ、本製造方法は常圧下、加圧下、マイクロウェーブ照射下等で実施することができる。

【0955】

本発明化合物の一般的な製造方法において用いられる酸の例としては、有機酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、又はp-トルエンスルホン酸) 及び無機酸 (例えば、硫酸、又は塩酸) が挙げられる。

【0956】

本発明化合物の一般的な製造方法において用いられる塩基の例としては、有機金属化合物 (例えば、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、又はイソプロピルマグネシウムブロミド)、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、又はN, N-ジメチルアミノピリジン) 及び無機塩基 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水素化ナトリウム) が挙げられる。

【0957】

以下に示す本発明化合物の一般的な製造法の中では、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、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であり、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。

【0958】

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

10

20

30

40

50

、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。

【0959】

加水分解、還元、及び酸化は、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・ブライザー・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。

【0960】

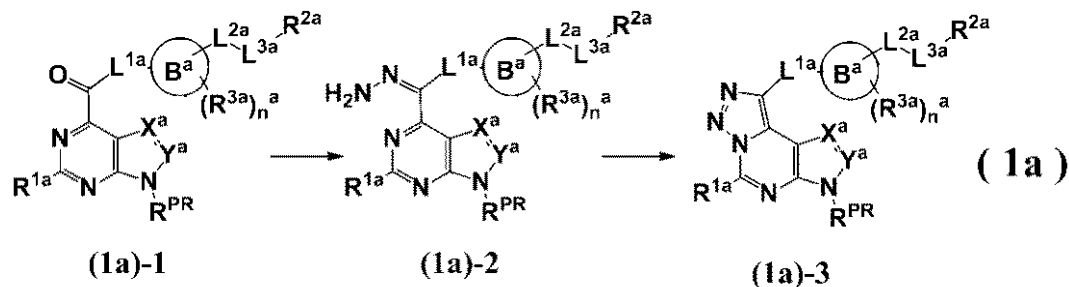
まず、式 (I^a) で示される3環性ピリミジン化合物の製造方法を説明する。

【0961】

式 (I^a) で示される3環性ピリミジン化合物のうち、化合物 (1a) - 3は、例えば以下のスキーム (1a) の製造法により製造することができる (スキーム中、R^{PR} は水素原子、又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

【0962】

【化241】



【0963】

化合物 (1a) - 2は化合物 (1a) - 1と当量若しくは過剰量のヒドラジン又はその等価体を用い、適切な溶媒中、または無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

【0964】

化合物 (1a) - 3は化合物 (1a) - 2と当量若しくは過剰量の二酸化マンガン又はヨードベンゼンジアセテート等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、または無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸若しくは塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【0965】

また、化合物 (1a) - 3は、化合物 (1a) - 1と当量若しくは過剰量のトシルヒドラジン又はその等価体を用い、適切な溶媒中、または無溶媒下、室温から還流温度で合成することもできる。本反応を円滑に進行させる上で、塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【0966】

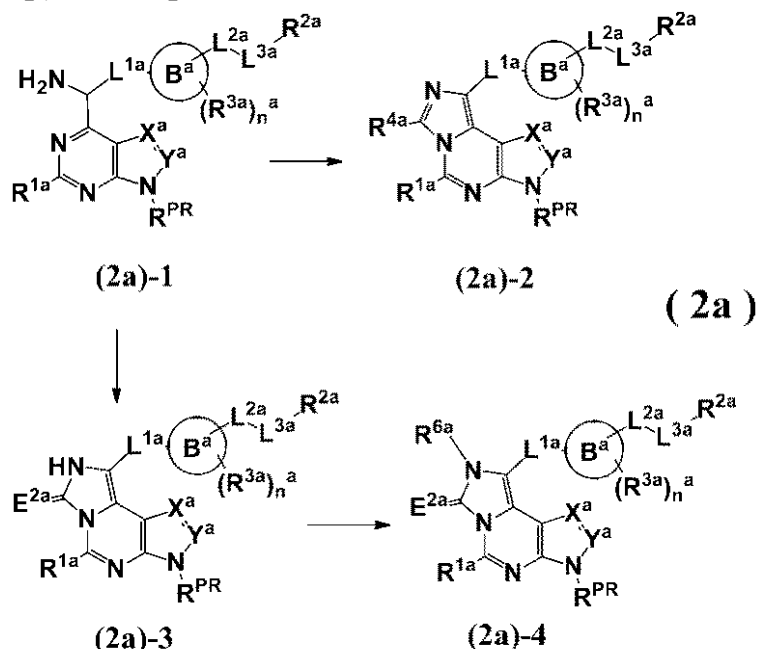
化合物 (1a) - 3において、R^{PR} が保護基の場合は、脱保護反応を行うことにより、R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【0967】

式 (I^a) で示される化合物のうち化合物 (2a) - 2、(2a) - 3及び (2a) - 4は、例えば以下のスキーム (2a) により製造することができる (スキーム中、E^{2a} は酸素原子又は硫黄原子であり、R^{PR} は水素原子、又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

【0968】

【化 2 4 2】



10

【0969】

化合物(2a)-2は化合物(2a)-1と当量若しくは過剰量の R^{4a}CHO 、 $\text{R}^{4a}\text{CO}_2\text{R}^Q$ 、 $\text{R}^{4a}\text{C}(\text{OR}^Q)_3$ 、 $\text{R}^{4a}\text{CONR}^Q_2$ 又は $\text{R}^{4a}\text{C}(\text{OR}^Q)_2\text{NR}^Q_2$ 等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる(R^Q は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。)。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、酸若しくは塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

20

【0970】

化合物(2a)-3は化合物(2a)-1と当量若しくは過剰量のホスゲン、ホスゲンダイマー、ホスゲントリマー、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジメチル、二硫化炭素又は1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール等を用い、適切な溶媒中、または無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸若しくは塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

30

【0971】

化合物(2a)-4は化合物(2a)-3と当量若しくは過剰量の $\text{R}^{6a}-\text{R}^L$ 及び炭酸カリウム又は水素化ナトリウム等の塩基を用い、適切な溶媒中、または無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる(脱離基 R^L はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。)。

【0972】

また、 E^{2a} が酸素原子である化合物(2a)-3又は化合物(2a)-4と当量若しくは過剰量の五硫化二リン又はローソン試薬等のチオカルボニル化試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で、 E^{2a} が硫黄原子である化合物(2a)-3又は化合物(2a)-4を得ることができる。

40

【0973】

化合物(2a)-2、化合物(2a)-3及び化合物(2a)-4において、 R^{PR} が保護基の場合は、脱保護反応を行うことにより、 R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【0974】

(原料合成1a)

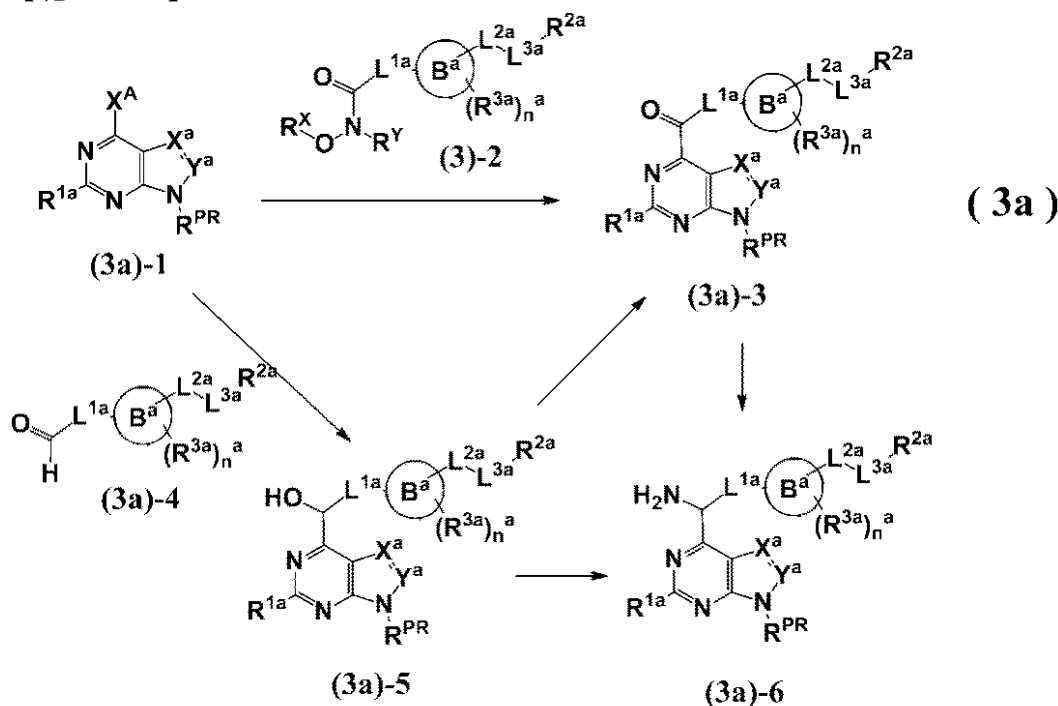
化合物(3a)-3及び化合物(3a)-6は、例えば以下のスキーム(3a)の製造法により製造することができる(スキーム中、 X^A は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、 R^X 及び R^Y はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基であり、 R^{PR} は水素原

50

子、又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。）。)

【0975】

【化243】



10

20

【0976】

化合物(3a)-3は、化合物(3a)-1と当量若しくは過剰量のイソプロピルマグネシウムクロリド、2,6-ジメチルフェニルマグネシウムブロミド又はn-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いて、適切な溶媒中、-78℃から室温下で金属-ハロゲン交換反応を行った後、次いで、当量若しくは過剰量の化合物(3a)-2を用いて、適切な溶媒中、-78℃から室温下で合成することができる。

【0977】

化合物(3a)-5は、化合物(3a)-1と当量若しくは過剰量のイソプロピルマグネシウムクロリド、2,6-ジメチルフェニルマグネシウムブロミド又はn-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いて、適切な溶媒中、-78℃から室温下で金属-ハロゲン交換反応を行った後、次いで、当量若しくは過剰量の化合物(3a)-4を用いて、適切な溶媒中、-78℃から室温下で合成することができる。

【0978】

また、化合物(3a)-3は、化合物(3a)-5と当量若しくは過剰量の二酸化マンガン又は1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン(デス・マーチン試薬)等の酸化剤を用いて、適切な溶媒中、-78℃から還流温度で合成することができる。

40

【0979】

化合物(3a)-6は、化合物(3a)-3と当量若しくは過剰量の酢酸アンモニウム又はヒドロキシルアミン等のアミン試薬及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又は亜鉛等の還元剤を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、-78℃から還流温度で合成することができる。

【0980】

また、化合物(3a)-6は、化合物(3a)-5と当量若しくは過剰量のフタルイミド、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℃から還流温度で反応を行い、続く脱保護反応により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

50

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。

【0981】

X^A が塩素原子である化合物 (3a) - 1 と当量若しくは過剰量の臭化水素酸又はヨウ化水素酸を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0℃から還流温度で X^A が臭素原子又はヨウ素原子である化合物 (3a) - 1 を合成することができる。

【0982】

化合物 (3a) - 3 及び (3a) - 6 において、 R^{PR} が保護基の場合は、脱保護反応を行うことにより、 R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

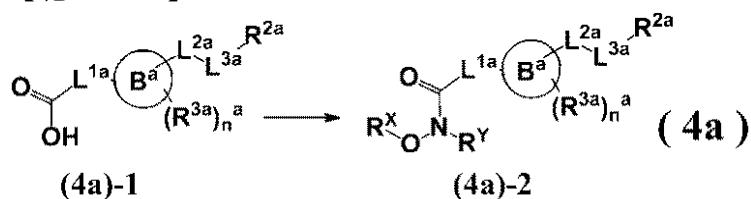
【0983】

(原料合成2a)

化合物 (4a) - 2 は、例えば以下のスキーム (4a) の製造法により製造することができる (スキーム中、 R^X 及び R^Y はそれぞれ独立して、 $C_1 - 6$ アルキル基であり、その他の記号は前記定義に同じである。) 。

【0984】

【化244】



【0985】

化合物 (4a) - 2 は、化合物 (4a) - 1 と当量若しくは過剰量の $R^Y NH(OR^X)$ 及びジシクロヘキシルカルボジイミド又は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等の縮合剤を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0℃から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸若しくは塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

【0986】

式 (I^a) で示される化合物のうち、化合物 (5a) - 3、(5a) - 4、(5a) - 5 及び (5a) - 6 は、例えば以下のスキーム (5a) の製造法により製造することができる (スキーム中、 m は 0, 1, 2 又は 3 であり、 R^{PR} は水素原子、又は Ts 基、TIPs 基若しくは SEM 基のような保護基であり、 R^{PR2} は Boc 基又は Cbz 基のような保護基であり、 E^{3a} は酸素原子又は硫黄原子であり、その他の記号は前記定義に同じである。) 。

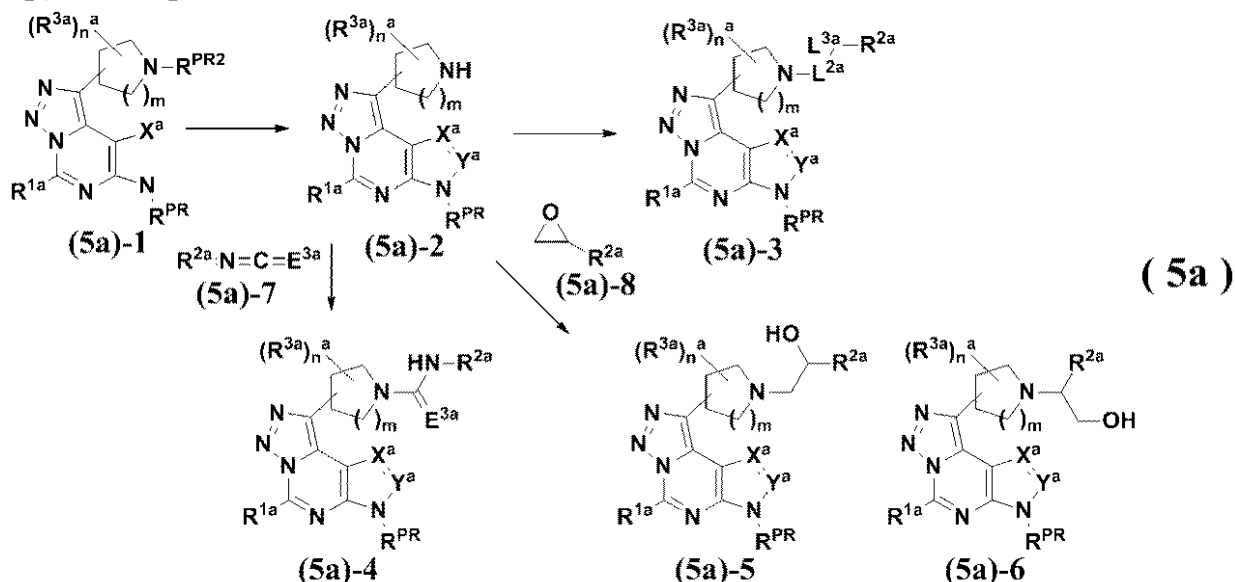
【0987】

10

20

30

【化 2 4 5】



10

【0988】

化合物(5a)-2は、化合物(1a)-3のうち化合物(5a)-1で示される化合物に対して、脱保護反応を行うことにより得ることができる。

【0989】

化合物(5a)-3は、化合物(5a)-2と当量若しくは過剰量の $R^{2a}L^{3a}L^{2a}-R^L$ (R^L はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味し、 $R^{2a}L^{3a}L^{2a}-R^L$ は、例えば、アルキルハライド、メタンスルホン酸エステル、酸ハライド、スルホニルクロリド、クロロギ酸エステル等の求電子剤が挙げられる。)で表される求電子剤及びトリエチルアミン等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

20

【0990】

また、化合物(5a)-3は、化合物(5a)-2と当量若しくは過剰量の $R^{2a}-\text{CHO}$ 及び2-ピコリンボラン又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

30

【0991】

化合物(5a)-4は、化合物(5a)-2と当量若しくは過剰量の化合物(5a)-7及び炭酸カリウム又はトリエチルアミン等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

【0992】

化合物(5a)-5又は/及び(5a)-6は、化合物(5a)-2と当量若しくは過剰量の化合物(5a)-8、トリエチルアミン等の塩基及びトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム(III)等の酸触媒を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

【0993】

化合物(5a)-3、(5a)-4、(5a)-5及び(5a)-6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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

40

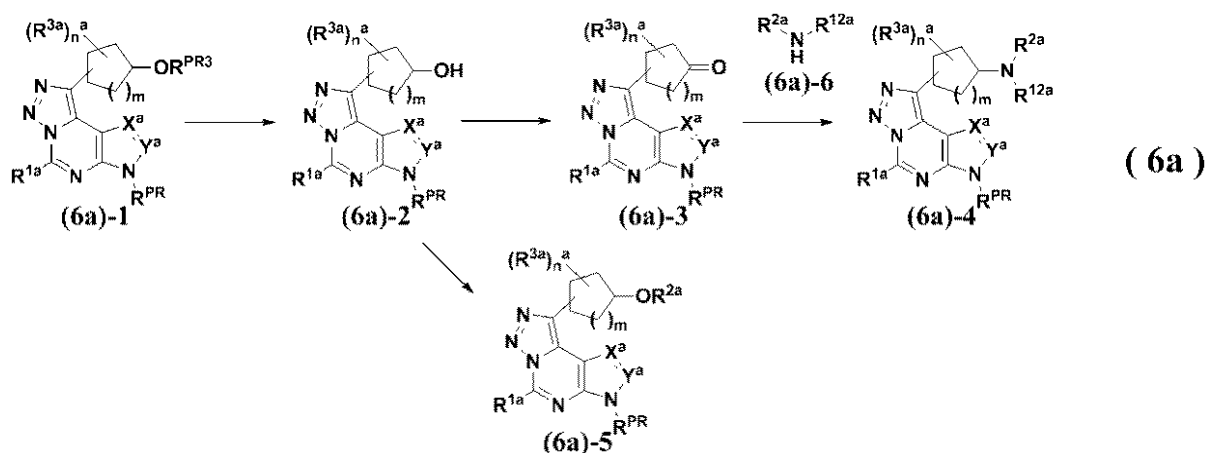
【0994】

式(I^a)で示される化合物のうち、化合物(6a)-3、(6a)-4及び(6a)-5は、例えば以下のスキーム(6a)の製造法により製造することができる(スキーム中、mは0, 1, 2又は3であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、 R^{PR3} はベンジル基又はアセチル基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)

【0995】

50

【化 2 4 6】



10

化合物 (6a) - 2 は、化合物 (1a) - 3 のうち化合物 (6a) - 1 で示される化合物に対して、脱保護反応を行うことにより得ることができる。

化合物 (6a) - 3 は、化合物 (6a) - 2 と当量若しくは過剰量の 2-ヨードキシ安息香酸又はクロクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

化合物 (6a) - 4 は、化合物 (6a) - 3 と当量若しくは過剰量の化合物 (6a) - 6 及び 2-ピコリンボラン又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

20

【0996】

化合物 (6a) - 5 は、化合物 (6a) - 2 と当量若しくは過剰量の $\text{R}^{2a}-\text{OH}$ で表されるフェノール等の酸性のアルコール及び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°C から還流温度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。

【0997】

化合物 (6a) - 3、(6a) - 4 及び (6a) - 5 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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

30

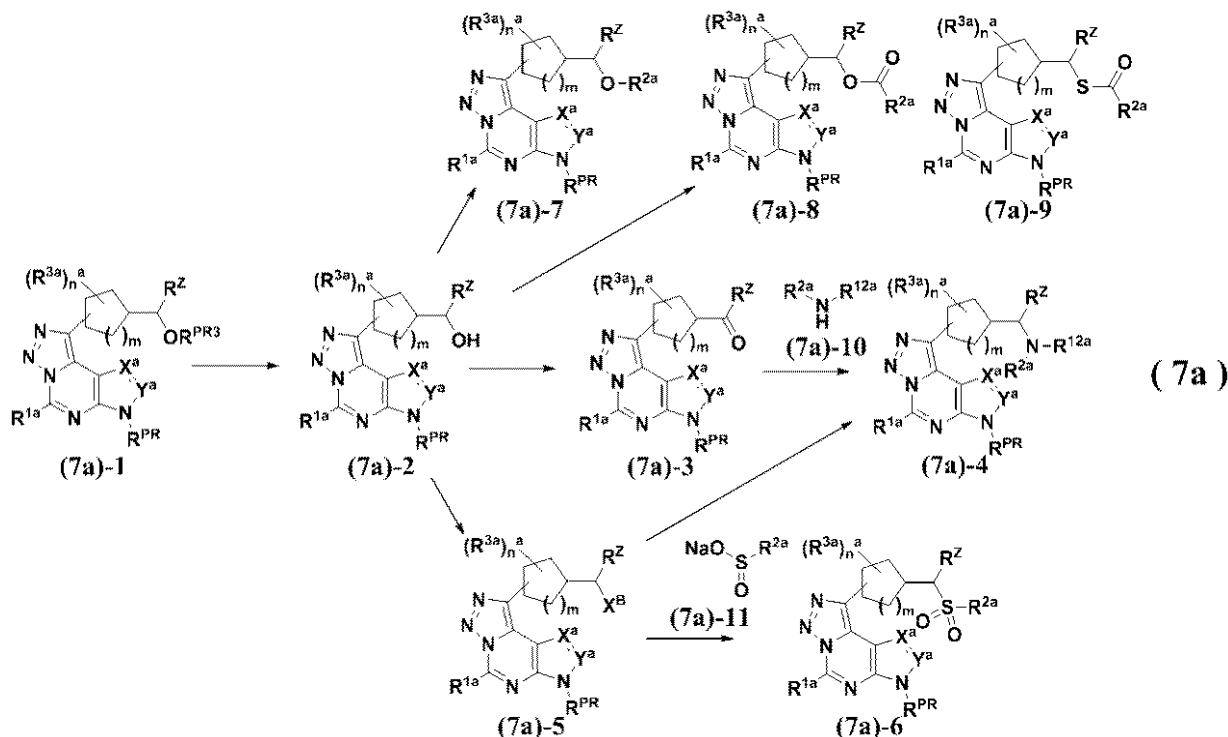
【0998】

式 (I^a) で示される化合物のうち、化合物 (7a) - 3、(7a) - 4、(7a) - 5、(7a) - 6、(7a) - 7、(7a) - 8 及び (7a) - 9 は、例えば以下のスキーム (7a) の製造法により製造することができる (スキーム中、 m は 0, 1, 2 又は 3 であり、 R^{PR} は水素原子又は Ts 基、TIPS 基若しくは SEM 基のような保護基であり、 $\text{R}^{\text{PR}3}$ はベンジル基又はアセチル基のような保護基であり、 R^{Z} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 X^{B} はハロゲン原子であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

40

【0999】

【化 2 4 7】



化合物(7a)-2は、化合物(1a)-3のうち化合物(7a)-1で示される化合物に対して、脱保護反応を行うことにより得ることができる。

【1000】

化合物(7a)-3は、化合物(7a)-2と当量若しくは過剰量の2-ヨードキシ安息香酸又はクロクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、-78℃から還流温度で合成することができる。

【1001】

化合物(7a)-4は、化合物(7a)-3と当量若しくは過剰量の化合物(7a)-10及び2-ピコリンボラン又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

30

【1002】

また、化合物(7a)-4は、化合物(7a)-5と当量若しくは過剰量の化合物(7a)-10を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、-78℃から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

【1003】

化合物(7a)-5は、化合物(7a)-2と当量若しくは過剰量のハロゲン化剤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℃から還流温度で合成することができる。ハロゲン化剤の例としては、N-ブロモスクシンイミド又は三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄等が挙げられ、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。

40

【1004】

化合物(7a)-6は、化合物(7a)-5と当量若しくは過剰量の化合物(7a)-11を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸若しくは塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

【1005】

化合物(7a)-7は、化合物(7a)-2と当量若しくは過剰量の $R^{2a}-R^L$ (R

50

L はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味し、 $R^{2a}-R^L$ は、例えば、アルキルハライド、メタンスルホン酸エステル又は酸ハライド等が挙げられる。) で表される求電子剤及び炭酸カリウム又は水酸化ナトリウム等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

【1006】

また、化合物(7a)-7は、化合物(7a)-2と当量若しくは過剰量の $R^{2a}-OH$ で表されるフェノール等の酸性アルコール及び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°C から還流温度で合成することができる。また、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。

10

【1007】

化合物(7a)-8及び(7a)-9は、化合物(7a)-2と当量若しくは過剰量の $R^{2a}C(=O)OH$ 又は $R^{2a}(C=O)SH$ 、及び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°C から還流温度で合成することができる。 $R^{2a}C(=O)OH$ の例としては酢酸等が挙げられ、 $R^{2a}(C=O)SH$ の例としてはチオ酢酸等が挙げられる。また、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。

20

【1008】

化合物(7a)-3、(7a)-4、(7a)-5、(7a)-6、(7a)-7、(7a)-8及び(7a)-9において、 R^{PR} が保護基の場合は、脱保護反応を行うことにより、 R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

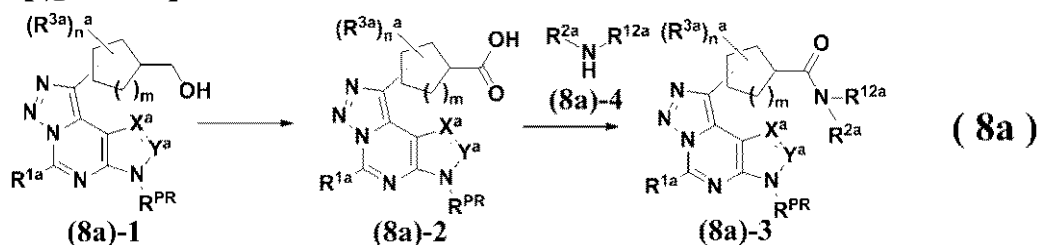
【1009】

式(I^a)で示される化合物のうち、化合物(8a)-2及び(8a)-3は、例えば以下のスキーム(8a)の製造法により製造することができる(スキーム中、 m は0, 1, 2又は3であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

30

【1010】

【化248】



【1011】

化合物(8a)-2は、化合物(7a)-2のうち化合物(8a)-1で示される化合物に対して、化合物(8a)-1と当量若しくは過剰量のジョーンズ試薬等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

40

【1012】

化合物(8a)-3は、化合物(8a)-2と当量若しくは過剰量の化合物(8a)-4及びN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は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等の縮合剤を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸若しくは塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

【1013】

化合物(8a)-2及び(8a)-3において、 R^{PR} が保護基の場合は、さらに脱保

50

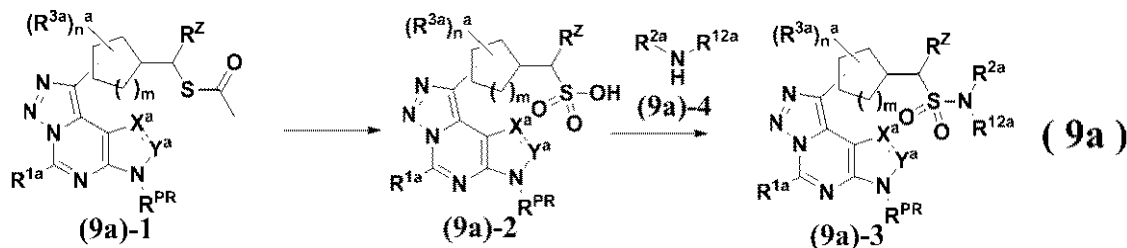
護反応を行うことにより R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【1014】

式 (I^a) で示される化合物のうち、化合物 (9a) - 2 及び (9a) - 3 は、例えば以下のスキーム (9a) の製造法により製造することができる (スキーム中、 m は 0, 1, 2 又は 3 であり、 R^{PR} は水素原子又は Ts 基、TIPS 基若しくは SEM 基のような保護基であり、 R^Z は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

【1015】

【化249】



【1016】

化合物 (9a) - 2 は、化合物 (7a) - 9 のうち化合物 (9a) - 1 で示される化合物に対して、化合物 (9a) - 1 と当量若しくは過剰量の過酸化水素水等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、モリブデン酸アンモニウム四水和物等の酸触媒の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

20

【1017】

化合物 (9a) - 3 は、化合物 (9a) - 2 と当量若しくは過剰量の塩化チオニル又はオキシ塩化リン等のハロゲン化剤及び化合物 (9a) - 4 を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、トリエチルアミン等の塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

【1018】

化合物 (9a) - 2 及び (9a) - 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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

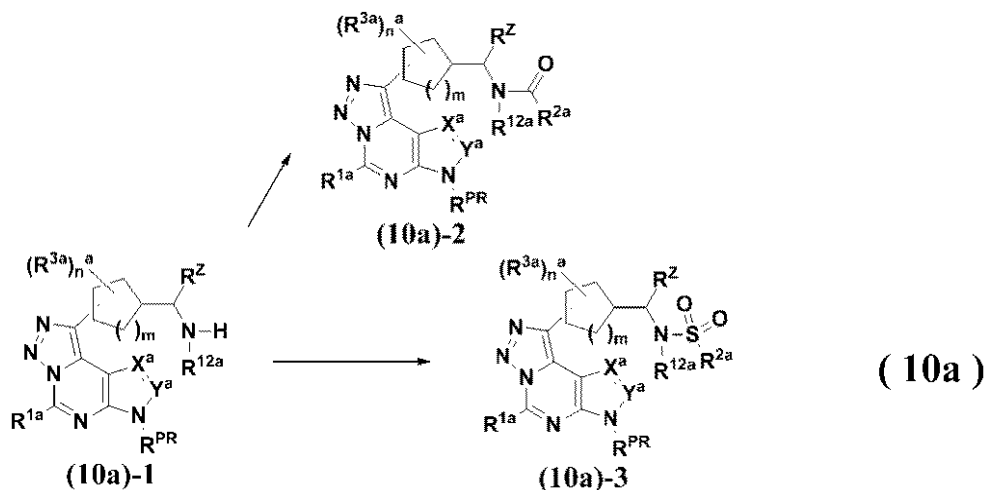
30

【1019】

式 (I^a) で示される化合物のうち、化合物 (10a) - 2 及び (10a) - 3 は、例えば以下のスキーム (10a) の製造法により製造することができる (スキーム中、 m は 0, 1, 2 又は 3 であり、 R^{PR} は水素原子又は Ts 基、TIPS 基若しくは SEM 基のような保護基であり、 R^Z は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

【1020】

【化 2 5 0】



10

【1 0 2 1】

化合物(10a)-2は、化合物(7a)-4のうち化合物(10a)-1で示される化合物に対して、化合物(10a)-1と当量若しくは過剰量の酸ハライドを用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

【1 0 2 2】

化合物(10a)-3は、化合物(7a)-4のうち化合物(10a)-1で示される化合物に対して、化合物(10a)-1と当量若しくは過剰量のスルホニルハライドを用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

20

【1 0 2 3】

化合物(10a)-2及び(10a)-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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

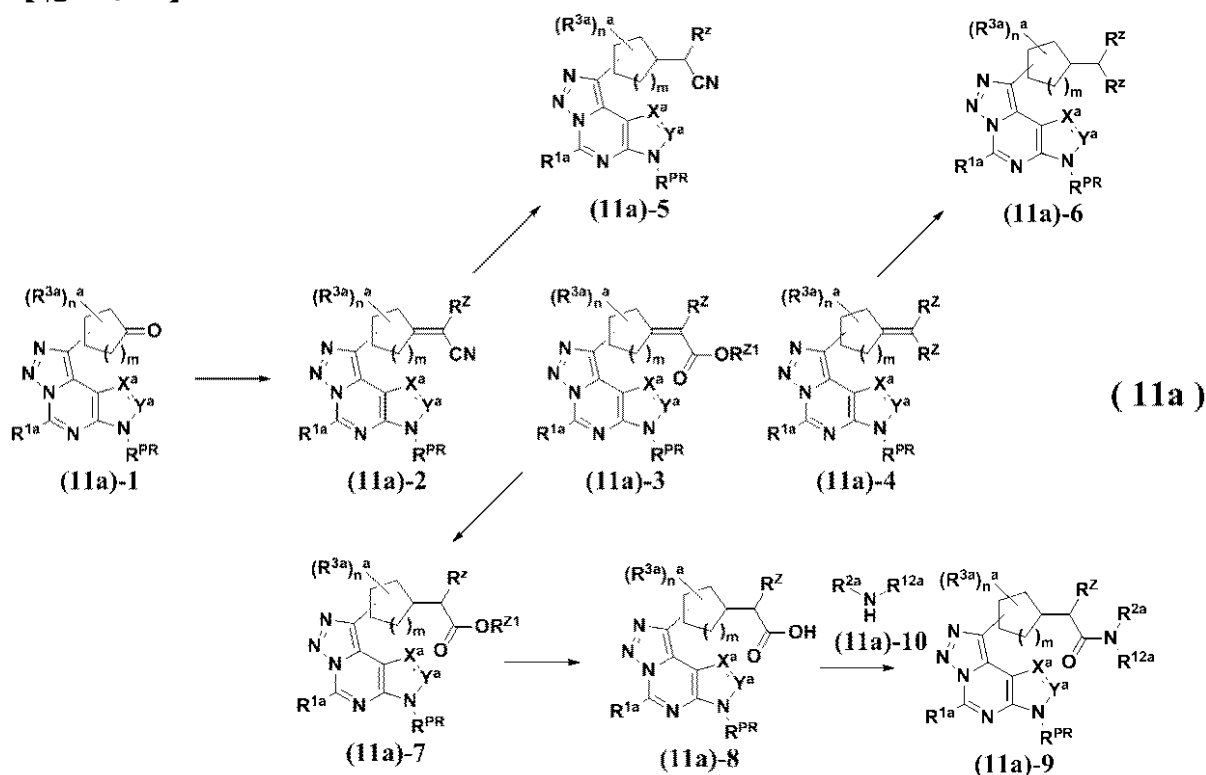
【1 0 2 4】

式(I^a)で示される化合物のうち、化合物(11a)-2、(11a)-3、(11a)-4、(11a)-5、(11a)-6、(11a)-7、(11a)-8及び(11a)-9は、例えば以下のスキーム(11a)の製造法により製造することができる(スキーム中、 m は0, 1, 2又は3であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、 R^{Z} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 $\text{R}^{\text{Z}1}$ は C_{1-6} アルキル基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)

30

【1 0 2 5】

【化 2 5 1】



10

20

化合物(11a)-2、(11a)-3及び(11a)-4は、化合物(11a)-1で示される化合物に対して、化合物(11a)-1と当量若しくは過剰量のホーナー・ワズワース・エモンズ試薬等のリンイリド及び水素化ナトリウム等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

【1026】

化合物(11a)-5、(11a)-6又は(11a)-7は、それぞれ化合物(11a)-2、(11a)-4又は(11a)-3に対して、化合物(11a)-2、(11a)-4又は(11a)-3と当量若しくは過剰量のパラジウム-炭素等の金属触媒を用い、水素雰囲気下、適切な溶媒中、 -78°C から還流温度で合成することができる。

30

【1027】

化合物(11a)-8は、化合物(11a)-7に対して、脱保護反応を行うことにより得ることができる。

【1028】

化合物(11a)-9は、化合物(11a)-8と当量若しくは過剰量の化合物(11a)-10及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は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等の縮合剤を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸若しくは塩基の存在下に反応を行うことが有効な場合がある。

40

【1029】

化合物(11a)-2、(11a)-3、(11a)-4、(11a)-5、(11a)-6、(11a)-7、(11a)-8及び(11a)-9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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【1030】

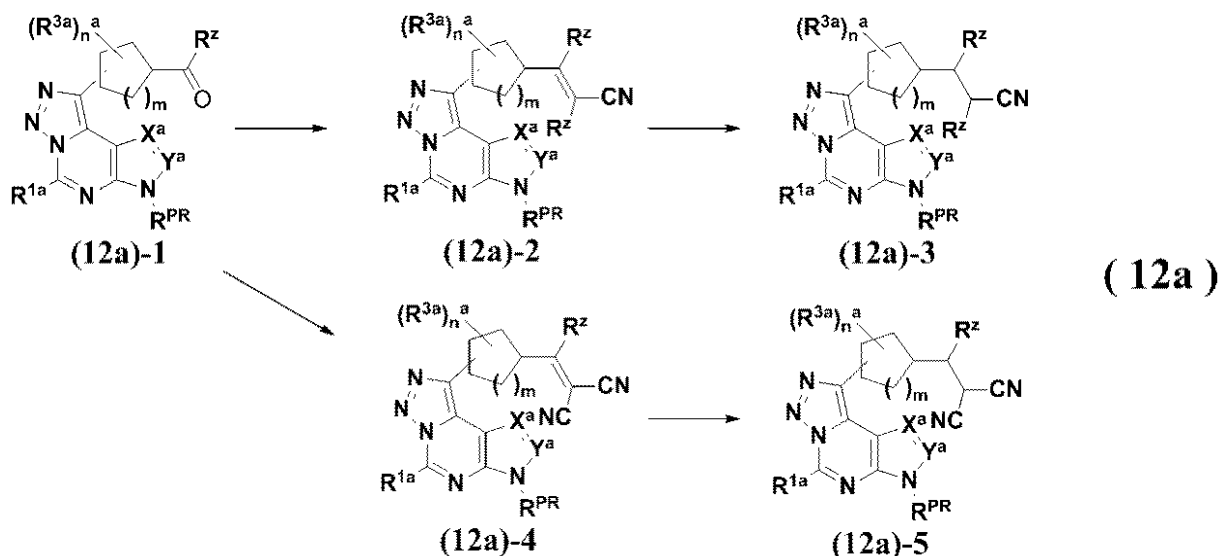
式(I^a)で示される化合物のうち、化合物(12a)-2、(12a)-3、(12a)-4及び(12a)-5は、例えば以下のスキーム(12a)の製造法により製造することができる(スキーム中、mは0, 1, 2又は3であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、 R^{Z} は水素原子又は C_{1-6} ア

50

ルキル基であり、その他の記号は前記定義に同じである。) 。

【 1 0 3 1 】

【 化 2 5 2 】



10

化合物 (1 2 a) - 2 は、化合物 (7 a) - 3 のうち化合物 (1 2 a) - 1 で示される化合物に対して、化合物 (1 2 a) - 1 と当量若しくは過剰量のホーナー・ワズワース・エモンズ試薬等のリンイリド及び水素化ナトリウム等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

20

【 1 0 3 2 】

化合物 (1 2 a) - 3 は、化合物 (1 2 a) - 2 に対して、化合物 (1 2 a) - 2 と当量若しくは過剰量のパラジウム-炭素等の金属触媒を用いて、水素雰囲気下、適切な溶媒中、 -78°C から還流温度で合成することができる。

【 1 0 3 3 】

化合物 (1 2 a) - 4 は、化合物 (1 2 a) - 1 で示される化合物に対して、化合物 (1 2 a) - 1 と当量若しくは過剰量のマロノニトリル及びピペリジン等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。

30

【 1 0 3 4 】

化合物 (1 2 a) - 5 は、化合物 (1 2 a) - 4 に対して、化合物 (1 2 a) - 4 と当量若しくは過剰量のパラジウム-炭素等の金属触媒を用いて、水素雰囲気下、適切な溶媒中、 -78°C から還流温度で合成することができる。

【 1 0 3 5 】

化合物 (1 2 a) - 2 、 (1 2 a) - 3 、 (1 2 a) - 4 及び (1 2 a) - 5 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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【 1 0 3 6 】

次に、式 (I ^b) で示される 3 環性ピリジン化合物の製造方法を説明する。

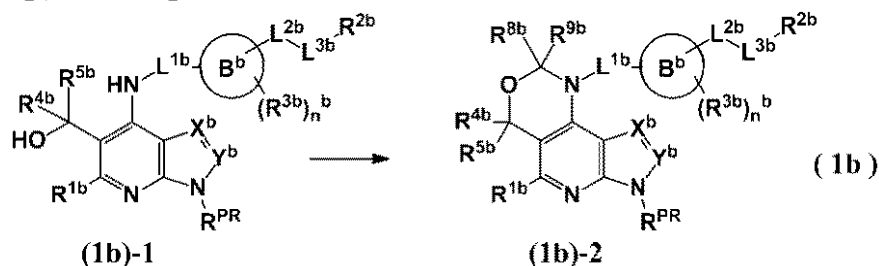
40

【 1 0 3 7 】

式 (I ^b) で示される 3 環性ピリジン化合物のうち化合物 (1 b) - 2 は、例えば以下のスキーム (1 b) の製造法により製造することができる (スキーム中、 R^{PR} は水素原子又は Ts 基、TIPS 基若しくは SEM 基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。) 。

【 1 0 3 8 】

【化 2 5 3】



【1 0 3 9】

化合物 (1b) - 2 は、化合物 (1b) - 1 を環化反応に付すことにより得ることができる。

10

【1 0 4 0】

化合物 (1b) - 2 は化合物 (1b) - 1 と当量若しくは過剰量の $R^{8b}C(=O)R^{9b}$ 又は $R^{8b}C(OR^Q)_2R^{9b}$ 等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる (R^Q は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。)。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸若しくは *p*-トルエンスルホン酸等の酸触媒を用いて反応を行うことが有効な場合がある。

【1 0 4 1】

化合物 (1b) - 2 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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

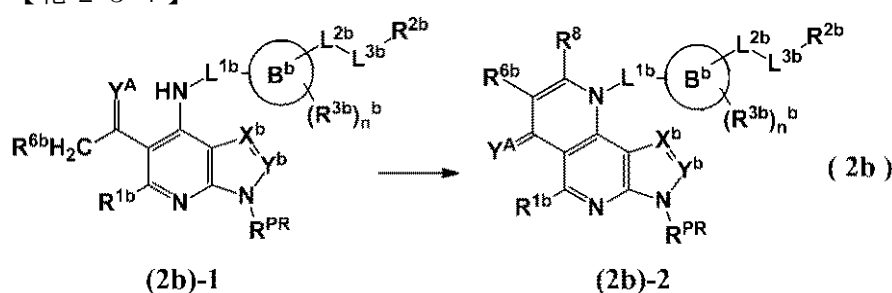
20

【1 0 4 2】

式 (I^b) で示される化合物のうち、化合物 (2b) - 2 及び化合物 (3b) - 2 は、例えば以下のスキーム (2b) 及びスキーム (3b) の製造法により製造することができる (スキーム中、 Y^A は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{PR} は水素原子又は Ts 基、TIPS 基若しくは SEM 基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

【1 0 4 3】

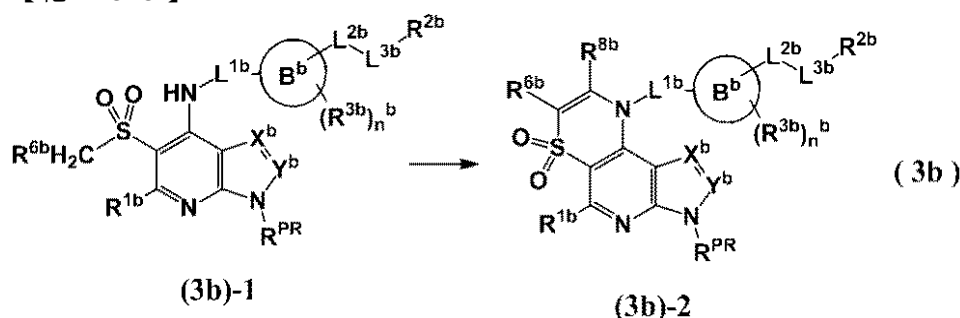
【化 2 5 4】



30

【1 0 4 4】

【化 2 5 5】



40

【1 0 4 5】

化合物 (2b) - 2 は、化合物 (2b) - 1 を環化反応に付すことにより得ることがで

50

ダイマー、ホスゲントリマー、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジメチル、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、二硫化炭素等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本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る。

【1055】

化合物(4b)-3は、 R^{5b} 及び R^{10b} が水素原子である化合物(4b)-2とパラジウム-炭素又は二酸化マンガン等の触媒を用い、適切な溶媒中で室温から還流温度で行うことができる。

【1056】

また、 Y^A が酸素原子である化合物(4b)-2又は化合物(4b)-3と当量若しくは過剰量の五硫化二リン或いはローソン試薬等のチオカルボニル化試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で Y^A が硫黄原子である化合物(4b)-2若しくは化合物(4b)-3を得ることができる。

【1057】

化合物(4b)-2及び化合物(4b)-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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【1058】

化合物(4b)-4は、 R^{10b} が水素原子である化合物(4b)-1を環化反応に付すことにより得ることができる。

【1059】

化合物(4b)-4は化合物(4b)-1と当量若しくは過剰量の $R^{8b}\text{CHO}$ 、 $R^{8b}\text{CO}_2R^Q$ 、 $R^{8b}\text{C}(\text{OR}^Q)_3$ 、 $R^{8b}\text{CONR}^Q_2$ 又は $R^{8b}\text{C}(\text{OR}^Q)_2\text{NR}^Q_2$ 等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる(R^Q は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。)。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、酸若しくは塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【1060】

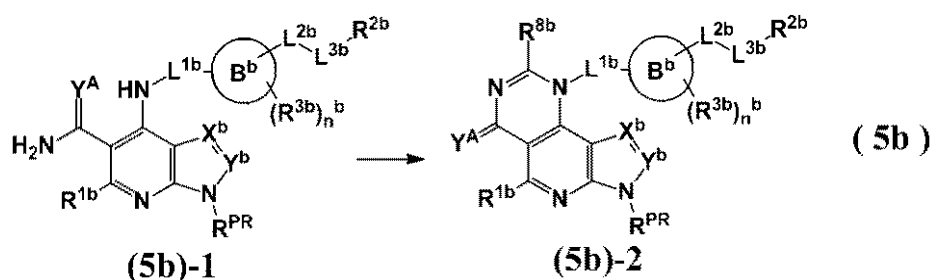
化合物(4b)-4において、 R^{PR} が保護基の場合は、さらに脱保護反応を行うことにより R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【1061】

式(I^b)で示される化合物のうち、化合物(5b)-2は、例えば以下のスキーム(5b)の製造法により製造することができる(スキーム中、 Y^A は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。))。

【1062】

【化257】



【1063】

化合物(5b)-2は、化合物(5b)-1を環化反応に付すことにより得ることができる。

【1064】

化合物(5b)-2は化合物(5b)-1と当量若しくは過剰量の $R^{8b}\text{CHO}$ 、 $R^{8b}\text{CO}_2R^Q$ 、 $R^{8b}\text{C}(\text{OR}^Q)_3$ 、 $R^{8b}\text{CONR}^Q_2$ 又は $R^{8b}\text{C}(\text{OR}^Q)_2\text{NR}^Q_2$

R^{Q_2} 等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる（ R^Q は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。）。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、酸若しくは塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【1065】

また、 Y^A が酸素原子である化合物（5b）-2と当量若しくは過剰量の五硫化二リン、ローソン試薬等のチオカルボニル化試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 $-78^{\circ}C$ から還流温度で Y^A が硫黄原子である化合物を得ることができる。

【1066】

化合物（5b）-2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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

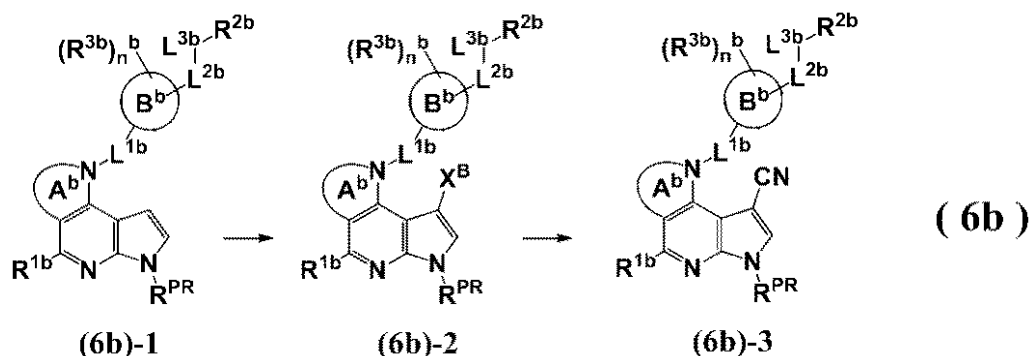
10

【1067】

式（I^b）で示される化合物のうち、化合物（6b）-2及び化合物（6b）-3は、例えば以下のスキーム（6b）の製造法により製造することができる（スキーム中、 X^B は臭素原子又はヨウ素原子であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。）。

【1068】

【化258】



20

【1069】

化合物（6b）-3は、化合物（6b）-1を臭素化又はヨウ素化して化合物（6b）-2に変換後、シアノ化反応を行うことにより得ることができる。

30

【1070】

化合物（6b）-2は、化合物（6b）-1と当量若しくは過剰量の臭素、ヨウ素、N-ブロモスクシンイミド又はN-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 $-78^{\circ}C$ から還流温度で合成することができる。

【1071】

化合物（6b）-3は、化合物（6b）-2と当量若しくは過剰量のシアン化銅又はシアン化亜鉛等の金属シアン化物を用い、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）又はビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド等のパラジウム触媒存在下、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

40

【1072】

化合物（6b）-2及び化合物（6b）-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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【1073】

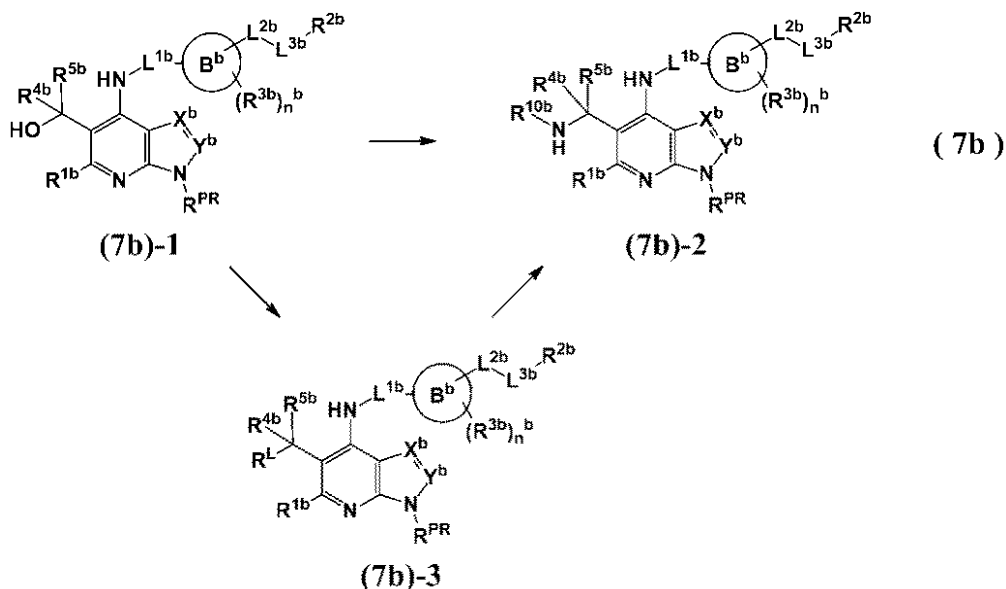
（原料合成1b）

化合物（7b）-2は、例えば、以下のスキーム（7b）の製造法により製造することができる。（スキーム中、 R^L は、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基のような脱離基であり、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。）

50

【1074】

【化259】



10

【1075】

化合物(7b)-2は、化合物(7b)-1との $R^{10b}R^{PR1}NH$ を用いた光延反応とそれに続く脱保護反応を行うことにより得ることができる(R^{PR1} はメタンスルホニル基又はp-トルエンスルホニル基等の光延反応に適した保護基を示す。)

20

【1076】

化合物(7b)-1と当量若しくは過剰量の $R^{10b}R^{PR1}NH$ 、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、 $-78^{\circ}C$ から還流温度で反応を行い、続く脱保護反応により、化合物(7b)-2を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。また、 $R^{10b}R^{PR1}NH$ の代わりにフタルイミドを用いて、同様の反応を行い、続く脱保護により、 R^{10b} が水素原子である化合物(7b)-2を得ることができる。

30

【1077】

また、化合物(7b)-2は、化合物(7b)-1を脱離基 R^L を持つ化合物(7b)-3に変換した後に、 $R^{10b}NH_2$ を用いた置換反応により合成することができる。

【1078】

化合物(7b)-3は、化合物(7b)-1と当量若しくは過剰量のオキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 $-78^{\circ}C$ から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【1079】

化合物(7b)-2は、化合物(7b)-3と当量若しくは過剰量の $R^{10b}-NH_2$ を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 $-78^{\circ}C$ から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

40

【1080】

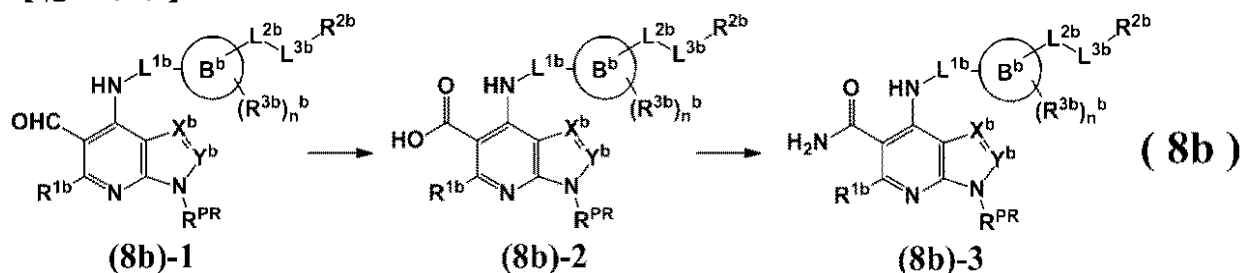
(原料合成2b)

化合物(8b)-3は、例えば、以下のスキーム(8b)の製造法により製造することができる(スキーム中、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)

【1081】

50

【化 2 6 0】



【1 0 8 2】

10

化合物 (8b) - 3 は、化合物 (8b) - 1 を酸化して化合物 (8b) - 2 に変換後、縮合反応を行うことにより得ることができる。

【1 0 8 3】

化合物 (8b) - 2 は、化合物 (8b) - 1 と当量若しくは過剰量の過マンガン酸カリウム又は亜塩素酸ナトリウム等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

【1 0 8 4】

化合物 (8b) - 3 は、化合物 (8b) - 2 を当量若しくは過剰量のアンモニア・メタノール又はその等価体及び N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド又は 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等の縮合剤を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0 °C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、N - ヒドロキシベンズトリアゾール等の触媒存在下で反応を行うことが有効な場合があり、また、塩基の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

20

【1 0 8 5】

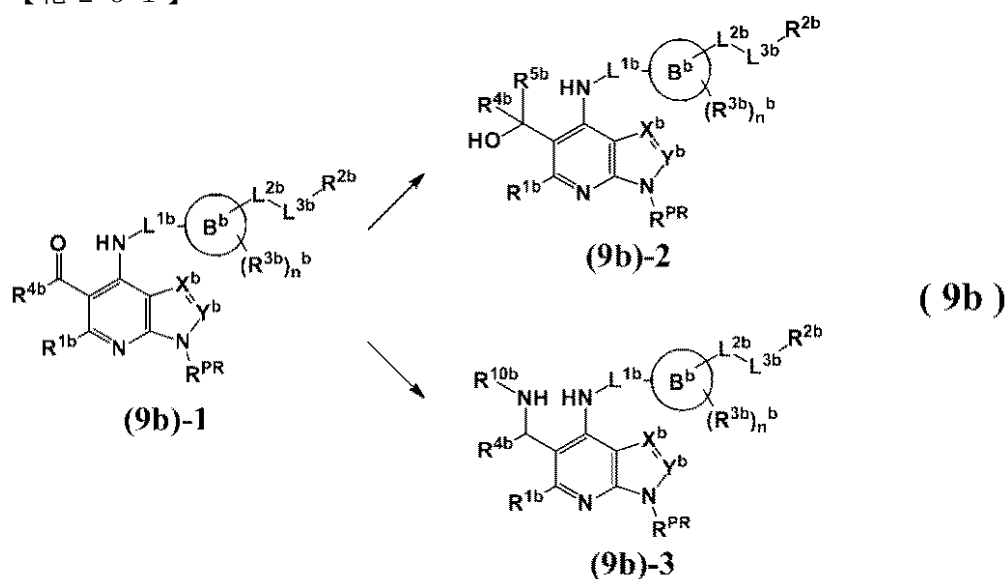
(原料合成 3 b)

化合物 (9b) - 2 及び化合物 (9b) - 3 は、例えば、以下のスキーム (9b) の製造法により製造することができる (スキーム中、R^{PR} は水素原子又は T s 基、T I P S 基若しくは S E M 基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。) 。

【1 0 8 6】

【化 2 6 1】

30



40

【1 0 8 7】

化合物 (9b) - 2 は、化合物 (9b) - 1 を付加反応に付することにより得ることができる。

【1 0 8 8】

化合物 (9b) - 2 は、化合物 (9b) - 1 と当量若しくは過剰量の付加反応試薬を用

50

い、反応に不活性な溶媒中、 -78°C から還流温度で合成することができる。付加反応試薬の例としては、水素化ホウ素ナトリウム若しくはジイソブチルアルミニウムヒドライド等のヒドライド還元剤、又はメチルリチウム若しくはフェニルマグネシウムブロミド等の有機金属試薬が挙げられる。

【1089】

化合物(9b)-3は、化合物(9b)-1のイミン形成を経由した還元的N-アルキル化反応を行うことで合成することができる。

【1090】

化合物(9b)-3は、化合物(9b)-1と当量若しくは過剰量の $\text{R}^{10b}\text{NH}_2$ 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等のヒドライド還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、酸の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。また、 $\text{R}^{10b}\text{NH}_2$ の代わりにヒドロキシルアミン又はその等価体を用い、還元剤として水素化リチウムアルミニウム、亜鉛又は水素雰囲気下でのパラジウム-炭素を用いることで、 R^{10b} が水素原子である化合物を合成することもできる。

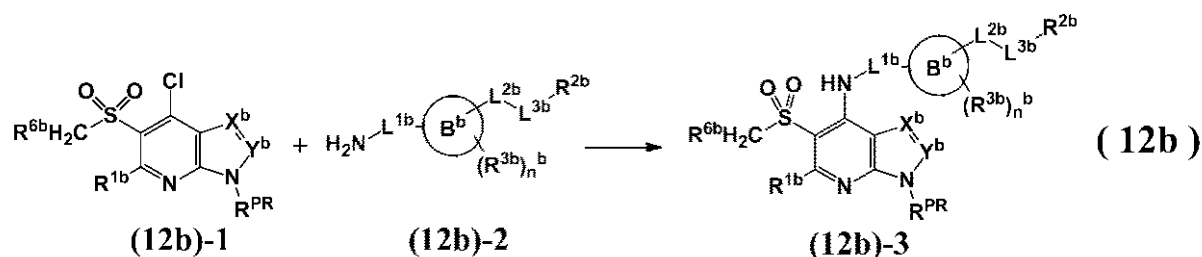
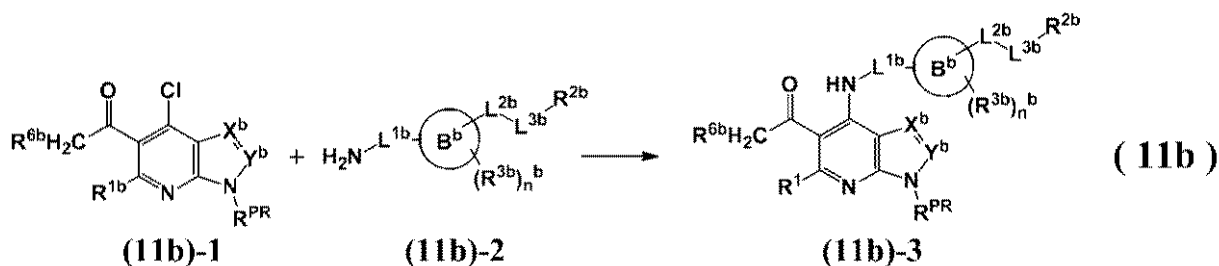
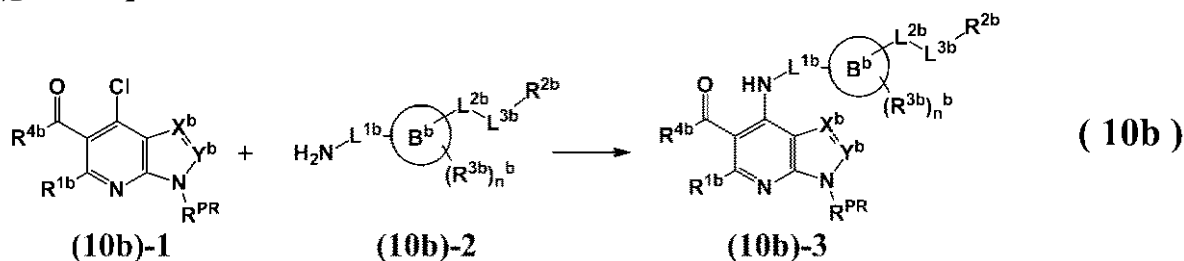
【1091】

(原料合成4b)

化合物(10b)-3、化合物(11b)-3及び化合物(12b)-3は、例えば以下のスキーム(10b)、(11b)及び(12b)の製造法により製造することができる(スキーム中、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。)。

【1092】

【化262】



【1093】

化合物(10b)-3は、化合物(10b)-1と当量若しくは過剰量のアミン誘導体(10b)-2を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本置換反応においては、マイクロウェーブの照射下で反応を行うことが好適で

あり、また、塩基の存在下で反応を行うことが好ましい場合がある。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, 2004, 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（ジベンジリデンアセトン）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ノ）-9,9-ジメチルキサントフェン（Xantphos）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-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ノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（XPhos）等を適宜組み合わせることで用いることができる。

10

【1094】

化合物（11b）-3及び化合物（12b）-3は、前述の化合物（10b）-3と同様に化合物（11b）-1とアミン誘導体（11b）-2及び（12b）-1とアミン誘導体（12b）-2を用いて合成することができる。

【1095】

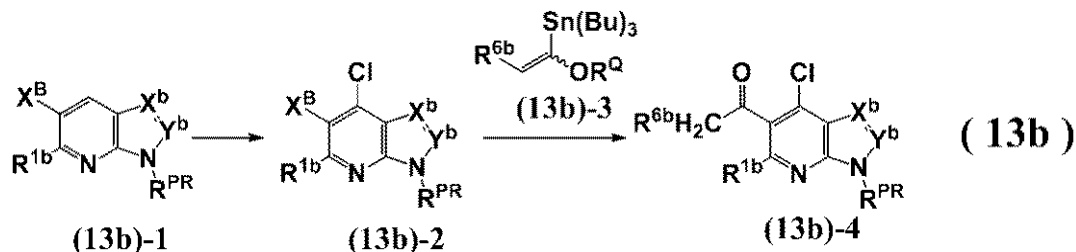
（原料合成5b）

化合物（13b）-4は、例えば以下のスキーム（13b）の製造法により製造することができる（スキーム中、R^{PR}は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、R^Qは水素原子又はC₁₋₆アルキル基であり、その他の記号は前記定義に同じである。）。

20

【1096】

【化263】



30

【1097】

化合物（13b）-4は、化合物（13b）-2及び化合物（13b）-3のスティレ反応（例えば、ブリテン オブ ザ ケミカルソサイアティ オブ ジャパン、第60巻、767-768ページ、1987年（Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, 60, pp. 767-768）など参照）により得ることができる。

【1098】

化合物（13b）-4は、化合物（13b）-2と当量若しくは過剰量の（13b）-3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、室温から還流温度で合成することができる。本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る。

40

【1099】

化合物（13b）-2は、化合物（13b）-1を酸化してN-オキシド誘導体に変換した後、塩素化剤との反応により合成することができる。

【1100】

化合物（13b）-2は、化合物（13b）-1と当量若しくは過剰量のm-クロロ過安息香酸、過酢酸又は過酸化水素水等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0℃から還流温度でN-オキシド誘導体を得た後、N-オキシド誘導体と当量若しくは過剰

50

量のオキシ塩化リン又はメタンスルホン酸クロリド等の塩素化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

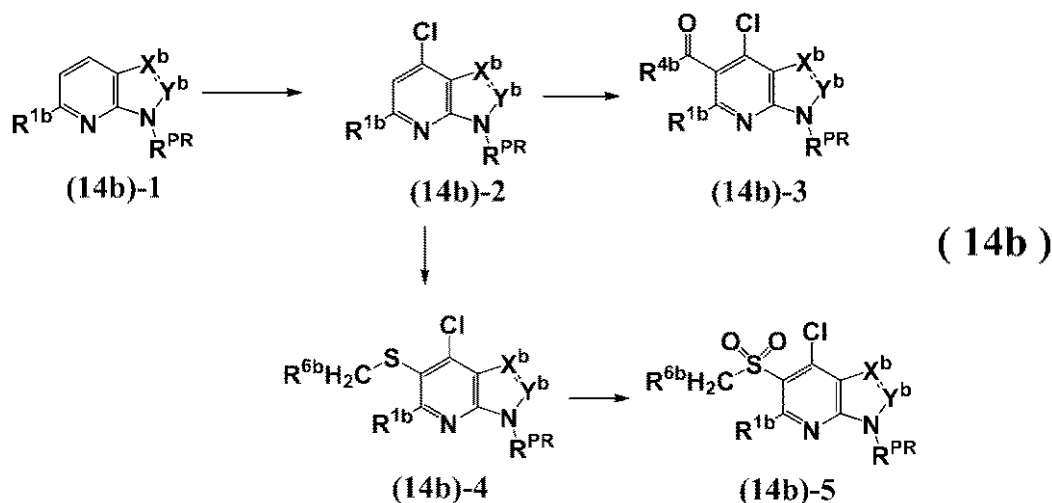
【1101】

(原料合成6b)

化合物(14b)-3及び化合物(14b)-5は、例えば以下のスキーム(14b)の製造法により製造することができる(スキーム中、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである)。

【1102】

【化264】



【1103】

化合物(14b)-3及び化合物(14b)-4は、化合物(14b)-2より生成されるアニオン種のカップリング反応により得ることができる。

【1104】

化合物(14b)-3は、化合物(14b)-2と当量若しくは過剰量のn-ブチルリチウム又はs-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から室温下でリチオ化反応を行い、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド、 $R^{4b}\text{CO}_2R^Q$ 、 $R^{4b}\text{CONR}^Q_2$ 又は $R^{4b}\text{C(O)N(OR}^Q)R^Q$ 等の求電子試薬を用いることにより得ることができる(R^Q は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)。

【1105】

化合物(14b)-4は、化合物(14b)-2と当量若しくは過剰量のn-ブチルリチウム又はs-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から室温下でリチオ化反応を行い、次いで、 $(R^{6b}\text{CH}_2\text{S})_2$ 等の求電子試薬を用いることにより得ることができる。

【1106】

化合物(14b)-5は、化合物(14b)-4と当量若しくは過剰量のm-クロロ過安息香酸、過酢酸又は過酸化水素水等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができる。

【1107】

化合物(14b)-2は、化合物(14b)-1と当量若しくは過剰量のm-クロロ過安息香酸、過酢酸又は過酸化水素水等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度でN-オキシド誘導体を得た後、N-オキシド誘導体と当量若しくは過剰量のオキシ塩化リン又はメタンスルホン酸クロリド等の塩素化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

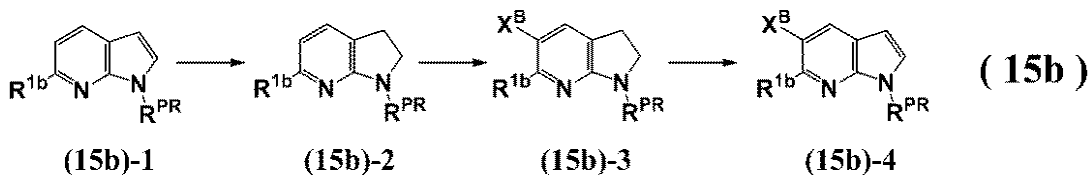
【1108】

(原料合成 7 b)

化合物 (15b) - 4 は、例えば以下のスキーム (15b) の製造法により製造することができる (R^{PR} は水素原子又は Ts 基、TIPS 基若しくは SEM 基のような保護基である。)。

【1109】

【化265】



10

【1110】

化合物 (15b) - 4 は、化合物 (15b) - 2 の臭素化反応又はヨウ素化反応に続いて化合物 (15b) - 3 の脱水素反応により得ることができる。

【1111】

化合物 (15b) - 4 は、化合物 (15b) - 3 及びパラジウム-炭素又は二酸化マンガン等の触媒を用いて、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

【1112】

化合物 (15b) - 3 は、化合物 (15b) - 2 と当量若しくは過剰量の臭素、N-ブロモスクシンイミド、ヨウ素又はN-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、0℃から還流温度で合成することができる。

20

【1113】

化合物 (15b) - 2 は、化合物 (15b) - 1 とパラジウム-炭素触媒存在下、水素雰囲気下で、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

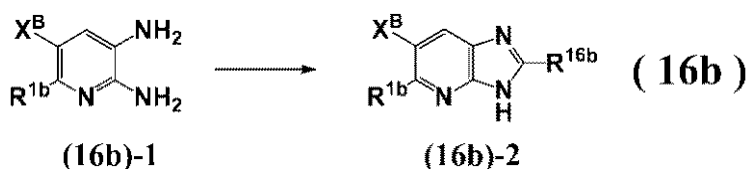
【1114】

(原料合成 8 b)

化合物 (16b) - 2 は、例えば、以下のスキーム (16b) の製造法により製造することができる。

【1115】

【化266】



30

【1116】

化合物 (16b) - 2 は、化合物 (16b) - 1 と当量若しくは過剰量の $R^{16b}CO_2R^Q$ 又は $R^{16b}C(OR^Q)_3$ 等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる (R^Q は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。)。

40

【1117】

7-アザインドール又は1-デアザプリンの以下に示す一般的合成法を参考にすることができる。

【1118】

7-アザインドール化合物の一般合成法としては以下の合成方法が知られている。

【1119】

カレント オーガニック ケミストリー、第5巻、471-506ページ、2001年 (Current Organic Chemistry, 2001, 5, pp. 471-506)。

【1120】

50

1-デアザプリン化合物の一般合成法としては以下の合成方法が知られている。

【1121】

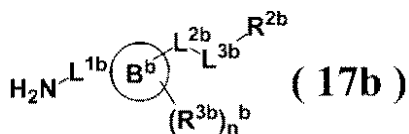
新編 ヘテロ環化合物 応用編（講談社 2004年）233～251ページ。

【1122】

（原料合成9b）

【1123】

【化267】



(17b)-1

【1124】

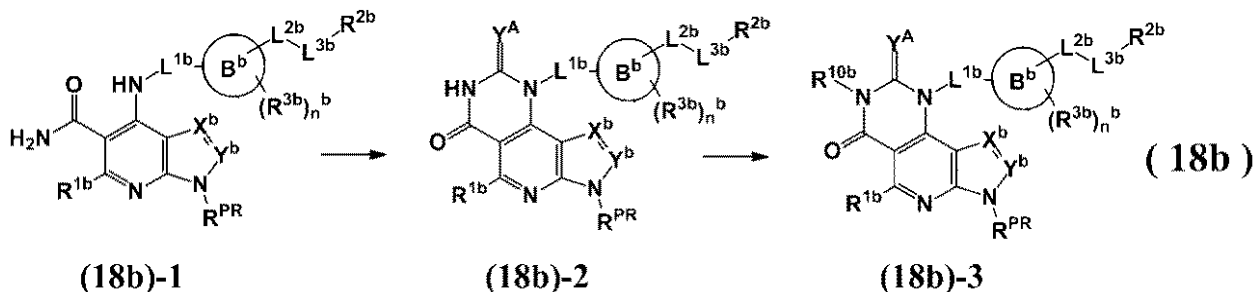
（17b）-1で表されるアミン化合物は、対応するニトリル化合物、酸アミド化合物、オキシム化合物、ハロゲン化合物、ケトン化合物、アルデヒド化合物、アルコール化合物、ホウ素化合物、エポキシド化合物、酸イミド化合物、カルバメート化合物等から合成することができる。（例えば、第4版実験化学講座20 有機合成I I，日本化学会編，1992年，丸善株式会社；バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー，13，4022，2005年，クラモチら（Bioorganic & Medicinal Chemistry，13，4022，2005，Kuramochi T. et al.）；ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 50，149，2007年（Journal of Medicinal Chemistry，50，149，2007）；ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 46，4296，1981年（Journal of Organic Chemistry，46，4296，1981）；ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 44，2081，1979年（Journal of Organic Chemistry，44，2081，1979）；アクタ ケミカ スカンジナビカ 19，1741，1965年（Acta Chemica Scandinavica，19，1741，1965）；オーガニック レターズ 5，4497，2003年（Organic Letters，5，4497，2003）を参照。）

【1125】

式（I^b）で示される化合物のうち、化合物（18b）-2及び（18b）-3は、例えば、以下のスキーム（18b）の製造法により製造することができる（スキーム中、R^PRは水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、その他の記号は前記定義に同じである。）。

【1126】

【化268】



(18b)-1

(18b)-2

(18b)-3

【1127】

化合物（18b）-3は、化合物（18b）-1の環化反応に続いて、化合物（18b）-2の置換反応により得ることができる。

【1128】

化合物（18b）-2は化合物（18b）-1と当量若しくは過剰量のホスゲン、ホスゲンダイマー、ホスゲントリマー、1，1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジメチル、1，1'-チオカルボニルジイミダゾール又は二硫化炭素等を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本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。

【1129】

化合物(18b)-3は、化合物(18b)-2と当量若しくは過剰量の $R^{10b}-R^L$ (R^L は、塩素原子、メタンス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意味し、 $R^{10b}-R^L$ は、例えば、アルキルハライド、アルキルメシラート又はアリールハライド等の求電子剤を意味する。)で表される求電子剤を用い、トリエチルアミン等の塩基の存在下で、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、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。また、化合物(18b)-3は、化合物(18b)-2と当量若しくは過剰量の1級又は2級アルコール、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°C から還流温度で反応を行い、化合物(18b)-3を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。

10

【1130】

Y^A が酸素原子である化合物(18b)-2又は化合物(18b)-3と当量若しくは過剰量の五硫化二リン又はローソン試薬等のチオカルボニル化試薬を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で Y^A が硫黄原子である化合物(18b)-2若しくは化合物(18b)-3を得ることができる。

20

【1131】

化合物(18b)-2及び化合物(18b)-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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

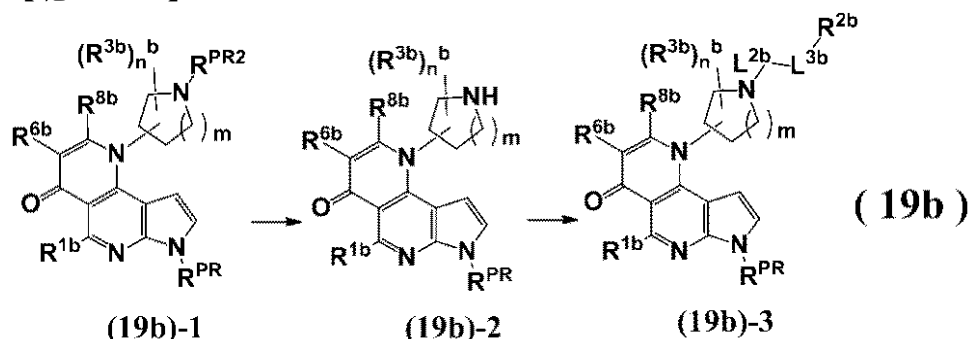
【1132】

式(I^b)で示される化合物のうち、化合物(19b)-2及び(19b)-3は、例えば、以下のスキーム(19b)の製造法により製造することができる(スキーム中、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、 R^{PR2} はベンジル基又はベンジロキシカルボニル基のようなベンジル系の保護基であり、mは0~3であり、その他の記号は前記定義に同じである。))。

30

【1133】

【化269】



40

【1134】

化合物(19b)-3は、化合物(2b)-2のうち化合物(19b)-1で示される化合物の R^{PR2} の脱保護反応に続いて、化合物(19b)-2の置換反応により得ることができる。

【1135】

化合物(19b)-2は、 R^{PR2} がベンジル系保護基である化合物(19b)-1と触媒量のパラジウム-炭素を用い、水素雰囲気下、適切な溶媒中、室温から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【1136】

50

化合物(19b)-3は、化合物(19b)-2と当量若しくは過剰量の求電子剤である $R^{2b}L^{3b}L^{2b}-R^L$ (R^L はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味し、 $R^{2b}L^{3b}L^{2b}-R^L$ は、例えば、アルキルハライド、酸クロリド、スルホニルクロリド、クロロギ酸エステル、イソシアネート又はイソチオシアネート等が挙げられる。)で表される求電子剤及びトリエチルアミン等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。また、化合物(19b)-3は、化合物(19b)-2と当量若しくは過剰量のアルデヒド又はケトンを用い、シアノ水素化ホウ素ナトリウム又は2-ピコリンボラン等のヒドリド還元剤存在下で、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、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り、または、酸の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

10

【1137】

R^{PR} が保護基である化合物(19b)-3は、脱保護反応を行うことにより、 R^{PR} が水素原子である化合物とすることができる。

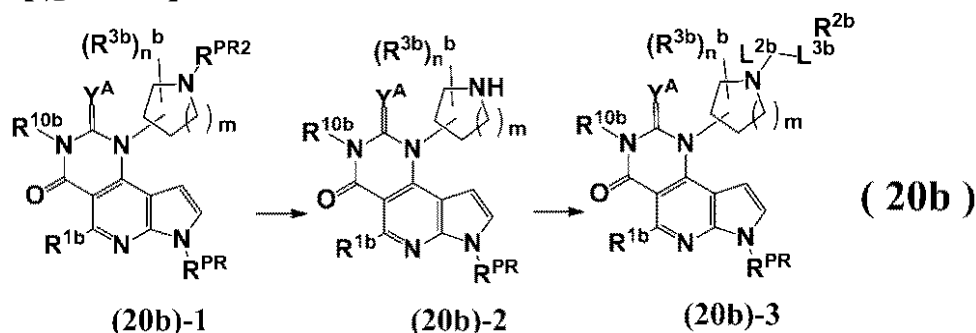
【1138】

式(I^b)で示される化合物のうち、化合物(20b)-2及び(20b)-3は、例えば以下のスキーム(20b)の製造法により製造することができる(スキーム中、 R^{PR} は水素原子又はTs基、TIPS基若しくはSEM基のような保護基であり、 R^{PR2} はベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基のようなベンジル系保護基であり、mは0, 1, 2又は3であり、その他の記号は前記定義に同じである。)

20

【1139】

【化270】



30

【1140】

化合物(20b)-3は、化合物(18b)-3のうちの化合物(20b)-1で示される化合物の R^{PR2} の脱保護反応に続いて、化合物(20b)-2の置換反応により得ることができる。

【1141】

化合物(20b)-2は、 R^{PR2} がベンジル系保護基である化合物(20b)-1と触媒量のパラジウム-炭素を用い、水素雰囲気下、適切な溶媒中、室温から還流温度で合成することができる。本反応を円滑に進行させる上で、酸の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

40

【1142】

化合物(20b)-3は、化合物(20b)-2と当量若しくは過剰量の $R^{2b}L^{3b}L^{2b}-R^L$ (R^L はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味し、 $R^{2b}L^{3b}L^{2b}-R^L$ は、例えば、アルキルハライド、酸クロリド、スルホニルクロリド、クロロギ酸エステル、イソシアネート又はイソチオシアネート等の求電子剤が挙げられる。)で表される求電子剤及びトリエチルアミン等の塩基を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 -78°C から還流温度で合成することができる。また、化合物(20b)-3は、化合物(20b)-2と当量若しくは過剰量のアルデヒド又はケトンを用い、シアノ水素化ホウ素ナトリウム又は2-ピコリンボラン等の還元剤存在下で、適切な溶媒中、又は無溶媒下、 0°C から還流温度で合成することができ

50

る。本反応を円滑に進行させる上で、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り、また、酸の存在下で反応を行うことが有効な場合がある。

【1143】

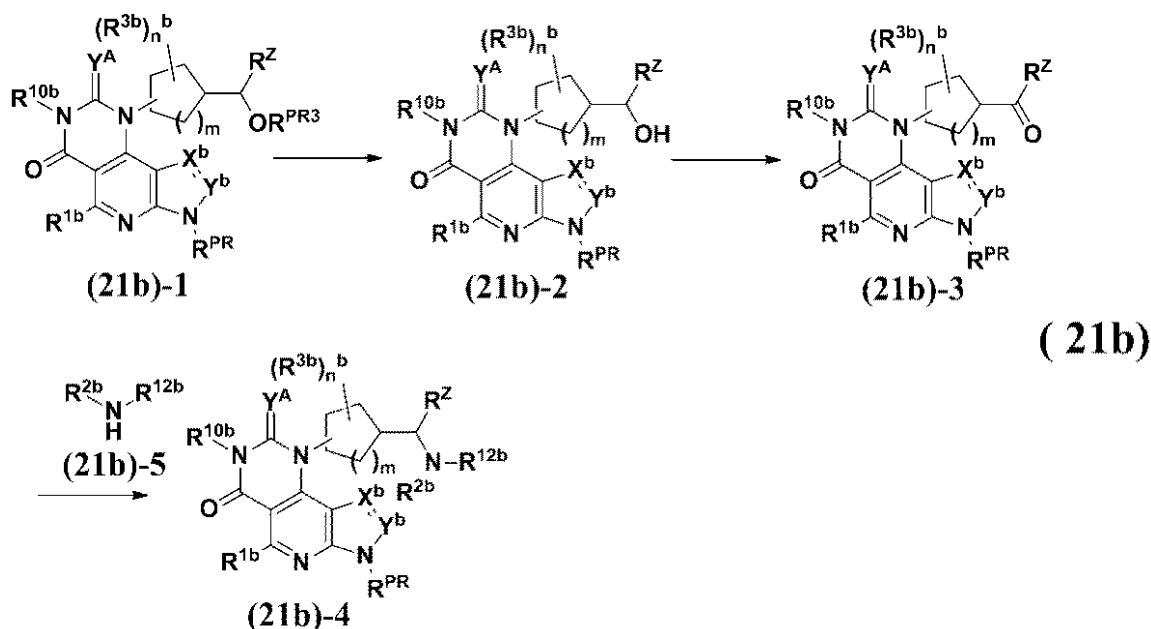
R^{PR} が保護基の化合物 (20b) - 3 は、脱保護反応を行うことにより、 R^{PR} が水素原子である化合物とすることができる。

【1144】

式 (I^b) で示される化合物のうち、化合物 (21b) - 2、(21b) - 3 及び (21b) - 4 は、例えば、以下のスキーム (21b) の製造法により製造することができる (スキーム中、 R^{PR} は水素原子又は T s 基、T I P S 基若しくは S E M 基のような保護基であり、 R^{PR3} はベンジル基又はアセチル基のような保護基であり、 R^Z は水素原子又は C₁ - 6 アルキル基であり、m は 0, 1, 2 又は 3 であり、その他の記号は前記定義に同じである。)

【1145】

【化271】



【1146】

化合物 (21b) - 2 は、化合物 (18b) - 3 のうち化合物 (21b) - 1 で示される化合物に対して、脱保護反応を行うことにより得ることができる。

化合物 (21b) - 3 は、化合物 (21b) - 2 と当量若しくは過剰量の 2-ヨードキシ安息香酸又はクロロクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、-78℃から還流温度で合成することができる。

化合物 (21b) - 4 は、化合物 (21b) - 3 と当量若しくは過剰量の化合物 (21b) - 5 及び 2-ピコリンボラン又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、適切な溶媒中、又は無溶媒下、室温から還流温度で合成することができる。

【1147】

化合物 (21b) - 3、(21b) - 4 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により R^{PR} が水素原子である化合物を得ることができる。

【1148】

本発明には、本発明の式 (I^a) で示される 3 環性ピリジン化合物及び式 (I^b) で示される 3 環性ピリジン化合物が、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。

【1149】

本発明の式 (I^a) で示される 3 環性ピリミジン化合物及び式 (I^b) で示される 3 環性ピリジン化合物、又はそれら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。これら結晶形や水合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。

10

【1150】

本発明には、本発明の式 (I^a) 及び式 (I^b) の医薬的に許容され得る塩も含む。

【1151】

本発明の式 (I^a) 及び式 (I^b) 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。

20

【1152】

本発明には、本発明の式 (I^a) 及び式 (I^b) で示される化合物のプロドラッグも含む。

【1153】

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アルコ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 $-O-CO-C_2H_5$ 、 $-O-CO(t-Bu)$ 、 $-O-CO-C_{15}H_{31}$ 、 $-O-CO(m-CO_2Na-Ph)$ 、 $-O-COCH_2CH_2CO_2Na$ 、 $-OCOCH(NH_2)CH_3$ 、 $-O-COCH_2N(CH_3)_2$ 又は $-O-CH_2OC(=O)CH_3$ のようなものである。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アルコ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、 $-NH-CO(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NH-COCH(NH_2)CH_3$ 、 $-NH-CH_2O(C=O)CH_3$ 等が挙げられる。

30

40

【1154】

本発明の JAK 阻害剤、JAK 阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬としては、上記 3 環性ピリミジン化合物及び上記 3 環性ピリジン化合物から選ばれる以下に示すものが挙げられる。

50

(1) 上記(1^a)乃至(62^a)及び(1^b)乃至(44^b)の何れかに記載の化合物、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JAK阻害剤。

【1155】

(2) 上記(1)に記載のJAK阻害剤を有効成分として含有するJAK阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び／又は改善薬。

【1156】

(3) 上記(1)に記載のJAK阻害剤を有効成分として含有する関節リウマチ治療剤。

【1157】

(4) 上記(1^a)乃至(62^a)及び(1^b)乃至(44^b)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。

10

【1158】

本発明のJAK阻害剤を有効成分として含有するJAK阻害作用が有効な疾患の予防、治療及び改善薬は、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、製剤学的に許容する添加物を加え、常法により製造することができる。

【1159】

20

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イ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。

【1160】

直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。

【1161】

坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、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。

30

【1162】

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、プ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。

【1163】

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ものである。

40

【1164】

本発明を使用する場面としては、JAK1、JAK2及びJAK3がそれぞれ単独で若しくは互いに組み合わさって関与する疾患の病態改善が期待できる場面が挙げられる。当該疾患のうちJAK3が関与するものとしては、関節リウマチが挙げられる。その他、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚の好酸球増多症、紅斑性狼瘡、ニキビ、円形脱毛等の炎症性又は高増殖性皮膚病、若しくは免疫系を介した皮膚病の発現、可逆閉塞性気道病、粘膜又は脈管炎症が挙げられる。また、当該疾患のうちJAK3及びJAK1が関与するものとしては、関節リウマチの他、喘息、アトピー性皮膚炎、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、癌、白血病、器官又は組織(心臓、腎

50

臓、肝臓、骨髓、皮膚、角質、肺、すい臓、すい島、小腸、手足、筋肉、神経、椎間板、気管、筋芽細胞、軟骨等)の移植に対する拒絶反応、骨髓移植後の対宿主性移植片反応、及びリウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、橋本病、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、糖尿病合併症等のような自己免疫疾患が挙げられる。更に、当該疾患のうちJAK2が関与するものとしては、例えば、骨髓増殖性症候群が挙げられる。

【1165】

以上に示す疾患の治療及び予防を行う場面が想定されるが、これらに限定されることはない。

【1166】

本発明の化合物は、単独で、又は1個以上の免疫抑制剤、抗炎症剤若しくは抗リウマチ剤等の薬剤と組み合わせて用いることができる。添加できる薬剤としては、以下に制限されるものではないが、シクロスポリンA、タクロリムス、レフルノミド、デオキシスベルグアリン、マイコフェノレート、アザチオプリン、エタネルセプト(エンブレルR)、インフリキシマブ(レミケードR)、アダリムマブ(ヒュミラR)、セルトリズマブ ペゴル(シムジアR)、ゴリムマブ(シンボニーR)、アナキンラ(キネレットR)、リツキシマブ(リツキサンR)、トシリズマブ(アクテムラR)、メトトレキセート、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、抗炎症性ステロイド(例えばプレドニゾロン又はデキサメタゾンのようなもの)等を挙げることができる。

【実施例】

【1167】

以下に参考合成例、合成例、試験例、及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明する。本発明はこれら実施例に限定して解釈されるものではない。

【1168】

実施例中、「NMR」は核磁気共鳴を、「LC/MS」は高速液体クロマトグラフィー/質量分析を、(v/v)は(体積/体積)を意味する。

【1169】

表中の「Rf」の記載は参考合成例を、「Ex」の記載は合成例を、「Structure」は化学構造式を、「diastereomixture」はジアステレオマー混合物を、「racemate」はラセミ混合物を、「cis/trans mixture」はシス/トランス混合物を、「E/Z mixture」はE-異性体、Z-異性体の混合物を、「Data」は物理的データを、「condition」は測定条件を、「retention time」はLC/MSの保持時間を、「Compound Name」は合成した化合物の化合物名を、「Morphology」は合成した化合物の形態を、「Yield」は合成した化合物の収率を、「quant」は定量的を、「min」は分を意味する。

【1170】

本実施例中における不斉炭素を複数有する化合物のうち、文中又は表中で「rac-」又は「racemate」と記載してある化合物は、記載された絶対配置とその鏡像異性体とのラセミ混合物を意味する。

【1171】

¹H-NMRデータは、300MHz(JNM-ECX300;日本電子(JEOL)社製、又はJNM-ECX300;日本電子(JEOL)社製)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」はダブルットのダブルット、「dt」はトリプレットのダブルット、「td」はダブルットのトリプレット、「dq」はカルテットのダブルット、「qd」はダブルットのカルテット、「tt」はトリプレットのトリプレット、「ddd」はダブルットのダブルットのダブルット、「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、「CD₃OD」は重メタノール、及び「DMSO-d₆」は重ジメチルスルホキシドを意味する。

【1172】

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、山善社製の H i - F l a s h カラム、メルク社製のシリカゲル 60、又は富士シリシア化学社製の P S Q 60 B の何れかを用いた。

【1173】

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、メルク社製の P L C プレートを用いた。

【1174】

マイクロウェーブ反応装置は、バイオタージ社製の Initiator sixty を用いた。

【1175】

LC/MS は以下の条件で、ESI（エレクトロスプレーイオン化）法を用いて測定した。「ES I⁺」はESI正イオンモード、「ESI⁻」はESI負イオンモードを意味する。 10

【1176】

LC/MS 測定条件 1：

装置：W a t e r s A l l i a n c e - Z Q

カラム：W a t e r s S u n F i r e C 1 8 (3 . 5 μ m 、 2 . 1 × 2 0 m m)

カラム温度：40℃

溶離液：

A 液：0.1%ギ酸水溶液

B 液：0.1%ギ酸－アセトニトリル溶液

溶離条件：

20

流速0.4 mL/min、A 液と B 液の混合比を90/10(v/v)で測定開始後、3 分間で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、流速を0.5 mL/minに直線的に変えた。

その後0.5分間で A 液と B 液の混合比を90/10(v/v)に直線的に変えた。

その後2.5分間 A 液と B 液の混合比を90/10(v/v)に固定した。

【1177】

LC/MS 測定条件 2

装置：W a t e r s A l l i n c e - Z Q

カラム：W a t e r s S u n F i r e C 1 8 (3 . 5 μ m 、 2 . 1 × 2 0 m m) 30

カラム温度：40℃

溶離液：

A 液：0.2%ギ酸水溶液

B 液：アセトニトリル

溶離条件：

流速0.4 mL/min、A 液と B 液の混合比を90/10(v/v)で測定開始後、3 分間で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、流速を0.5 mL/minに直線的に変えた。

その後0.5分間で A 液と B 液の混合比を95/5(v/v)に直線的に変えた。 40

その後1.5分間 A 液と B 液の混合比を95/5(v/v)に固定した。

【1178】

LC/MS 測定条件 3

装置：T h e r m o L T Q X L

カラム：W a t e r s A Q U I T Y U P L C B E H C 1 8 (1 . 7 μ m 、 2 . 1 × 5 0 m m)

カラム温度：40℃

溶離液：

A 液：0.1%ギ酸水溶液

B 液：0.1%ギ酸－アセトニトリル溶液 50

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。

【1179】

参考合成例^a 1

4-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン（東京化成社製、10.6 g, 69.0 mmol）を氷冷したヨウ化水素酸（55重量%、100 g）に加え、0℃で1時間攪拌した後、室温で1日間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた残渣を水に加えた懸濁液が中性となるように1 M水酸化ナトリウム水溶液を添加した後、ろ過した。黄色固体を水で洗浄後、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た（16.2 g, 収率 96%、原料の4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを10%含む。）。 10

【1180】

参考合成例^a 2

4-ヨード-7-(トリイソプロピルシリル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

4-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン（352 mg, 1.44 mmol）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中55重量%分散物、75.5 mg, 1.73 mmol）とクロロトリイソプロピルシラン（0.37 mL, 1.7 mmol）を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、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し、減圧濃縮した。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=100/1（v/v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（431 mg, 収率 74%）。 20

【1181】

参考合成例^a 3

シクロヘキシル[7-(トリイソプロピルシリル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]メタノール

4-ヨード-7-(トリイソプロピルシリル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン（126 mg, 0.310 mmol）のテトラヒドロフラン（1.5 mL）溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム（1.6 Mヘキサン溶液、0.23 mL, 0.380 mmol）をゆっくり滴下し、-78℃で30分間攪拌した。次いで、シクロヘキサンカルバルデヒド（42 μL, 0.35 mmol）のテトラヒドロフラン（1.5 mL）溶液を加え、-78℃から室温にゆっくり昇温し、1日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社製のHiFlashカラムアミノタイプ：ヘキサン/酢酸エチル=10/1→7/1→4/1（v/v））で精製し、表題化合物を無色油状物として得た（65.5 mg, 収率 55%）。 30

【1182】

参考合成例^a 4

シクロヘキシル[7-(トリイソプロピルシリル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]メタノン

シクロヘキシル[7-(トリイソプロピルシリル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]メタノール（211 mg, 0.540 mmol）のジクロロメタン（7 mL）溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン（347 mg, 0.820 mmol）を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液（1/1（v/v））を加えた後、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し、減圧下濃縮した。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 40

0 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (117 mg, 収率 55%)。

【1183】

参考合成例^a 5

シクロヘキシル (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

シクロヘキシル [7- (トリイソプロピルシリル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] メタノン (22.4 mg, 58.0 μmol) に塩化水素-メタノール溶液 (10 重量%, 2.0 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製の HiFlash カラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール = 10 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (9.2 mg, 収率 69%)。

参考合成例^a 6

シクロヘキシル (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

シクロヘキシル (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン (50.0 mg, 0.218 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量% 分散物, 9.6 mg, 0.24 mmol) と [2- (クロロメトキシ) エチル] トリメチルシラン (42.5 μL, 0.240 mmol) を加えて、室温まで徐々に昇温させながら 30 分間攪拌した。別途、シクロヘキシル (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン (500 mg, 2.18 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量% 分散物, 96 mg, 2.4 mmol) と [2- (クロロメトキシ) エチル] トリメチルシラン (425 μL, 2.40 mmol) を加えて、室温まで徐々に昇温させながら 30 分間攪拌した。この反応溶液と上記で得られた反応溶液にそれぞれ水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をあわせて、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 = 5 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (850 mg, 収率 99%)。

【1184】

参考合成例^a 7

シクロヘキシル (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタンアミン

シクロヘキシル (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン (406 mg, 1.13 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (395 mg, 5.66 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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し、減圧下濃縮した。得られた残渣のエタノール (3.0 mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (105 mg, 1.36 mmol)、水 (3 mL) 及びアンモニア水 (5 mL) を加えた後、粉末亜鉛 (600 mg, 9.17 mmol) を加えて、4 時間還流した。室温まで放冷後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製の HiFlash カラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール = 20 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (390 mg, 収率 79%)。

【1185】

参考合成例^a 8

1-シクロヘキシル-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

シクロヘキシル (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタンアミン (10 mg, 0.028 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール (0.7 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、170 °C で 30 分間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を 1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン (1.0 mL) に溶解させ、マイクロウェーブ照射下、230 °C で 1.5 時間攪拌した。別途、シクロヘキシル (7- { [2- (

10

20

30

40

50

トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタンアミン (89 mg, 0.25 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (1 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で30分攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン (4.5 mL) に溶解させ、マイクロウェーブ照射下、230℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物と上記で得られた反応混合物を混合し、酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で酸性とした後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 → 1/1 → 1/2 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (31.4 mg, 収率 30%)。

10

【1186】

参考合成例^a 9N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミド

2-メチル安息香酸 (1.00 g, 7.34 mmol) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.69 g, 8.81 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液を氷冷し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.50 mL, 8.81 mmol) を加え10分間攪拌した後、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (860 mg, 8.81 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.50 mL, 8.81 mmol) を加えて、室温まで徐々に昇温させながら1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (658 mg, 収率 50%)。

20

【1187】

参考合成例^a 10(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) (オートリル) メタノン

参考合成例^a 1で得られた4-ヨード-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (245 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を-78℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (2.0Mテトラヒドロフラン溶液, 1.05 mL, 2.10 mmol) をゆっくり滴下し、-78℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温し、(2, 6-ジメチルフェニル) マグネシウムブロミド (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 1.1 mL, 1.1 mmol) と、N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミド (180 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物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、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 → 1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (162 mg, 収率 68%)。

30

【1188】

参考合成例^a 11N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに、シクロヘキサンカルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 9の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た (2.14 g, 収率 46%)。

40

【1189】

参考合成例^a 12シクロヘキシル (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (1.26 g, 収率 67%)。

【1190】

参考合成例^a 13

50

N-メトキシ-N, 2-ジメチルシクロヘキサニルカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに、2-メチルシクロヘキサニルカルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 9の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た (623 mg, 収率 48%)。

【1191】

参考合成例^a 14

(2-メチルシクロヘキシル) (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、N-メトキシ-N, 2-ジメチルシクロヘキサニルカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (165 mg, 収率 68%)。

10

【1192】

参考合成例^a 15

4-ヨード-7-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

参考合成例^a 1で得られた4-ヨード-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (90 mg, 0.037 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中55重量%分散物, 19.2 mg, 0.0440 mmol) と [2-(クロロメトキシ) エチル] トリメチルシラン (77.9 μ L, 0.0440 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、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し、減圧濃縮した。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=10/1 $\rightarrow$ 4/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (115 mg, 収率 83%)。

20

【1193】

参考合成例^a 16

3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

氷冷下で3-ピペリジンメタノール (3.59 g, 31.2 mmol) の1, 4-ジオキサン (8 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.55 g, 33.0 mmol)、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) 及びクロロギ酸ベンジル (5.20 mL, 36.4 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (6.41 g, 収率 83%)。

30

【1194】

参考合成例^a 17

3-[メトキシ(メチル)カルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (2.0 g, 8.0 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (5.1 g, 12 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液 (1/1 (v/v)) 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し、減圧下濃縮した。得られた残渣のt-ブタノール (25 mL) 溶液に、リン酸二水素ナトリウム (2.89 g, 24.1 mmol)、水 (25 mL) 及び2-メチル-2-ブテン (25 mL, 241 mmol) を加えた後、0 $^{\circ}$ Cに冷却し、亜塩素酸ナトリウム (3.62 g, 40.1 mmol) を加え、1時間攪拌した。室温まで昇温し、1時間攪拌した後、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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.02 g, 10.4 mmol) とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (4.0 g, 10.4 mmol) を加えた後、トリエチルアミン (1.5 mL, 10 mmol)

40

50

を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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し、減圧下濃縮した。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→1／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（1.44 g，収率 59%（3段階））。

【1195】

参考合成例^a 18

3-（7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

参考合成例^a 15で得られた4-ヨード-7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（200 mg，0.530 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液を-78℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド（2.0Mテトラヒドロフラン溶液，0.4 mL，0.80 mmol）をゆっくり滴下し、-78℃で15分間攪拌した。室温まで昇温後、（2,6-ジメチルフェニル）マグネシウムブロミド（1.0Mテトラヒドロフラン溶液，0.8 mL，0.80 mmol）と、3-〔メトキシ（メチル）カルバモイル〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（245 mg，0.800 mmol）のテトラヒドロフラン（3.0 mL）溶液を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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→2／1→1／1（v／v））で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た（107 mg，収率 41%）。

【1196】

参考合成例^a 19

3-〔アミノ（7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

シクロヘキシル（7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）メタノンの代わりに、3-（7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（253 mg，0.510 mmol）を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 7の反応を実施して、表題化合物を淡青色油状物として得た（183 mg，収率 72%）。

【1197】

参考合成例^a 20

3-（7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-イミダゾ[1,5-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-1-イル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

3-〔アミノ（7-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（63 mg，0.13 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール（1 mL）溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で30分間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン（1 mL）に溶解し、マイクロウェーブ照射下、230℃で1.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。濃縮物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1→1／2（v／v））で精製し、表題化合物を含む褐色油状物を得た（45.2 mg）。得られた混合物を次工程に用いた。

【1198】

参考合成例^a 21

t r a n s - 4 - （ヒドロキシメチル）-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに、t r a n s - 4 - （ヒドロキシメチル）シクロヘキサ

ンカルボン酸（東京化成社製）を用いる以外は、実質的に同様に様参考合成例^a 9の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た（515 mg，収率 41%）。

【1199】

参考合成例^a 22

t r a n s - 4 - [(t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド

t r a n s - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド (403 mg, 2.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液を氷冷し、t e r t - ブチルクロロジフェニルシラン (514 μL, 2.00 mmol) と 1 H - イミダゾール (136 mg, 2.00 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温させながら一日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 = 8 / 1 (v / v)）で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (536 mg, 収率 61%)。

【1200】

参考合成例^a 23

{ t r a n s - 4 - [(t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] シクロヘキシル} (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

N - メトキシ - N, 2 - ジメチルベンズアミドの代わりに、t r a n s - 4 - [(t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物として得た (111 mg, 収率 59%)。

【1201】

参考合成例^a 24

1 - { t r a n s - 4 - [(t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] シクロヘキシル} - 7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) (o-トリル) メタノンの代わりに、参考合成例^a 23で得られた { t r a n s - 4 - [(t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] シクロヘキシル} (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノンを用いる以外は、実質的に同様に合成例^a 5の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (50.6 mg, 収率 46%)。

【1202】

参考合成例^a 25

4 - メチルピリジン-1, 3 - ジカルボン酸 3 - メチル 1 - t e r t - ブチル

4 - メチルピリジン-3 - カルボン酸 (1.13 g, 6.48 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に濃硫酸 (4.0 mL) を加え、2日間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH 8 以上になるまでゆっくりと加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、赤色油状物を得た (0.89 g)。同様の反応を4 - メチルピリジン-3 - カルボン酸 (1.77 g, 10.2 mmol) に対して実施し、赤色油状物を得た (1.37 g)。

【1203】

上記で得られた赤色油状物 (2.26 g) の酢酸エチル (35 mL) 溶液に活性炭 (400 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸 (35 mL) に溶解し、酸化白金 (I V) (162 mg) を加え、0.5 MPa の水素雰囲気下で3日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (50 mL) 及び水 (40 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (5.00 g, 59.5 mmol) と二炭酸ジ - t e r t - ブチル (5.10 g, 23.4 mmol) を加え、1日間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで2回抽出し、有機層を1 M 塩酸及び飽和塩化マグネシウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１（v／v））で精製し、表題化合物を無色油状物として得た（４.３３ g，収率 ９０％（３段階））。

【１２０４】

参考合成例^a ２６

３－[メトキシ（メチル）カルバモイル]－４－メチルピペリジン－１－カルボン酸 t e r t－ブチル

４－メチルピペリジン－１，３－ジカルボン酸 ３－メチル １－t e r t－ブチル（２.４３ g，９.４６ mmol）のテトラヒドロフラン（６０ mL）溶液を－７８℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム（１.０Ｍトルエン溶液，２３.４ mL，２３.７ mmol）を滴下し、－７８℃で１時間、室温で２時間撹拌した。反応混合物にメタノールとセライトを加え、室温で３０分間撹拌した後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１→２／１→１／１（v／v））で粗精製し、無色油状物を得た（１.６２ g）。得られた粗精製物（１.０２ g）のジクロロメタン（３０ mL）溶液に、１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１H）－オン（２.８３ g，６.６７ mmol）を加え、室温で１.５時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液（１／１（v／v））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し、減圧下濃縮した。得られた残渣のt－ブタノール（１２ mL）溶液に、リン酸二水素ナトリウム（１.３３ g，１１.１ mmol）、水（１２ mL）及び２－メチル－２－ブテン（１２ mL，１１１ mmol）を加えた後、氷冷下で亜塩素酸ナトリウム（１.６８ g，１８.６ mmol）を加え、３０分間撹拌した。室温まで昇温し、１時間撹拌した後、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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド（３０ mL）溶液に、N，O－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３９６ mg，４.０６ mmol）とO－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩（２.００ g，５.４１mmol）を加えた後、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（１.５０ mL，８.４５ mmol）を加え、室温で１日間撹拌した。反応溶液に水を加え、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し、減圧下濃縮した。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→２／１（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（６４４ mg，収率 ３８％（４段階））。

【１２０５】

参考合成例^a ２７

４－メチル－３－（７H－ピロロ[２，３－d]ピリミジン－４－カルボニル）ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t－ブチル

N－メトキシ－N，２－ジメチルベンズアミドの代わりに、３－[メトキシ（メチル）カルバモイル]－４－メチルピペリジン－１－カルボン酸 t e r t－ブチルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a １０の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た（５３.８ mg，収率 ７３％）。

【１２０６】

参考合成例^a ２８

３－[メトキシ（メチル）カルバモイル]ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t－ブチル

２－メチル安息香酸の代わりに、１－（t e r t－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸塩を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a ９の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た（１.６８ g，収率 ５７％）。

【１２０７】

参考合成例^a ２９

３－（７H－ピロロ[２，３－d]ピリミジン－４－カルボニル）ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t－ブチル

N－メトキシ－N，２－ジメチルベンズアミドの代わりに、３－[メトキシ（メチル）

カルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (1.19 g, 収率 68%)。

【1208】

参考合成例^a 30

1-[(ベンジルオキシ) カルボニル]ピペリジン-3-カルボン酸

ニベコチン酸 (3.93 g, 30.4 mmol) と炭酸ナトリウム (5.10 g, 48.1 mmol) の水 (40 mL) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸ベンジル (5.20 mL, 36.4 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水、及び1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで分液した。分離した水層に濃塩酸をpH 1になるまで加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (5.86 g, 収率 73%)。

10

【1209】

参考合成例^a 31

3-[メトキシ (メチル) カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

1-[(ベンジルオキシ) カルボニル]ピペリジン-3-カルボン酸 (5.86 g, 22.3 mmol) とN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.55 g, 36.4 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (5.50 mL, 39.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.17 g, 8.66 mmol) 及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (7.18 g, 37.4 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (5.95 g, 収率 87%)。

20

【1210】

参考合成例^a 32

3-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、3-[メトキシ (メチル) カルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (3.56 g, 収率 53%)。

30

【1211】

参考合成例^a 33

1-ベンジルピペリジン-3-カルボン酸

ニベコチン酸 (1.31 g, 10.2 mmol)、ベンズアルデヒド (1.12 g, 10.6 mmol) 及び5%パラジウム-炭素 (0.18 g) のメタノール (10 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣のメタノール (50 mL) 溶液にベンズアルデヒド (4.40 g, 41.5 mmol) と5%パラジウム-炭素 (0.118 g) を加え水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1→5/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (1.41 g, 収率 63%)。

40

【1212】

参考合成例^a 34

1-ベンジル-N-メトキシ-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド

1-ベンジルピペリジン-3-カルボン酸 (318 mg, 1.45 mmol) とN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (287 mg, 2.94 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (283 µL, 2.03 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101 mg, 0.747 mmol) 及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

50

塩酸塩 (560 mg, 2.92 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (272 mg, 収率 71%)。

【1213】

参考合成例^a 35

(1-ベンジルピペリジン-3-イル) (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、1-ベンジル-N-メトキシ-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10 の反応を実施して、表題化合物を黄色無定形物として得た (121 mg, 収率 91%)。

【1214】

参考合成例^a 36

1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸フェニル

1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (253 mg, 2.50 mmol) のジメチルアセトアミド (3 mL) 溶液にクロロギ酸フェニル (392 μL, 3.13 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水及びヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥し、表題化合物を無色固体として得た (418 mg, 収率 76%)。

【1215】

参考合成例^a 37

(3-メチルイソチアゾール-5-イル) カルバミン酸フェニル

3-メチルチアゾール-5-アミン (156 mg, 1.04 mmol) のピリジン (1.2 mL) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸フェニル (260 μL, 2.07 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加えクロロホルムで 2 回抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (173 mg, 収率 71%)。

【1216】

参考合成例^a 38

4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-メチル安息香酸の代わりに、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 9 の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た (763 mg, 収率 64%)。

【1217】

参考合成例^a 39

4-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10 の反応を実施して、表題化合物を淡黄色無定形物として得た (486 mg, 収率 74%)。

【1218】

参考合成例^a 40

N-メトキシ-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

参考合成例^a 38 で得られた 4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 3.67 mmol) の 1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液に 4 M 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (8 mL) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物中に析出した固体をろ取し、表題化合物を無色固体として得た (650 mg, 収率

10

20

30

40

50

85%)。

【1219】

参考合成例^a 4 1

N-メトキシ-N-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

N-メトキシ-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 塩酸塩 (600 mg, 2.88 mmol) の水 (5 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を pH 10 になるまで加え、1-ブタノールで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し無色固体を得た。得られた固体 (200 mg, 1.16 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (481 mg, 3.48 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 (335 μ L, 2.32 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水と飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 / 19 $\rightarrow$ 1 / 9 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (190 mg, 収率 26%)。

10

【1220】

参考合成例^a 4 2

(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、N-メトキシ-N-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-カルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10 の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (100 mg, 収率 43%)。

20

【1221】

参考合成例^a 4 3

4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

ピペリジン-4-カルボン酸 (1.00 g, 7.74 mmol) と炭酸ナトリウム (1.64 g, 15.5 mmol) の水溶液 (20 mL) に氷冷下、クロロギ酸ベンジル (1.64 mL, 11.6 mmol) をゆっくりと滴下し、2 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで分液した。得られた水層に 1 M 塩酸を pH 4 になるまで加えた後、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し、減圧下濃縮し、無色油状物を得た。得られた油状物のクロロホルム (30 mL) 溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.50g, 15.4 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.00g, 15.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.00g, 15.4 mmol) 及びトリエチルアミン (3.2 mL, 23.1 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に水と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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (1.57 g, 収率 66%)。

30

【1222】

参考合成例^a 4 4

4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は実質的に同様に参考合成例^a 10 の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物として得た (1.40 g, 収率 78%)。

40

【1223】

参考合成例^a 4 5

{trans-4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル}カルバミン酸

50

t e r t - ブチル

t r a n s - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸 (500 mg, 3.49 mmol) の水 (10 mL) 溶液に二炭酸ジ-t e r t - ブチル (1.50 g, 6.98 mmol) と水酸化ナトリウム (280 mg, 6.98 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄後、水層に 1 M 塩酸を pH 3 になるまで加えた。水層を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して、減圧下濃縮し、無色油状物を得た。得られた油状物をクロロホルム (10 mL) に溶解し、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (683 mg, 7.00 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.34 g, 7.00 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (946 mg, 7.00 mmol) 及びトリエチルアミン (1.50 mL, 10.5 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 → 1 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (513 mg, 収率 51%)。

10

【1 2 2 4】

参考合成例 ^a 4 6

[t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) シクロヘキシル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

N - メトキシ - N, 2 - ジメチルベンズアミドの代わりに、{ t r a n s - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カルバミン酸 t e r t - ブチルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例 ^a 1 0 の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た。(52.0 mg, 収率 8.4%)

20

【1 2 2 5】

参考合成例 ^a 4 7

{ t r a n s - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カルバミン酸ベンジル

t r a n s - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸 (600 mg, 4.20 mmol) と炭酸ナトリウム (891 mg, 8.40 mmol) の水 (12 mL) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸ベンジル (885 μ L, 6.30 mmol) をゆっくりと滴下し、1 日間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた後、不溶性の固体をろ取し、無色固体を得た。得られた固体をクロロホルム (10 mL) に溶解し、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (416 mg, 4.27 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (819 mg, 4.27 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (577 mg, 4.27 mmol) 及びトリエチルアミン (892 μ L, 6.40 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水と飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (350 mg, 収率 26%)。

30

【1 2 2 6】

参考合成例 ^a 4 8

[t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボニル) シクロヘキシル] カルバミン酸ベンジル

N - メトキシ - N, 2 - ジメチルベンズアミドの代わりに、{ t r a n s - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カルバミン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例 ^a 1 0 の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た。(33.0 mg, 収率 9.0%)

40

【1 2 2 7】

参考合成例 ^a 4 9

t r a n s - N - メトキシ - 4 - (メトキシメチル) - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド

50

参考合成例^a 21で得られたtrans-4-(ヒドロキシメチル)-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(200 mg, 0.994 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(鉱油中55重量%分散物, 52.0 mg, 1.19 mmol)とヨウ化メチル(74.0 μL, 1.19 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温させながら1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/2→1/1(v/v))で精製し、標題化合物を無色油状物として得た(197 mg, 収率 92%)。

【1228】

参考合成例^a 50

[trans-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル](7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン

N-メトキシ-N,2-ジメチルベンズアミドの代わりに、trans-N-メトキシ-4-(メトキシメチル)-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を乳白色固体として得た(153 mg, 収率 70%)。

【1229】

参考合成例^a 51

trans-4-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに、trans-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 9の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た(1.89 g, 収率 48%)。

【1230】

参考合成例^a 52

trans-N,4-ジメトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

trans-4-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(536 mg, 2.86 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(鉱油中55重量%分散物, 150 mg, 3.44 mmol)とヨウ化メチル(214 μL, 3.44 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温させながら3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/2→1/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(556 mg, 収率 97%)。

【1231】

参考合成例 53

[trans-4-メトキシシクロヘキシル](7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン

N-メトキシ-N,2-ジメチルベンズアミドの代わりに、trans-N,4-ジメトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を乳白色固体として得た(178 mg, 収率 69%)。

【1232】

参考合成例^a 54~60

2-メチル安息香酸の代わりに、4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸、ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸、シクロヘプタンカルボン酸、シクロブタンカルボン酸、シクロペンタンカルボン酸、trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸又はcis-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 9の反応を実施して、参考合成例^a 54~60の化合物を合成した。合成した化合物の化合物名、形態及び収率を表^a 5に示す。

。

10

20

30

40

50

【1233】

【表1】

(表^a5)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
54	4,4-difluoro-N-methoxy-N-methylcyclohexanecarboxamide	colorless oil	63%
55	N-methoxy-N-methylbicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide	colorless oil	47%
56	N-methoxy-N-methylcycloheptanecarboxamide	colorless oil	49%
57	N-methoxy-N-methylcyclobutanecarboxamide	colorless oil	57%
58	N-methoxy-N-methylcyclopentanecarboxamide	colorless oil	45%
59	trans-N-methoxy-N-methyl-4-(trifluoromethyl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	82%
60	cis-N-methoxy-N-methyl-4-(trifluoromethyl)cyclohexanecarboxamide	colorless oil	72%

10

【1234】

20

参考合成例^a61～67

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、参考合成例^a54～60で得られた化合物を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a10の反応を実施して、参考合成例^a61～67の化合物を合成した。合成した化合物の化合物名、形態及び収率を表^a6に示す。

【1235】

【表2】

(表^a6)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
61	(4,4-difluorocyclohexyl)(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methanone	yellow solid	44%
62	bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methanone	pale yellow solid	66%
63	cycloheptyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methanone	pale yellow solid	76%
64	cyclobutyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methanone	pale yellow solid	38%
65	cyclopentyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)methanone	pale yellow solid	73%
66	(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)[trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl]methanone	milky solid	65%
67	(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)[cis-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl]methanone	milky solid	53%

30

40

【1236】

参考合成例^a68

trans-4-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

参考合成例^a51で得られたtrans-4-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル

50

シクロヘキサンカルボキサミド (1.35 g, 7.21 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (48 mL) 溶液に、氷冷下でイミダゾール (598 mg, 8.65 mmol) と tert-ブチルクロロジフェニルシラン (2.07 mL, 7.93 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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 = 15/1 → 7/1 → 3/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (1.52 g, 収率 50%)。

【1237】

参考合成例^a 69

{trans-4-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]シクロヘキシル}
(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、trans-4-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10 の反応を実施して、表題化合物を黄色無定形物として得た (1.34 g, 収率 78%)。

【1238】

参考合成例^a 70

1-{4-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]シクロヘキシル}-7H-
ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)(オートリル)メタノンの代わりに、{trans-4-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]シクロヘキシル}(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノンを用いる以外は、実質的に同様に合成例^a 5 の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (838 mg, 収率 61%)。

【1239】

参考合成例^a 71

4-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 (10.0 g, 69.4 mmol) と N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.80 g, 90.2 mmol) のジクロロメタン (500 mL) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (17.3 g, 90.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12.2 g, 90.2 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (24.2 mL, 139 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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 (v/v) → 酢酸エチル) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (9.07 g, 収率 70%)。

【1240】

参考合成例^a 72

4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-N-メトキシ-N-メチルシクロ
ヘキサンカルボキサミド

4-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド (7.34 g, 39.2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、イミダゾール (4.80 g, 70.6 mmol) と tert-ブチルクロロジメチルシラン (7.70 g, 51.0 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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 = 25/1 → 4/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (8.68 g, 収率 73%)。

【1241】

参考合成例^a 73

{4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]シクロヘキシル}(7H-ピロロ

10

20

30

40

50

[2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサノカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (7.14 g, 収率 69%)。

【1242】

参考合成例^a 74

1- {4- [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ] シクロヘキシル} -7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) (o-トリル) メタノンの代わりに、{4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]シクロヘキシル} (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノンを用いる以外は、実質的に同様に合成例^a 5の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (5.20 g, 収率 70%)。

【1243】

参考合成例^a 75

4- (7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサノール

1- {4- [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ] シクロヘキシル} -7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (500 mg, 1.35 mmol) のジクロロメタン (5 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (338 mg, 1.35 mmol) を加え、60℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/1 (v/v)→酢酸エチル) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (259 mg, 収率 75%)。

【1244】

参考合成例^a 76

4- (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

3- [メトキシ (メチル) カルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに、参考合成例^a 43で得られた4- [メトキシ (メチル) カルバモイル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 18の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物として得た (49.6 mg, 収率 71%)。

【1245】

参考合成例^a 77

4- [アミノ (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メチル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

シクロヘキシル (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノンの代わりに、4- (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 7の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た (33.2 mg, 収率 67%)。

【1246】

参考合成例^a 78

4- (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

3- [アミノ (7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メチル] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの

10

20

30

40

50

代わりに、4-〔アミノ（7-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 20の反応を実施して、表題化合物を含む褐色油状物の混合物を得た（16.0 mg）。得られた混合物はさらなる精製を行わずに次工程に用いた。

【1247】

参考合成例^a 79

4-〔アミノ（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）メチル〕ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

参考合成例^a 44で得られた4-（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-カルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（50.0 mg, 0.137 mmol）のメタノール（1 mL）溶液に、ヒドロキシルアミン水溶液（300 μ L）を加え、75℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水と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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、無色油状物を得た。得られた油状物をメタノール（3 mL）溶液とし、亜鉛粉末（45.0 mg, 0.685 mmol）と酢酸（24.0 μ L, 0.411 mmol）を加え、75℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た（50.0 mg, 収率 99%）。

【1248】

参考合成例^a 80

ピペリジン-4-イル（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）メタノン塩酸塩

参考合成例^a 39で得られた4-（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-カルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（840 mg, 2.54 mmol）の1, 4-ジオキサン（3 mL）溶液に4 M塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液（3 mL）を加え、室温で1日間撹拌した。得られた固体をろ取し、表題化合物を褐色固体として得た（677 mg, 収率 99%）。

【1249】

参考合成例^a 81

（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）{1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕ピペリジン-4-イル}メタノン

ピペリジン-4-イル（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）メタノン塩酸塩（60.0 mg, 0.224 mmol）のアセトニトリル（3 mL）溶液に4-（トリフルオロメチル）ベンジルプロミド（70.0 mg, 0.292 mmol）とN, N-ジイソプロピルエチルアミン（144 μ L, 0.784 mmol）を加え、60℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水と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し、減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た（65.0 mg, 収率 75%）。

【1250】

参考合成例^a 82

（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）{1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕ピペリジン-4-イル}メタンアミン

4-（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-カルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに、（7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル）{1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕ピペリジン-4-イル}メタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 79の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た（65.0 mg, 収率 99%）。

【1251】

参考合成例^a 8 3

3-〔メトキシ(メチル)カルバモイル〕アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

ピペリジン-4-カルボン酸の代わりに、アゼチジン-3-カルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 4 3の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た(1.18 g, 収率 21%)。

【1 2 5 2】

参考合成例^a 8 4

3-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-カルボニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、3-〔メトキシ(メチル)カルバモイル〕アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 1 0の反応を実施して、表題化合物を黄色固体として得た(656 mg, 収率 46%)。

【1 2 5 3】

参考合成例^a 8 5

4-(ヒドロキシメチル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

4-(ヒドロキシメチル)安息香酸(3.00 g, 19.7 mmol)とN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.31 g, 23.7 mmol)のクロロホルム(30 mL)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(4.54 g, 23.7 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.20 g, 23.7 mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(8.04 mL, 47.3 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮し、表題化合物を含む混合物を無色油状物として得た(4.20 g)。得られた混合物を次工程に用いた。

【1 2 5 4】

参考合成例^a 8 6

4-{〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕メチル}-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

参考合成例^a 8 5で得られた4-(ヒドロキシメチル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(4.20 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、イミダゾール(4.00 g, 59.2 mmol)とtert-ブチルクロロジメチルシラン(3.60 g, 23.7 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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→3/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(5.45 g, 収率 89%(2段階))。

【1 2 5 5】

参考合成例^a 8 7

(4-{〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕メチル}フェニル)(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、4-{〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕メチル}-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 1 0の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た(4.40 g, 収率 68%)。

【1 2 5 6】

参考合成例^a 8 8

1-(4-{〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕メチル}フェニル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)(o-トリル)メタノンの代わりに、(4-{〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕メチル}フェニル)(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノンを用いる以外は、実質的に同様

10

20

30

40

50

に合成例^a 5の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (3.58 g, 収率 79%)。

【1257】

参考合成例^a 89

c i s - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド

4 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸の代わりに、c i s - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルボン酸を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 85の反応を実施して、表題化合物を含む混合物を無色油状物として得た (3.17 g)。得られた混合物を次工程に用いた。

【1258】

参考合成例^a 90

c i s - 4 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド

4 - (ヒドロキシメチル) - N - メトキシ - N - メチルベンズアミドの代わりに、参考合成例^a 89で得られたc i s - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 86の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た (5.3 g, 収率 89% (2段階))。

【1259】

参考合成例^a 91

(c i s - 4 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} シクロヘキシル) (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン

N - メトキシ - N, 2 - ジメチルベンズアミドの代わりに、c i s - 4 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (4.50 g, 収率 72%)。

【1260】

参考合成例^a 92

1 - (t r a n s - 4 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} シクロヘキシル) - 7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) (o-トリル) メタノンの代わりに、(c i s - 4 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} シクロヘキシル) (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノンを用いる以外は、実質的に同様に合成例^a 5の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (3.49 g, 収率 75%)。(c i s 体の原料を用いたにも関わらず、t r a n s 体の単一生成物として表題化合物を得た。)

【1261】

参考合成例^a 93

5 - (プロモメチル) チオフェン-2-カルボニトリル

5 - メチルチオフェン-2-カルボニトリル (500 mg, 4.06 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N - プロモスクシンイミド (867 mg, 4.87 mmol) と 2, 2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (133 mg, 0.810 mmol) を加え、60℃で4.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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 → 1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (186 mg, 収率 23%)。

【1262】

参考合成例^a 94

4 - { [4 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボニル) ピペリジン -

10

20

30

40

50

1-イル}メチル}ベンゾニトリル

4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミドの代わりに、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 81の反応を実施して、表題化合物を薄黄色固体を得た(150.9 mg, 収率 65%)。

【1263】

参考合成例^a 95

4-{[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンゾニトリル

4-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの代わりに、4-{[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンゾニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 15の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物を得た(124.1 mg, 収率 75%)。

【1264】

参考合成例^a 96

4-({4-[アミノ(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル

シクロヘキシル(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノンの代わりに、4-({4-[アミノ(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 7の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物として得た(42.9 mg, 収率 34%)。

【1265】

参考合成例^a 97

4-{[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-イミダゾ[1, 5-c]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンゾニトリル

3-[アミノ(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに、4-({4-[アミノ(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 20の反応を実施して、表題化合物を含む褐色油状物を得た(37.4 mg)。得られた混合物を次工程に用いた。

【1266】

参考合成例^a 98

3-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピロリジン-3-カルボン酸(1.00 g, 4.01 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(782 mg, 8.02 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.54 g, 8.02 mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.08 g, 8.02 mmol)のクロロホルム(20 mL)溶液に、トリエチルアミン(1.68 mL, 12.0 mmol)を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。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→3/7(v/v))で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た(1.11 g, 収率 95%)。

【1267】

参考合成例^a 99

10

20

30

40

50

3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

N-メトキシ-N, 2-ジメチルベンズアミドの代わりに、3-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 10の反応を実施して、表題化合物を含む薄黄色固体を得た(216 mg)。得られた混合物を次工程に用いた。

【1268】

参考合成例^a 100

3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン(2.00 g, 9.59 mmol)のニトロメタン(10 mL)溶液に、炭酸カリウム(1.32 g, 9.59 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣(淡黄色無定形物, 3.3 g)のエタノール(52 mL)溶液に、氷冷下で6M塩酸を滴下した後、亜鉛粉末(3.13 g, 48.0 mmol)をゆっくり加え、室温まで徐々に昇温させながら1日間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に28重量%アンモニア水溶液を加え、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して、減圧下濃縮した。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→1/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(609 mg, 収率 26%)。

【1269】

参考合成例^a 101

3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-2-オール

1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンの代わりに、2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 100の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(54 mg, 収率 46%)。

【1270】

参考合成例^a 102

3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(5.25 g, 30.0 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(2.66Mヘキサン溶液, 12.4 mL, 33.0 mmol)を滴下して-78℃で30分間攪拌した後、2,2,2-トリフルオロ酢酸エチル(4.64 mL, 45 mmol)を-78℃で加えた後、室温まで徐々に昇温して30分間攪拌した。さらに、ニトロメタン(3.25 mL, 60 mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物を1M塩酸(50 mL)に注ぎ、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して、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物のエタノール(25 mL)溶液に、水素雰囲気下、10%パラジウム炭素(1 g)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、減圧下濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(4.52 g, 収率 68%(3段階))。

【1271】

参考合成例^a 103

2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシラン

ヨウ化トリメチルスルホニウム(4.08 g, 20.0 mmol)のジメチルスルホキシド(15 mL)溶液に水素化ナトリウム(鉱油中55重量%分散物, 873 mg, 20.0 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、4-(トリフルオロメチル)スチレン(2.96 g, 17.0 mmol)のジメチルスルホキシド(10 mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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して、減圧下濃縮した。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(

10

20

30

40

50

v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(2.59 g, 収率 81%)。

【1272】

参考合成例^a 104

1-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン 酢酸塩

合成例^a 26で得られた4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(4.88 g, 13.0 mmol)の酢酸(60 mL)、水(6 mL)及びエタノール(10 mL)の混合溶液に、5%パラジウム炭素(0.87 g)を添加後、反応系中を水素で置換し、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた黄色固体をエタノールで洗浄し、表題化合物を無色固体として得た(3.30 g, 収率 84%)。

10

【1273】

参考合成例^a 105

2-(4-ホルミルフェノキシ)アセトニトリル

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(244 mg, 2.00 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を、氷冷中で水素化ナトリウム(流動パラフィン中60重量%分散物, 120 mg, 3.00 mmol)、及びクロロアセトニトリル(189 µL, 3.00 mmol)と混合し、50℃で3時間攪拌した。反応混合物は室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液と混ぜ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1Mの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して、減圧下濃縮し、表題化合物を褐色油状物として得た(128 mg, 収率40%)。

20

【1274】

参考合成例^a 106

4-(プロモメチル)ベンズアミド

4-(プロモメチル)安息香酸(300 mg, 1.40 mmol)の酢酸エチル(5 mL)溶液と塩化チオニル(249 µL, 3.50 mmol)を、75℃で9時間攪拌した。その後、反応混合物は室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、氷冷下で80分間、28%アンモニア水溶液(380 µL, 5.60 mmol)を加えて攪拌した。反応混合物は、水と混合して、沈殿物をろ過により回収し、ジクロロメタンで洗浄して、表題化合物を無色固体として得た(274 mg, 収率 91%)。

【1275】

参考合成例^a 107

5-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(200 mg, 1.08 mmol)の1,2-ジクロロエタン(3 mL)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(192 mg, 1.08 mmol)とアゾビスイソブチロニトリル(36.1 mg, 0.22 mmol)を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/3(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(140 mg, 収率 49%)。

30

【1276】

参考合成例^a 108

4-(プロモメチル)フタロニトリル

5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの代わりに、4-メチルフタロニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 107の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(163 mg, 収率 52%)。

40

【1277】

参考合成例^a 109

4-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの代わりに、4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 107の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(177 mg, 収率62%)。

50

【1278】

参考合成例^a 110tert-ブチル4-シアノフェネチルカーバメート

2-(4-プロモフェニル)エチルアミン(2.00 g, 10.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、を氷冷下で二炭酸ジ-tert-ブチル(2.20 g, 10.0 mmol)を混合し、室温で1日攪拌した。水を添加後、反応混合物を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、減圧下濃縮した。残渣(900 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解し、シアン化亜鉛(705 mg, 60.0 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(347 mg, 0.300 mmol)と混合して、マイクロウェーブ照射下、150℃で20分攪拌した。得られた反応混合物を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液と混合し、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣は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→4/1(v/v))で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た(305 mg, 収率 41%)。

10

【1279】

参考合成例^a 1114-(2-アミノエチル)ベンゾニトリル

tert-ブチル4-シアノフェネチルカーバメート(305 mg, 1.24 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液を、氷冷下でトリフルオロ酢酸(3.50 mL, 47.1 mmol)と混合し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和炭酸カリウム水溶液と混合して、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して、減圧下濃縮し、表題化合物を淡橙色固体として得た(72.5 mg, 収率 40%)。

20

【1280】

参考合成例^a 1123-オキソアゼチジン-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(4.02 g, 23.2 mmol)のジクロロメタン(305 mL)溶液を、デス・マーチンペルヨージナン(Dess-Martin Periodinane)(9.55 g, 22.5 mmol)と氷冷下で混合し、室温で3時間攪拌した。次いで、10%チオ硫酸ナトリウムと飽和炭酸水素ナトリウムを、氷冷下で添加し、反応混合物はクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(3.39 g, 収率 85%)。

30

【1281】

参考合成例^a 1133-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.92 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下でメチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(1.12 M, 3.90 mL, 4.38 mmol)を滴下し、90分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、反応混合物を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して、減圧下濃縮した。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→1/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(24 mg, 収率 41%)。

40

【1282】

参考合成例^a 1143-メチルアゼチジン-3-オール塩酸塩

3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(224 mg, 1.20 mmol)の酢酸エチル(1 mL)溶液を、氷冷下、4 M-塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(3.0 mL)と混合し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物を含む混合物を得た(無色油状物, 162 mg)。この混合物を精製することなく、次の反応に用いた。

50

【1283】

参考合成例^a 1153-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩

参考合成例^a 112で得た3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(500 mg, 2.92 mmol)と(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.648 mL, 4.38 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液(1 M, 0.291 mL, 0.291 mmol)を氷冷下で混合し、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、反応混合物はジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(5 mL)と1Mのクエン酸水溶液(5 mL)と混合し、室温で1時間攪拌した。水を添加した後、反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(1.0 mL)に溶解し、4M-塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液(4 mL)と氷冷下で混合し、室温で22時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物である白色固体として得た(340 mg, 収率 66% (2段階))。

10

【1284】

参考合成例^a 1163-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

水素化ナトリウム(流動パラフィン中55重量%分散物, 151 mg, 3.46 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を、3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(500 mg, 2.89 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液と、氷冷下で混合して、30分間攪拌した。得られた反応混合物をトリフロロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル(0.499 mL, 3.46 mmol)と、氷冷下で混合して、室温で5時間攪拌した。水を添加した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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→1/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(350 mg, 収率 48%)。

20

【1285】

参考合成例^a 1173-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン 塩酸塩

3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(350 mg, 1.37 mmol)の酢酸エチル(1.0 mL)溶液を、4M-塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液(3.0 mL)と氷冷下で混合し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物を無色油状物(224 mg)として含む混合物を得た。この混合物を精製することなく、次の反応に用いた。

30

【1286】

参考合成例^a 1183-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体-テトラヒドロフラン(1.3 M, 20.7 mL, 27.0 mmol)溶液を、5-ブロモ-2-クロロピリジン(5.20 g, 27.0 mmol)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に氷冷下で滴下して、反応混合物を30分間攪拌した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸エチル(11.5 g, 81.0 mmol)と氷冷下で混合し、10分間室温で攪拌した。1M塩酸を添加した後、反応混合物を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して、減圧下濃縮し、黄色油状物を得た。黄色油状物をニトロメタン(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.73 g, 27.0 mmol)と室温で30分間攪拌した。反応混合物を1M塩酸に添加し、酢酸エチルで抽出して、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 (v/v))で精製し、黄色油状物を得た。黄色油状物をテトラヒドロ

40

50

フラン(20 mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(600 mg)及びトリエチルアミン(2.60 mL, 18.7 mmol)と混合し、水素雰囲気下室温で1日攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。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→酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン=9/1/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(913 mg, 収率 31%(4段階))。

【1287】

参考合成例^a 119

3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-[4-(メチルチオ)フェニル]プロパン-2-オール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼンの代わりに(4-ブロモメチル)(メチル)スルファンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 102の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(2.61 g, 収率 64%)。

【1288】

参考合成例^a 120

3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼンの代わりに、5-ブロモ-2-メトキシピリジンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 102の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(1.52 g, 収率 76%)。

【1289】

参考合成例^a 121

3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オール

1-(4-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンの代わりに、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 100の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(823 mg, 収率 36%)。

【1290】

参考合成例^a 122

3-アミノ-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

1-(4-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンの代わりに1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 100の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(532 mg, 収率 39%)。

【1291】

参考合成例^a 123

(E)-3-(4-フルオロフェニル)アクリル酸 エチル

4-フルオロベンズアルデヒド(9.61 g, 80.0 mmol)のテトラヒドロフラン(120 mL)溶液と、2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(17.9 g, 80.0 mmol)を氷冷下で混合し、次いで、ナトリウムエトキシド-エタノール(21重量%, 44.8 mL, 120 mmol)溶液を氷冷下で滴下した。得られた反応混合物を2時間室温で攪拌した。水を添加した後、反応混合物を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し、減圧下濃縮した。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=20/1→10/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(14.1 g, 収率 91%)。

【1292】

参考合成例^a 124

trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸エチル

トリメチルスルホキソニウムヨード(7.92 g, 36.0 mmol)のジメチルスルホキシド(40 mL)溶液を、氷冷下で、水素化ナトリウム(鉱油中55重量%分散物, 1.57 g, 36.0 mmol)

10

20

30

40

50

と混合し、室温で1時間攪拌した。次いで、(E)-3-(4-フルオロフェニル)アクリル酸エチル(5.83 g, 30.0 mmol)を加え、18時間攪拌した。水を添加した後、反応混合物を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し、減圧下濃縮した。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=10/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(793 mg, 収率 13%)。

【1293】

参考合成例^a 125

2-{[trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル}イソインドリン-1, 3-ジオン

trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 エチル(793 mg, 4.57 mmol)のテトラヒドロフラン(7 mL)溶液を水素化リチウムアルミニウム(173 mg, 4.57 mmol)を加えて、氷冷下、10分間攪拌した。1M水酸化ナトリウム水溶液を添加した後、反応混合物を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し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(999 mg, 3.81 mmol)、イソインドリン-1, 3-ジオン(560 mg, 3.81 mmol)、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル-トルエン溶液(1.9 M, 2.00 mL, 3.81 mmol)を加えて、氷冷下、混合した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(975 mg, 収率 87%(2段階))。

【1294】

参考合成例^a 126

[trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メタンアミン

2-{[trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル}イソインドリン-1, 3-ジオン(974 mg, 3.30 mmol)のエタノール(50 mL)溶液を、ヒドラジーン水和物(825 mg, 16.5 mmol)を加え、100℃で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、表題化合物を無色油状物として得た(360 mg, 収率 66%)。

【1295】

参考合成例^a 127

4-アミノアダマンタン-1-オール

濃硫酸(35 mL)を濃硝酸(4.5 mL)及び2-アダマンチルアミン(5.10 g, 4.57 mmol)と氷冷下で混合し、反応混合物を2時間室温で攪拌した。反応混合物を氷水中に加え、7.5M水酸化ナトリウムで調製してpH10とした。水を添加した後、反応混合物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して、減圧下濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た(2.79 g, 収率 61%)。

【1296】

参考合成例^a 128

128a: [(1R, 2S, 3S, 5S, 7S)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル

128b: [(1R, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル

4-アミノアダマンタン-1-オール(2.57 g, 15.4 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液を、クロロギ酸ベンジル(2.30 mL, 16.1 mmol)及び1M水酸化ナトリウム水溶液(16.0 mL, 16.0 mmol)と氷冷下で混合し、室温で1日攪拌した。10%硫酸水素カリウム水溶液を添加した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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=1/2(v/v))で精製し、[(1R, 2S, 3S, 5S, 7S)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(参考合成例^a 128a; 黄色油状物、(1.72 g, 収率 37%)を高極性画分として、[(1R, 2R, 3S, 5S, 7S)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(参考合成例^a 128b; 黄色油状物、2.24 g, 収率 48%)を低極性画分として得た。

【1297】

参考合成例^a 129(1s, 3R, 4s, 5S, 7s) - 4-アミノアダマンタン-1-オール

参考合成例^a 128aで得られた[(1R, 2s, 3S, 5s, 7s) - 5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(318 mg, 1.05 mmol)と5%パラジウム-炭素(63 mg)のメタノール(2 mL)溶液を、水素雰囲気下、室温で1日攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(144 mg, 収率 82%)。

【1298】

参考合成例^a 130(1s, 3R, 4r, 5S, 7s) - 4-アミノアダマンタン-1-オール

参考合成例^a 128bで得た[(1R, 2r, 3S, 5s, 7s) - 5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(2.24 g, 7.46 mmol)と5%パラジウム-炭素(700 mg)のメタノール(30 mL)溶液を、水素雰囲気下、室温で1日攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(1.29 g, 定量的収率)。

【1299】

参考合成例^a 1312-ブロモ-2, 2-ジフルオロエタンアミン塩酸塩

ボラン テトラヒドロフラン錯体-テトラヒドロフラン溶液(1.06 M, 12.0 mL, 12.6 mmol)を、氷冷下、2-ブロモ-2, 2-ジフルオロアセトアミド(2.00 g, 11.5 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液中に滴下し、反応混合物を室温で、5時間攪拌した。エタノール(10 mL)と濃塩酸(7 mL)を添加した後、反応混合物を減圧下濃縮した。ろ過により沈殿物を回収し、表題化合物を無色固体として得た(1.60 g, 収率 71%)。

【1300】

参考合成例^a 1324-メチルベンゼンスルホン酸 4-シアノフェネチル

4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(200 mg, 1.35 mmol)のテトラヒドロフラン(4 mL)溶液を、塩化4-メチルベンゼンスルホン酸(389 mg, 2.04 mmol)及びトリエチルアミン(569 μ L, 4.08 mmol)と混合し、室温で1日攪拌した。水を添加した後、反応混合物を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、減圧下濃縮した。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 $\rightarrow$ 1/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(174 mg, 収率 43%)。

【1301】

参考合成例^a 1334-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキシアミド

4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸(25.0 g, 158 mmol)及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(23.1 g, 237 mmol)のクロロホルム(100 mL)の溶液を、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(36.4 g, 190 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.00 g, 37.0 mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(41.3 mL, 237 mmol)と混合し、室温で1日攪拌した。水を添加した後、反応混合物を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して、減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解し、イミダゾール(21.5 g, 316 mmol)及びtert-ブチルクロロジメチルシリラン(26.2 g, 174 mmol)と混合した。反応混合物を室温で1日攪拌した。次いで、水を添加した後、反応混合物を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し、減圧下濃縮した。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 $\rightarrow$ 3/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(32.4 g, 収率 65%)。

【1302】

参考合成例^a 134

10

20

30

40

50

(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル) (7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン

塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウム錯体-テトラヒドロフラン(1.3 M, 39.2 mL, 51.0 mmol)溶液を、-50℃で、参考合成例^a 1で得た4-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン(5.00 g, 20.4 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に滴下し、-50℃で1時間攪拌した。反応混合物を-50℃で、4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサノカルボキサミド(6.44 g, 20.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液と混合し、室温で23時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を添加した後、反応混合物を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して、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(5.14 g, 収率 67%)。

【1303】

参考合成例^a 135

135a: 1-(cis-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

135b: 1-(trans-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル) (7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン(9.23 g, 24.7 mmol)のメタノール(200 mL)溶液を、ヒドラジン-水和物(38.0 mL, 618 mmol)と混合し、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと混合し、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し、減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム(240 mL)に溶解し、二酸化マンガン(IV)(10.7 g, 124 mmol)と混合した。反応混合物を70℃で、1日攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。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(v/v))で精製し、低極性画分の1-(cis-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(参考合成例^a 135a: 淡黄色固体、670 mg, yield 7%)を、高極性画分の1-(trans-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(参考合成例^a 135b: 淡黄色固体、5.02 g, 収率 52%)を得た。

【1304】

参考合成例^a 136

シクロプロピルアミン塩酸塩

シクロプロピルアミン(0.600 mL, 8.76 mmol)を1M塩化水素-ジエチルエーテル(10 mL)溶液と氷冷下で混合し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その後沈殿物をジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物を無色固体として得た(686 mg, 収率 84%)。

【1305】

参考合成例^a 137

3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考合成例^a 112で得られた3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(300 mg, 1.75 mmol)のメタノール(15 mL)溶液を、酢酸(1.0 mL)、ジメチルアミン-テトラヒドロフラン(2.0M, 1.31 mL, 2.63 mmol)溶液、及び2-ピコリンボラン(280 mg, 2.63 mmol)と混合した。反応混合物を室温で1日攪拌した。1M塩酸を添加した後、酢酸エチルで抽出した。水層を1M水酸化ナトリウム水溶液でpH 10に調整し、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、減圧下濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(134 mg, 収率 90%)。

10

20

30

40

50

【1306】

参考合成例^a 1383-[エチル(メチル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液の代わりに、N-メチルエタンアミン塩酸塩を用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^a 137の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(121 mg, 収率 46%)。

【1307】

参考合成例^a 1393-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

カリウムtert-ブトキシド(2.03 g, 21.1 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を氷冷下で、シアノメチルホスホン酸ジエチル(3.54 g, 20.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液と混合し、30分間攪拌した。反応混合物を参考合成例^a 112で得た3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.96 g, 17.3 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液と氷冷下で混合し、室温で1日攪拌した。水を添加した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(1.93 g, 収率 58%)。

【1308】

参考合成例^a 1403-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルアダマンタン-1-カルボキサミド

3-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボン酸(500 mg, 2.55 mmol)のジクロロメタン(15 mL)溶液を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(587 mg, 3.06 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(103 mg, 0.765 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(298 mg, 3.06 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.06 mL, 6.12 mmol)と混合し、40℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物に4-ジメチルアミノピリジン(779 mg, 6.38 mmol)を加えて40℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、クロロホルムで抽出した。有機層を1M塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た(248 mg, 収率 41%)。

【1309】

参考合成例^a 141(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン

塩化イソプロピルマグネシウム-テトラヒドロフラン(2.0 M, 0.518 mL, 1.035 mmol)溶液を、-78℃でゆっくりと、4-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(56.4 mg, 0.230 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液に滴下し、得られた反応混合物を-78℃で15分間攪拌した。反応混合物は臭化(2,6-ジメチルフェニル)マグネシウムのテトラヒドロフラン(1.0 M, 0.575 mL, 0.575 mmol)溶液、及び3-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルアダマンタン-1-カルボキサミド(55.1 mg, 0.23 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液と混合した。次いで、室温で1日攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無図と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た(22.5 mg, 収率 33%)。

【1310】

合成例^a 11-シクロヘキシル-3-メチル-7H-イミダゾ[1,5-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン

参考合成例^a 4で得られたシクロヘキシル[7-(トリイソプロピルシリル)-7H-

10

20

30

40

50

ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] メタノン (48.2 mg, 0.120 mmol) の酢酸 (1.2 mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (46.2 mg, 0.600 mmol) とアセトアルデヒド (純度 90%, 15 μ L, 0.24 mmol) を加え、110℃で2.5時間攪拌した。室温まで放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物が塩基性になるまで加えた後、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (富士シリシア化学社製NH-PLC05プレート：酢酸エチル) で精製し、さらに、同様の条件でもう一度精製を行うことで、表題化合物を褐色固体として得た (12.4 mg, 収率 41%)。

【1311】

合成例^a 2

1-シクロヘキシル-7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン

参考合成例^a 4で得られたシクロヘキシル [7-(トリイソプロピルシリル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] メタノン (52.5 mg, 0.136 mmol) のホルムアミド (2 mL) 溶液に、ギ酸 (0.4 mL) を加え、170℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を水に滴下し、10M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、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、減圧下濃縮した。得られた残渣にオキシ塩化リン (2 mL) を加え、110℃で4時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を水に滴下し、10M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：クロロホルム/メタノール=7/1 (v/v)) で精製した後、さらに、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (富士シリシア化学社製NH-PLC05プレート：酢酸エチル) で精製し、表題化合物を褐色固体として得た (2.29 mg, 収率 7%)。

【1312】

合成例^a 3

3-(7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

参考合成例^a 20で得られた3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (45 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、トルエンで共沸した。得られた残渣のジクロロメタン (1 mL) とメタノール (0.5 mL) の混合溶液に、エチレンジアミン (50 μ L, 0.75 mmol) と1M水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：クロロホルム/メタノール=10/1→5/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (17.3 mg, 収率 52%)。

【1313】

合成例^a 4

3-[3-(7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル

3-(7H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (13.3 mg, 0.0354 mmol) と10%水酸化パラジウム-炭素 (少量) のエタノール (1.5 mL) 溶液を、水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、2-シアノ酢酸 (5.0 mg, 0.054 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (27.5 mg, 0.0722 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (19.0 μ L, 0.11 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル

10

20

30

40

50

で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（富士シリシア化学社製NH-P L C 0 5プレート：クロロホルム／メタノール＝1 5／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（1.02 mg, 収率 11%）。

【1 3 1 4】

合成例^a 5

1-オトリル-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

参考合成例^a 10で得られた（7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル）（オトリル）メタノン（50.0 mg, 0.211 mmol）のメタノール（1 mL）溶液に、ヒドラジン-水和物（295 μL, 9.48 mmol）を加え、7 5℃で7時間攪拌した。反応混合物に水と1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣（淡黄色無定形物, 60.3 mg）のクロロホルム（4 mL）溶液に、二酸化マンガン（91.6 mg, 1.05 mmol）を加え、7 5℃で6時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、表題化合物を白色固体として得た（21.5 mg, 収率 41%）。

10

【1 3 1 5】

合成例^a 6

1-シクロヘキシル-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

（7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル）（オトリル）メタノンの代わりに、参考合成例^a 12で得られたシクロヘキシル（7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル）メタノンを用いる以外は、実質的に合成例^a 5と同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た（76.6 mg, 収率 73%）。

20

【1 3 1 6】

合成例^a 7

1-(2-メチルシクロヘキシル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

（7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル）（オトリル）メタノンの代わりに、参考合成例^a 14で得られた（2-メチルシクロヘキシル）（7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル）メタノンを用いる以外は、実質的に合成例^a 5と同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色無定形物として得た（16.9 mg, 収率 32%）。

30

【1 3 1 7】

合成例^a 8

1-シクロヘキシル-2H-イミダゾ[1, 5-c]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-3(7H)-チオン

参考合成例^a 12で得られたシクロヘキシル（7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル）メタノン（50 mg, 0.22 mmol）のメタノール（1 mL）溶液に、ヒドロキシルアミン（50重量%含水晶, 735 μL, 12.0 mmol）を加え、7 5℃で6時間攪拌した。反応混合物に水と1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣（無色油状物, 53.0 mg）のメタノール（3 mL）溶液に、亜鉛（128 mg, 1.96 mmol）と酢酸（37.5 μL, 0.654 mmol）を加え、7 5℃で7時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ液にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、沈殿物をろ別した。ろ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、減圧下濃縮した。得られた残渣（淡黄色油状物, 23.7 mg）のメタノール（1 mL）溶液に二硫化炭素（62.0 μL, 1.03 mmol）とトリエチルアミン（43.0 μL, 0.309 mmol）を加え、7 5℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社製H i F l a s hカラムアミノタイプ：クロロホルム／メタノール＝1 0／1（v／v））で精製し、表題化合物を黄色

40

50

固体として得た (22.6 mg, 収率 38%)。

【1318】

合成例^a 9

1-シクロヘキシル-2H-イミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3 (7H)-オン

参考合成例^a 12で得られたシクロヘキシル (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノン (100 mg, 0.436 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、ヒドロキシルアミン (50重量%含水品, 1.34 mL, 21.8 mmol) を加え、75℃で5時間攪拌した。反応混合物に水と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。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣 (無色油状物, 110 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に、亜鉛 (258 mg, 3.93 mmol) と酢酸 (75.0 μL, 1.31 mmol) を加え、70℃で7.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、沈殿物をろ別した。ろ液をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣 (淡黄色無定形物, 57.5 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液にトリホスゲン (29.6 mg, 0.0999 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を黄色固体として得た (6.0 mg, 収率 5.4%)。

【1319】

合成例^a 10

[trans-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] メタノール

参考合成例^a 24で得られた1-{trans-4-[(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] シクロヘキシル}-7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (48.0 mg, 0.0942 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を氷冷し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 104 μL, 0.104 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温させながら4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (25.3 mg, 収率 99%)。

【1320】

合成例^a 11

4-メチル-3-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) (オートル) メタノンの代わりに、参考合成例^a 27で得られた4-メチル-3-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (1.0 mg, 収率 1.3%)。

【1321】

合成例^a 12

3-[4-メチル-3-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル

4-メチル-3-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.6 mg, 0.016 mmol) の4M塩化水素-1, 4-ジオキササン (1.0 mL) 溶液を、氷冷下で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、2-シアノ酢酸 (2.7 mg, 0.0314 mmol) とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)

—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (11.9 mg, 0.0314 mmol) を加えた後、N, N—ジイソプロピルエチルアミン (0.0082 mL, 0.0471 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (富士シリシア化学社製 NH—PLC 05 プレート：クロロホルム／メタノール＝15／1 (v／v)) で精製した後、さらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し表題化合物を淡黄色固体として得た (0.62 mg, 収率 12%)。

【1322】

合成例^a 13

3—(7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン—1—イル) ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチル

(7H—ピロロ[2, 3—d]ピリミジン—4—イル) (オートリル) メタノンの代わりに、参考合成例^a 29 で得られた 3—(7H—ピロロ[2, 3—d]ピリミジン—4—カルボニル) ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルを用いる以外は、合成例^a 5 と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色油状物として得た (48.2 mg, 収率 47%)。

【1323】

合成例^a 14

3—(7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン—1—イル) ピペリジン—1—カルボン酸ベンジル

(7H—ピロロ[2, 3—d]ピリミジン—4—イル) (オートリル) メタノンの代わりに、参考合成例^a 32 で得られた 3—(7H—ピロロ[2, 3—d]ピリミジン—4—カルボニル) ピペリジン—1—カルボン酸ベンジルを用いる以外は、合成例^a 5 と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (185 mg, 収率 58%)。

【1324】

合成例^a 15

1—(ピペリジン—3—イル)—7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン

3—(7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン—1—イル) ピペリジン—1—カルボン酸ベンジル (25.0 mg, 0.0664 mmol) のエタノール溶液に 5%パラジウム—炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下 50℃で 2.5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物を淡褐色固体として得た (16.1 mg, 収率 定量的)。

【1325】

合成例^a 16

1—(1—ベンジルピペリジン—3—イル)—7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン

(7H—ピロロ[2, 3—d]ピリミジン—4—イル) (オートリル) メタノンの代わりに、参考合成例^a 35 で得られた (1—ベンジルピペリジン—3—イル) (7H—ピロロ[2, 3—d]ピリミジン—4—イル) メタノンを用いる以外は、合成例^a 5 と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た (2.6 mg, 収率 2.5%)。

【1326】

合成例^a 17

1—[3—(7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン—1—イル) ピペリジン—1—イル]—3, 3, 3—トリフルオロプロパン—1—オン

合成例^a 15 で得られた 1—(ピペリジン—3—イル)—7H—ピロロ[3, 2—e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5—c]ピリミジン (20.0 mg, 0.0825 mmol) の N, N—ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、3, 3, 3—トリフルオロプロパン酸 (8.6 μL, 0.099 mmol) と O—(7—アザベンゾトリアゾール—1—イル)—N, N, N',

10

20

30

40

50

N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (62.7 mg, 0.165 mmol) を加えた後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0431 mL, 0.248 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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 (v/v) → 酢酸エチル) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (7.3 mg, 収率 25%)。

【1327】

合成例^a 18

1 - [1 - (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-3-イル] - 7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

合成例^a 15で得られた1 - (ピペリジン-3-イル) - 7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (21.9 mg, 0.0903 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に、3-ピリジンカルボキシアルデヒド (12.7 μL, 0.135 mmol) を加え50℃で1.5時間攪拌した後、酢酸を少量加え室温で2時間攪拌した。その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (28.6 mg, 0.135 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール = 15/1 (v/v)) で精製した後、さらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー (富士シリシア化学社製NH-PLC05プレート: 酢酸エチル) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (5.8 mg, 収率 19%)。

【1328】

合成例^a 19

5 - { [3 - (7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル } チアゾール

3-ピリジンカルボキシアルデヒドの代わりに、チアゾール-5-カルバルデヒドを用いる以外は、合成例^a 18と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (3.4 mg, 収率 12%)。

【1329】

合成例^a 20

3 - (7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) - N - (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

合成例^a 15で得られた1 - (ピペリジン-3-イル) - 7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (22.1 mg, 0.0912 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、参考合成例^a 36で得られた1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸フェニル (24.1 mg, 0.109 mmol) とトリエチルアミン (0.0191 mL, 0.137 mmol) を加え、60℃で1.5時間加熱した後、室温で1日間攪拌した。反応混合物中に析出した固体を酢酸エチル、メタノール及びテトラヒドロフランで洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥し、表題化合物を淡褐色固体として得た (2.4mg, 収率 7%)。

【1330】

合成例^a 21

N - (3-メチルイソチアゾール-5-イル) - 3 - (7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキサミド

合成例^a 15で得られた1 - (ピペリジン-3-イル) - 7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (23.2 mg, 0.0957 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、参考合成例^a 37で得られた (3-メチルイソチアゾール-5-イル) カルバミン酸フェニル (26.9 mg, 0.115 mmol) とトリエチルアミン (0.0

201 mL, 0.144 mmol) を加え、60℃で1.5時間加熱した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：クロロホルム／メタノール＝7／1（v／v））で精製した後、得られた固体を酢酸エチル、メタノール及びテトラヒドロフランで洗浄し、表題化合物を淡褐色固体として得た（3.0 mg, 収率 8.3%）。

【1331】

合成例^a 22

4-{[3-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンゾニトリル

合成例^a 15で得られた1-(ピペリジン-3-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (29.4 mg, 0.121 mmol) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、4-(プロモメチル)ベンゾニトリル (31.0 mg, 0.168 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0317 mL, 0.182 mmol) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1（v／v）→酢酸エチル）で精製し、表題化合物を無色固体として得た（24.9 mg, 収率 58%）。

【1332】

合成例^a 23

1-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-3-イル}-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

4-(プロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに、1-(プロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いる以外は、実質的に合成例^a 22と同様の反応を実施し、表題化合物を淡褐色固体として得た（30.9 mg, 収率 68%）。

【1333】

合成例^a 24

4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)(オートル)メタノンの代わりに、参考合成例^a 39で得られた4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た（157 mg, 収率 69%）。

【1334】

合成例^a 25

1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)(オートル)メタノンの代わりに、参考合成例^a 42で得られた(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]メタノンを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た（6.6 mg, 収率 12%）。

【1335】

合成例^a 26

4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)(オートル)メタノンの代わりに、参考合成例^a 44で得られた4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た（49.6 mg, 収率 34%）。

【1336】

合成例^a 27

1-（ピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

4-（7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（30.0 mg, 0.0800 mmol）のメタノール溶液（2 mL）に、アルゴン雰囲気下で5%パラジウム-炭素（10.0 mg）を添加後、反応系中を水素で置換し、室温で6時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた黄色固体をメタノールで洗浄し、固体をろ取し、表題化合物を淡黄色固体として得た（5.0 mg, 収率 26%）。

10

【1337】

合成例^a 28

1-[1-（ピリジン-3-イルメチル）ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

1-（ピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン（11.0 mg, 0.0450 mmol）のメタノール（1 mL）とテトラヒドロフラン（1 mL）の混合溶液に、3-ピリジンカルボキシアルデヒド（5.0 μL, 0.054 mmol）、酢酸（33 μL）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（4.3 mg, 0.068 mmol）を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（10.0 mg, 0.047 mmol）を加え、さらに2時間攪拌した。得られた反応混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム=1/9（v/v））で2度精製し、表題化合物を無色固体として得た（1.4 mg, 収率 9.3%）。

20

【1338】

合成例^a 29

1-[4-（7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル）ピペリジン-1-イル]-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オン

参考合成例^a 104で得られた1-（ピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 酢酸塩（30.0 mg, 0.0992 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（1 mL）溶液に3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸（14.0 μL, 0.161 mmol）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（48.0 mg, 0.248 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（34.0 mg, 0.248 mmol）及びトリエチルアミン（43.0 μL, 0.310 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した後、水（1 mL）を加え、さらに1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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（v/v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た（11.7 mg, 収率 34%）。

30

【1339】

合成例^a 30

4-（7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル）-N-（1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）ピペリジン-1-カルボキサミド

参考合成例^a 104で得られた1-（ピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 酢酸塩（25.0 mg, 0.0827 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）溶液に参考合成例^a 36で得られた1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸フェニル（27.0 mg, 0.124 mmol）とトリエチルアミン（22.0 μL, 0.155 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え不溶物をろ取した。得られた固体をメタノール、クロロホルム、アセトニトリル及びエタノールで洗浄し、表題化合物を無色固体として得た（19.3 mg, 収率 63%）。

40

【1340】

50

合成例^a 3 1

N－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）－４－（７H－ピロロ〔３，２－e〕〔１，２，３〕トリアゾロ〔１，５－c〕ピリミジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド

１，３，４－チアジアゾール－２－イルカルバミン酸フェニルの代わりに、参考合成例^a 3 7で得られた（３－メチルイソチアゾール－５－イル）カルバミン酸フェニルを用いる以外は、合成例^a 3 0と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た（17.6 mg，収率 56%）。

【１３４１】

合成例^a 3 2

１－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－７H－ピロロ〔３，２－e〕〔１，２，３〕トリアゾロ〔１，５－c〕ピリミジン

参考合成例^a 1 0 4で得られた１－（ピペリジン－４－イル）－７H－ピロロ〔３，２－e〕〔１，２，３〕トリアゾロ〔１，５－c〕ピリミジン 酢酸塩（20.0 mg，0.0662 mmol）のアセトニトリル（1 mL）溶液にベンジルブロミド（15.0 μL，0.124 mmol）とN，N－ジイソプロピルエチルアミン（28.0 μL，0.166 mmol）を加え、6 0℃で２時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝１／３０→１／２５（v／v））で精製し、得られた固体をイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物を無色固体として得た（2.92 mg，収率 13%）。

【１３４２】

合成例^a 3 3～4 3

ベンジルブロミドの代わりに、４－（トリフルオロメチル）ベンジルブロミド、４－シアノベンジルブロミド、３－シアノベンジルブロミド、４－（クロロメチル）－３，５－ジメチルイソキサゾール、４－（トリフルオロメトキシ）ベンジルブロミド、４－（トリフルオロメチルチオ）ベンジルブロミド、３－（トリフルオロメチル）ベンジルブロミド、４－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゾニトリル、１－ブロモ－４－（ブロモメチル）ベンゼン、１－（２－ブロモエチル）－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン又は４－フルオロベンジルブロミドを用いる以外は、実質的に合成例^a 3 2と同様の反応を実施して、合成例^a 3 3～4 3の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 7に示す。

【１３４３】

10

20

30

【表 3】

(表^a 7)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
33	1-{1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine	colorless solid	64%
34	4-{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzonitrile	pale yellow solid	38%
35	3-{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzonitrile	colorless solid	37%
36	4-{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-3, 5-dimethylisoxazole	colorless solid	38%
37	1-{1-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine	colorless solid	33%
38	1-(1-{4-[(trifluoromethyl)thio]benzyl}piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine	colorless solid	28%
39	1-{1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine	colorless solid	35%
40	4-{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-3-fluorobenzonitrile	colorless solid	45%
41	1-[1-(4-bromobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine	colorless solid	64%
42	1-{1-[4-(trifluoromethyl)phenethyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine hydrochloride	colorless solid	33%
43	1-[1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidine	colorless solid	2.0%

10

20

30

【1344】

合成例^a 44

5-{[4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}チアゾール

参考合成例^a 104で得られた1-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン 酢酸塩 (20.0 mg, 0.0662 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、チアゾール-5-カルバルデヒド (11.0 μL, 0.124 mmol)、酢酸 (100 μL) 及び2-ピコリンボラン (13.0 mg, 0.124 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/30 → 1/25 → 1/20 (v/v)) で精製した。得られた固体をイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物を無色固体として得た (9.05 mg, 収率 40%)。

40

【1345】

合成例^a 45～55

チアゾール-5-カルバルデヒドの代わりに、3-フェニルプロピオンアルデヒド、3

50

ーフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、2-ホルミルチアゾール、5-クロロチオフエン-2-カルボキシアルデヒド、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド、シクロペンタノン、6-(トリフルオロメチル)3-ピリジンカルボキシアルデヒド、3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルベンゾニトリル、4-クロロベンズアルデヒド又は3-フルオロベンズアルデヒドを用いる以外は、実質的に合成例44と同様の反応を実施して、合成例^a45～55の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a8に示す。

【1346】

【表4】

(表^a8)

10

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
45	1-[1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	35%
46	1-[1-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	62%
47	1-{1-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	31%
48	2-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}thiazole	colorless solid	61%
49	1-{1-[5-chlorothiophen-2-yl]methyl}piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	27%
50	1-[1-(cyclohexylmethyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	41%
51	1-(1-cyclopentylpiperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	63%
52	1-(1-{[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	55%
53	4-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-3,5-difluorobenzonitrile	colorless solid	5.0%
54	1-[1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	24%
55	1-[1-(3-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	33%

20

30

40

【1347】

合成例^a56

1-{1-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

チアゾール-5-カルバルデヒドの代わりに、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノンを用いる以外は、合成例^a44と実質的に同様の反応を実施して、異性体混合物を淡黄色固体として得た。得られた異性体混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メ

50

タノール／クロロホルム＝１／９（ｖ／ｖ）で精製し、低極性画分（合成例^a 56a；淡黄色固体，5.6 mg，収率 22%）と高極性画分（合成例^a 56b；淡黄色固体，4.9 mg，収率 19%）の表題化合物の２種類の異性体を得た。

【1348】

合成例^a 57

4－（7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン－1－イル）－N－〔3－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピペリジン－1－カルボキ
サミド

参考合成例^a 104で得られた1－（ピペリジン－4－イル）－7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン 酢酸塩（20.0 mg，0.0662 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）溶液にイソシアン酸3－（トリフルオロメチル）フェニル（14.0 μL，0.0990 mmol）とトリエチルアミン（14.0 μL，0.0990 mmol）を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝１／９（ｖ／ｖ））で精製し、表題化合物を淡灰色固体として得た（7.5 mg，収率 27%）。

【1349】

合成例^a 58

〔4－（7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン－1－イル）ピペリジン－1－イル〕〔4－（トリフルオロメチル）フェニル〕メタノ
ン

参考合成例^a 104で得られた1－（ピペリジン－4－イル）－7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン 酢酸塩（20.0 mg，0.0662 mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド（1 mL）溶液に4－（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド（14.8 μL，0.100 mmol）とトリエチルアミン（13.9 μL，0.100 mmol）を加え、氷冷下で80分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝１／１９（ｖ／ｖ））で精製し、表題化合物を無色油状物として得た（16.3 mg，収率 59%）。

【1350】

合成例^a 59

〔t r a n s－4－（7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン－1－イル）シクロヘキシル〕カルバミン酸 t e r t－ブチル

（7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－4－イル）（オートル）メタノンの代わりに、参考合成例^a 46で得られた〔t r a n s－4－（7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－4－カルボニル）シクロヘキシル〕カルバミン酸 t e r t－ブチルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た（4.7 mg，収率 15%）。

【1351】

合成例^a 60

〔t r a n s－4－（7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン－1－イル）シクロヘキシル〕カルバミン酸ベンジル

（7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－4－イル）（オートル）メタノンの代わりに、参考合成例^a 48で得られた〔t r a n s－4－（7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－4－カルボニル）シクロヘキシル〕カルバミン酸ベンジルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た（10.0 mg，収率 29%）。

【1352】

合成例^a 61

t r a n s－4－（7H－ピロロ〔3，2－e〕〔1，2，3〕トリアゾロ〔1，5－c〕ピリミジン－1－イル）シクロヘキサンアミン

[trans-4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]カルバミン酸ベンジル(7.00 mg, 0.0180 mmol)のエタノール(1 mL)とクロロホルム(1 mL)の混合溶液にアルゴン雰囲気下、5%パラジウム-炭素(5.00 mg)を添加後、反応系中を水素で置換し、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(富士シリシア化学社製NH-PLC05プレート:メタノール/クロロホルム=1/19(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(0.35 mg, 収率 8.0%)。

【1353】

合成例^a62

1-[trans-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)(オートリル)メタノンの代わりに、参考合成例^a50で得られた[trans-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル](7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノンを用いる以外は、合成例^a5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(52.4 mg, 収率 63%)。

【1354】

合成例^a63

1-[trans-4-メトキシシクロヘキシル]-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)(オートリル)メタノンの代わりに、参考合成例^a53で得られた[trans-4-メトキシシクロヘキシル](7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メタノンを用いる以外は、合成例^a5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た(7.80 mg, 収率 7.6%)。

【1355】

合成例^a64~69

(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)(オートリル)メタノンの代わりに、参考合成例^a61~66で得られた化合物を用いる以外は、実質的に合成例^a5と同様の反応を実施して、合成例^a64~69の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a9に示す。

【1356】

10

20

30

【表 5】

(表^a 9)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
64	1-(4,4-difluorocyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	pale cream solid	51%
65	1-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	47%
66	1-cycloheptyl-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	49%
67	1-cyclobutyl-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	56%
68	1-cyclopentyl-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	yellow amorphous	10%
69	1-[trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	12%

10

【1357】

合成例^a 70

20

1-[trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)(オートル)メタノンの代わりに、参考合成例^a 67で得られた(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)[cis-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メタノンを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(12.0 mg, 収率 23%)。(cis体の原料を用いたにも関わらず、trans体の単一生成物として表題化合物を得た。)

【1358】

合成例^a 71

30

エタンチオ酸 S-{[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}

トリフェニルホスフィン(58.0 mg, 0.221 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジイソプロピル(116 μ L, 0.428 mmol)、合成例^a 10で得られた[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノール(30.0 mg, 0.111 mmol)及びチオ酢酸(16.0 μ L, 0.225 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温させながら30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/10→1/3(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(22.4 mg, 収率 62%)。

40

【1359】

合成例^a 72

酢酸 [trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル

チオ酢酸の代わりに、酢酸を用いる以外は、合成例^a 71と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(18.3 mg, 収率 53%)。

【1360】

合成例^a 73

1-[trans-4-(フルオロメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-

50

e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

合成例^a 10で得られた [trans-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] メタノール (30.0 mg, 0.111 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 懸濁液に、氷冷下で三フッ化 N, N-ジエチルアミノ硫黄 (16.1 μL, 0.122 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温させながら 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/5→1/3 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (6.7 mg, 収率 22%)。

【1361】

10

合成例^a 741-[trans-4-(プロモメチル) シクロヘキシル]-7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

合成例^a 10で得られた [trans-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] メタノール (50.0 mg, 0.184 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、氷冷下でトリフェニルホスフィン (58.0 mg, 0.221 mmol) と N-ブロモスクシンイミド (39.0 mg, 0.221 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温させながら 19 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (27.4 mg, 収率 44%)。

20

【1362】合成例^a 751-[trans-4-(クロロメチル) シクロヘキシル]-7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

N-ブロモスクシンイミドの代わりに、N-クロロスクシンイミドを用いる以外は、合成例^a 74と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (1.25 mg, 収率 2%)。

【1363】合成例^a 76[trans-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] メタンチオール

30

合成例^a 71で得られたエタンチオ酸 S-{[trans-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] メチル} (30.0 mg, 0.0911 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28重量%メタノール溶液, 10 μL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物中に析出した固体をろ過し、メタノールで洗浄した。得られたろ液と洗浄液に水を加え、析出した固体をろ取した後、減圧下乾燥し、表題化合物を無色固体として得た (12.9 mg, 収率 49%)。

【1364】合成例^a 771-{trans-4-[(メチルスルホニル) メチル] シクロヘキシル}-7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン

40

合成例^a 74で得られた 1-[trans-4-(プロモメチル) シクロヘキシル]-7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (27.3 mg, 0.0817 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム (10.8 mg, 0.106 mmol) を加え、室温で 30 分間及び 65℃で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、メタンスルフィン酸ナトリウム (21.7 mg, 0.12 mmol) を加え、65℃で 7.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/1 (v/v))

50

）で精製し、表題化合物を無色固体として得た（5.3 mg，収率 25%）。

【1365】

合成例^a78

t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c]
ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルバルデヒド

合成例^a10で得られた [t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル] メタノール (50.0 mg, 0.184 mmol) のトルエン (1 mL) とジメチルスルホキシド (200 μL) の混合溶液に、2 - ヨードキシ安息香酸 (62.0 mg, 0.221 mmol) を加え、室温で30分間及び50℃で3時間攪拌した。反応混合物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、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (38.0 mg, 収率 77%)。

【1366】

合成例^a79

1 - [t r a n s - 4 - (ジフルオロメチル) シクロヘキシル] - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン

[t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル] メタノールの代わりに、t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルバルデヒドを用いる以外は、合成例^a73と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (21.1 mg, 収率 65%)。

【1367】

合成例^a80

t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c]
ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボン酸

合成例^a78で得た t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルバルデヒド (25.8 mg, 0.0958 mmol) の t - ブタノール (0.31 mL) 溶液に、リン酸二水素ナトリウム (34.4 mg, 0.287 mmol)、水 (0.31 mL) 及び2 - メチル - 2 - ブテン (0.31 mL, 2.87 mmol) を加えた後、亜塩素酸ナトリウム (43.3 mg, 0.479 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=10/1→4/1→2/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (14.7 mg, 収率 54%)。

【1368】

合成例^a81

t r a n s - 4 - (7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c]
ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキサノール

参考合成例^a70で得られた1 - {4 - [(t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ] シクロヘキシル} - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン (400 mg, 0.807 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、氷冷下でテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 Mテトラヒドロフラン溶液, 0.97 mL, 0.986 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した後、40℃で1.5時間攪拌した。反応溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 Mテトラヒドロフラン溶液, 0.458 mL, 0.484 mmol) を加え、40℃で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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→クロロホルム/メタノール=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (78.1 mg, 収率 37%)。

【1369】

10

20

30

40

50

合成例^a 8 2

4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノン

[trans-4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノールの代わりに、trans-4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノールを用いる以外は、合成例^a 7 8と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た(27.1 mg, 収率 35%)。

【1370】

合成例^a 8 3

cis-4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノール

参考合成例^a 7 4で得られた1-{4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]シクロヘキシル}-7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン(1.18 g, 3.16 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液, 3.8 mL, 3.79 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した後、さらにテトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液, 7.6 mL, 7.58 mmol)を加えて、60℃に昇温して8時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/1(v/v)→酢酸エチル)で精製し、低極性画分(無色固体, 237 mg)と、高極性画分(無色固体, 438 mg)を得た。得られた低極性画分にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液, 440 μL)を加え、室温で4日間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。濃縮物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(v/v)→酢酸エチル)で精製し、表題化合物を無色固体として得た(66.4 mg, 収率 14%)。

【1371】

合成例^a 8 4

4-(7H-イミダゾ[1, 5-c]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-イミダゾ[1, 5-c]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに、参考合成例^a 7 8で得られた4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-イミダゾ[1, 5-c]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、合成例^a 3と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を黄色固体として得た(4.6 mg, 収率 2%)。

【1372】

合成例^a 8 5

4-(3-チオキソ-3, 7-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1, 5-c]ピロロ[3, 2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

参考合成例^a 7 9で得られた4-[アミノ(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(50.0 mg, 0.137 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に、二硫化炭素(81.0 μL, 1.35 mmol)とトリエチルアミン(56.0 μL, 0.405 mmol)を加え、75℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、析出した固体をろ取し、メタノールで洗浄して、表題化合物を黄色固体として得た(28.0 mg, 収率 51%)。

【1373】

合成例^a 8 6

1-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-2H-イ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 5-c] ピロロ [3, 2-e] ピリミジン-3 (7H)-チオン

4-[アミノ(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに、参考合成例^a 82で得られた(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル){1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-4-イル}メタンアミンを用いる以外は、合成例^a 85と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を黄色固体として得た(2.6 mg, 収率 4%)。

【1374】

合成例^a 87

3-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)(o-トリル)メタノンの代わりに、参考合成例^a 84で得られた3-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-カルボニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を黄色固体として得た(186 mg, 収率 60%)。

【1375】

合成例^a 88

4-{[trans-4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}チオモルホリン 1, 1-二酸化物

合成例^a 78で得られたtrans-4-(7H-ピロロ[3, 2-e][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド(30.0 mg, 0.111 mmol)のメタノール(2 mL)と酢酸(200 μL)の混合溶液に、チオモルホリン 1, 1-二酸化物(22.6 mg, 0.167 mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、2-ピコリンボラン(17.9 mg, 0.167 mmol)を加えさらに室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル(1 mL)、ヘキサン(1 mL)及びクロロホルム(100 μL)の混合溶液を加え、析出した固体をろ別し、表題化合物を無色固体として得た(28.3 mg, 収率 65%)。

【1376】

合成例^a 89~120

チオモルホリン 1, 1-二酸化物の代わりに、ピペリジン-4-カルボニトリル、3-アミノプロパンニトリル、モルホリン、4-アミノベンゾニトリル、4-(アミノメチル)ベンゾニトリル 塩酸塩、(S)-3-フルオロピロリジン、(R)-3-フルオロピロリジン、3, 3-ジメチルアゼチジン 塩酸塩、4, 4-ジフルオロピペリジン 塩酸塩、[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン、4-(トリフルオロメチル)アニリン、4-フルオロアニリン、(4-フルオロフェニル)メタンアミン、4-フルオロ-N-メチルアニリン、4-アミノ-3-メチルベンゾニトリル、2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン、4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、(5-メチルチオフェン-2-イル)メタンアミン 塩酸塩、2-フルオロエタンアミン 塩酸塩、4-(メチルアミノ)ベンゾニトリル、1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エタンアミン、[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタンアミン、2-(4-フルオロフェニル)エタンアミン、[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン、[4-(メチルスルホニル)フェニル]メタンアミン、4-(トリフルオロメトキシ)アニリン、2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン、2-アミノ-5-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン、4-モルホリノアニリン、(S)-ピロリジン-3-オール 塩酸塩、又は(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンを用いる以外は、実質的に合成例^a 88と同様の反応を実施して、合成例^a 89~120の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 10~表^a 12に示す。

【1377】

【表 6】

(表^a 10)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
89	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperidine-4-carbonitrile	colorless solid	83%
90	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)propanenitrile	colorless solid	74%
91	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)morpholine	colorless solid	73%
92	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)benzonitrile	colorless solid	57%
93	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)methyl]benzonitrile	colorless solid	64%
94	1-(trans-4-([(S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)methyl]cyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	80%
95	1-(trans-4-([(R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)methyl]cyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	63%
96	1-[trans-4-[(3,3-dimethylazetidin-1-yl)methyl]cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	37%
97	1-[trans-4-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	64%
98	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]methanamine	colorless solid	59%
99	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-4-(trifluoromethyl)aniline	colorless solid	63%
100	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-4-fluoroaniline	colorless solid	31%
101	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-(4-fluorobenzyl)methanamine	colorless solid	67%
102	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-4-fluoro-N-methylaniline	colorless solid	78%
103	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-3-methylbenzonitrile	colorless solid	82%

10

20

30

40

【1378】

【表 7】

(表^a 1 1)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
104	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)aniline	colorless solid	66%
105	4-({[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile	colorless solid	61%
106	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[(5-methylthiophen-2-yl)methyl]methanamine	colorless solid	49%
107	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-fluoroethanamine	colorless solid	19%
108	4-({[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}(methyl)amino)benzonitrile	colorless solid	36%
109	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-1-(3,4-difluorophenyl)ethanamine	colorless solid	8.1%
110	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]methanamine	colorless solid	16%
111	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-(4-fluorophenyl)ethanamine	pale purple solid	12%
112	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]methanamine	colorless solid	5.1%
113	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]methanamine	colorless solid	5.0%
114	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-4-(trifluoromethoxy)aniline	colorless solid	69%
115	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-chloro-4-(trifluoromethoxy)aniline	colorless solid	77%
116	2-({[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)-5-fluorobenzonitrile	colorless solid	59%

10

20

30

40

【表 8】

(表^a 12)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
117	N- {[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-4-fluoro-2-(trifluoromethyl)aniline	colorless solid	63%
118	N- {[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-4-morpholinoaniline	colorless solid	58%
119	(S)-1- {[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}pyrrolidin-3-ol	pale yellow solid	45%
120	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N- {[(S)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl}methanamine	colorless solid	33%

10

【1380】

合成例^a 121

20

4- {[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル

合成例^a 82で得られた4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノン(21.5 mg, 0.0842 mmol)のメタノール(1 mL)と酢酸(0.1 mL)の混合溶液に、4-アミノベンゾニトリル(15.0 mg, 0.126 mmol)と2-ピコリンボラン(13.5 mg, 0.126 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(富士シリシア化学製NH-PLC05プレート:酢酸エチル)で精製し、シス/トランス混合物である表題化合物を淡黄色固体として得た(17.1 mg, 収率 57%)。

【1381】

30

合成例^a 122~133

4-アミノベンゾニトリルの代わりに、2-(ピリジン-4-イル)エタンアミン、2-フェニルエタンアミン、モルホリン、2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンアミン、2-モルホリノエタンアミン、ペペリジン-4-カルボニトリル、4-(トリフルオロメチル)アニリン、4-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロ-N-メチルアニリン、4-フルオロアニリン、4-アミノ-3-メチルベンゾニトリル又は2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いる以外は、実質的に合成例^a 121と同様の反応を実施して、シス/トランス混合物である合成例^a 122~133の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 13に示す。

40

【1382】

【表 9】

(表^a 13)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
122	N-[2-(pyridin-4-yl)ethyl]-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	49%
123	N-phenethyl-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	33%
124	4-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]morpholine	pale brown solid	28%
125	4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)-N-[3-(trifluoromethyl)phenethyl]cyclohexanamine	colorless oil	2.2%
126	N-(2-morpholinoethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	gray amorphous	59%
127	1-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]piperidine-4-carbonitrile	colorless solid	67%
128	N-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-4-(trifluoromethyl)aniline	pale yellow solid	71%
129	4-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-3-fluorobenzonitrile	colorless solid	8.8%
130	N-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-4-fluoro-N-methylaniline	colorless solid	63%
131	N-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-4-fluoroaniline	colorless solid	59%
132	4-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-3-methylbenzonitrile	colorless solid	23%
133	N-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)aniline	colorless solid	22%

10

20

30

【1383】

合成例^a 134

134a: 4-{[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル

134b: 4-{[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル

合成例^a 121で得られた4-{[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル(16.5 mg, 0.462 mmol)をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2(v/v))により、低極性画分として4-{[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル(合成例^a 134a; 淡黄色固体, 7.3 mg, 収率 4%)、及び高極性画分として4-{[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}ベンゾニトリル(合成例^a 134b; 淡黄色固体, 7.3 mg, 収率 4%)を得た。

40

50

1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] アミノ
} ベンゾニトリル (合成例^a 134b; 淡黄色固体, 3.0 mg, 収率 18%) を分離した。

【1384】

合成例^a 135

135a: c i s-N-フェネチル-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3]
トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン

135b: t r a n s-N-フェネチル-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2,
3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン

4-{[4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキシル] アミノ} ベンゾニトリルの代わりに、合成例^a 123で得られたN-フェネチル-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミンを用いる以外は、実質的に合成例^a 134と同様の操作を実施して、低極性画分としてc i s-N-フェネチル-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン (合成例^a 135a; 無色固体, 3.22 mg, 収率 16%)、及び高極性画分としてt r a n s-N-フェネチル-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン (合成例^a 135b; 無色固体, 2.52 mg, 収率 11%) を得た。

【1385】

合成例^a 136

136a: c i s-N-(3-フェニルプロピル)-4-(7H-ピロロ [3, 2-e]
[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン

136b: t r a n s-N-(3-フェニルプロピル)-4-(7H-ピロロ [3, 2-e]
[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン

合成例^a 82で得られた4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサノン (30.0 mg, 0.118 mmol) のメタノール (1.5 mL) と酢酸 (0.15 mL) の混合溶液に、室温で3-フェニルプロパン-1-アミン (25.0 μ L, 0.176 mmol) を加え、40°Cに昇温し30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、2-ピコリンボラン (19.0 mg, 0.176 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に1M塩酸と酢酸エチルを加え、水層を分離し、水層に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、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (山善社製ハイフラッシュアミノシリカゲルカラム: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1 (v/v) $\rightarrow$ 酢酸エチル) で精製し、低極性画分としてc i s-N-(3-フェニルプロピル)-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン (合成例^a 136a; 無色油状物, 6.00 mg, 収率 13%)、及び高極性画分としてt r a n s-N-(3-フェニルプロピル)-4-(7H-ピロロ [3, 2-e] [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-1-イル) シクロヘキサミン (合成例^a 136b; 無色固体, 2.52 mg, 収率 5.7%) を得た。

【1386】

合成例^a 137~139

3-フェニルプロパン-1-アミンの代わりに、4-(アミノメチル) ベンゾニトリル、[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メタンアミン、又はモルホリン-4-アミンを用いる以外は、実質的に合成例^a 136と同様の反応を実施して、低極性画分として合成例^a 137a~139a及び高極性画分として合成例^a 137b~139bを得た。得られた化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 14に示す。

【1387】

【表 10】

(表^a 14)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
137a	4-([cis-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)methyl)benzonitrile	colorless solid	39%
137b	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)methyl)benzonitrile	colorless solid	40%
138a	cis-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]cyclohexanamine	colorless solid	51%
138b	trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]cyclohexanamine	colorless solid	30%
139a	N-[cis-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]morpholin-4-amine	Pale yellow solid	21%
139b	N-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]morpholin-4-amine	Pale yellow solid	17%

10

20

【1388】

合成例^a 140

[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)フェニル]メタノール

参考合成例^a 88で得られた1-(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}フェニル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(3.58 g, 9.43 mmol)のジクロロメタン(20 mL)とメタノール(50 mL)の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(1.18 g, 4.72 mmol)を加え、60℃で8時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1(v/v)→酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール=1/1(v/v))で精製し、表題化合物を乳白色固体として得た(831 mg, 収率 33%)。

30

【1389】

合成例^a 141

[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノール

1-(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}フェニル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの代わりに、参考合成例^a 92で得られた1-(trans-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンを用いる以外は、合成例^a 140と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た(2.05 g, 収率 78%)。(合成例^a 10の別途合成法)

40

【1390】

合成例^a 142~144

ベンジルブロミドの代わりに、1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン、2-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)フラン又は5-(プロモメチル)チオフェン-2-カルボニトリル(参考合成例^a 93)を用いる以外は、実質的に合成例^a 32と

50

同様の反応を実施して、合成例^a 142～144の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 15に示す。

【1391】

【表11】

(表^a 15)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
142	1-[1-(2-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	11%
143	1-(1-{[5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl}piperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	4.0%
144	5-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}thiophene-2-carbonitrile	colorless solid	15%

10

【1392】

合成例^a 145～171

チアゾール-5-カルバルデヒドの代わりに、6-フルオロニコチンアルデヒド、フラン-2-カルバルデヒド、5-ヨードフラン-2-カルバルデヒド、チオフェン-2-カルバルデヒド、5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド、2-クロロチアゾール-5-カルバルデヒド、1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド、1,2,3-チアジアゾール-4-カルバルデヒド、2-プロモチアゾール-5-カルバルデヒド、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、4-(メチルスルホニル)ベンズアルデヒド、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド、4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド、2-クロロイソニコチンアルデヒド、3-フルオロイソニコチンアルデヒド、5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド、3-クロロイソニコチンアルデヒド、2,4-ジフルオロベンズアルデヒド、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド、3,4-ジフルオロベンズアルデヒド、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド、4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド、6-メトキシニコチンアルデヒド、又は(2-オキシエチル)カルバミン酸tert-ブチルを用いる以外は、実質的に合成例^a 44と同様の反応を実施して、合成例^a 145～171の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 16及び表^a 17に示す。

20

30

【1393】

【表 1 2】

(表^a 1 6)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
145	1-{1-[(6-fluoropyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	66%
146	1-[1-(furan-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	7.0%
147	1-{1-[(5-iodofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	66%
148	1-[1-(thiophen-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	49%
149	1-{1-[(5-bromofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	56%
150	5-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-2-chlorothiazole	colorless solid	62%
151	1-{1-[(1H-pyrazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	17%
152	4-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-1,2,3-thiadiazole	colorless solid	45%
153	5-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-2-bromothiazole	colorless solid	58%
154	1-{1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	27%
155	1-{1-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	9.0%
156	1-{1-[4-(methylsulfonyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	21%
157	1-{1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	8.0%
158	1-[1-(4-chloro-2-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	50%
159	1-[1-(4-chloro-3-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	44%
160	1-{1-[(2-chloropyridin-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	39%

【表 1 3】

(表^a 1 7)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
161	1-{1-[(3-fluoropyridin-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	22%
162	1-{1-[(5-fluoropyridin-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	39%
163	1-{1-[(3-chloropyridin-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	33%
164	1-[1-(2,4-difluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	pink solid	17%
165	1-[1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	18%
166	1-[1-(3,4-difluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	30%
167	1-{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	15%
168	2-(4-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}phenoxy)ethanol	colorless solid	7.0%
169	1-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	11%
170	1-{1-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	15%
171	tert-butyl {2-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]ethyl}carbamate	pale yellow amorphous	75%

10

20

30

【1 3 9 5】

合成例^a 1 7 2 ~ 1 9 3

チオモルホリン 1, 1-二酸化物の代わりに、3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-2-オール（参考合成例^a 1 0 1）、4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アニリン、2-フェニルエタンアミン、2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン、4-クロロアニリン、(4-クロロフェニル)メタンアミン、2-(4-クロロフェニル)エタンアミン、5-フルオロインドリン、3, 3'-アザンジイルジプロパンニトリル、(S)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン、(5-メチルフラン-2-イル)メタンアミン、(5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン、(S)-1-アミノプロパン-2-オール、(R)-1-アミノプロパン-2-オール、2-アミノ-1-フェニルエタノール、(S)-ピロリジン-3-カルボニトリル 塩酸塩、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン、5-(メチルスルホニル)インドリン、N, N-ジメチルインドリン-5-スルホンアミド、1-(2-アミノエチル)イミダゾリジン-2-オン、2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタンアミン 二塩酸塩、又はフェニルメタンアミンを用いる以外は、実質的に合成例^a

40

50

88と同様の反応を実施して、合成例^a 172～193の化合物を合成した。合成した化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 18及び表^a 19に示す。

【1396】

【表 1 4】

(表^a 1 8)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
172	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)-1,1,1-trifluoro-2-phenylpropan-2-ol	colorless solid	31%
173	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]aniline	colorless solid	10%
174	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-phenylethanamine	colorless solid	97%
175	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-(trifluoromethyl)-1H-benzodimidazol-5-amine	colorless solid	15%
176	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-4-chloroaniline	colorless solid	52%
177	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-(4-chlorobenzyl)methanamine	colorless solid	37%
178	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-(4-chlorophenyl)ethanamine	pale purple solid	86%
179	1-[trans-4-((5-fluoroindolin-1-yl)methyl)cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	83%
180	3,3'-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}azanediyl)dipropanenitrile	colorless solid	74%
181	(S)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine	colorless solid	71%
182	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[(5-methylfuran-2-yl)methyl]methanamine	pale yellow solid	44%
183	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-[(5-methylpyrazin-2-yl)methyl]methanamine	colorless solid	55%
184	(S)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)propan-2-ol	colorless solid	21%
185	(R)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)propan-2-ol	colorless solid	20%

【1 3 9 7】

10

20

30

40

50

【表 15】

(表^a 19)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
186	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)-1-phenylethanol	colorless solid	24%
187	(S)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}pyrrolidine-3-carbonitrile	colorless solid	71%
188	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2,2,2-trifluoroethanamine	colorless solid	48%
189	1-(trans-4-([5-(methylsulfonyl)indolin-1-yl)methyl]cyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	57%
190	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-N,N-dimethylindoline-5-sulfonamide	colorless solid	72%
191	1-[2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}amino)ethyl]imidazolidin-2-one	colorless solid	33%
192	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)ethanamine hydrochloride	colorless solid	56%
193	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-benzylmethanamine	colorless solid	84%

10

20

30

【1398】

合成例^a 194～197

3-フェニルプロパン-1-アミンの代わりに、フェニルメタンアミン、(4-フルオロフェニル)メタンアミン、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-2-オール(参考合成例^a 101)、又は(4-クロロフェニル)メタンアミンを用いる以外は、実質的に合成例^a 136と同様の反応を実施して、低極性画分として合成例^a 194a～197a及び高極性画分として合成例^a 194b～197bを得た。得られた化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 20に示す。

【1399】

【表 16】

(表^a 20)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
194a	cis-N-benzyl-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	44%
194b	trans-N-benzyl-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	37%
195a	cis-N-(4-fluorobenzyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	30%
195b	trans-N-(4-fluorobenzyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	24%
196a	3-{[cis-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-1,1,1-trifluoro-2-phenylpropan-2-ol	colorless solid	34%
196b	3-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-1,1,1-trifluoro-2-phenylpropan-2-ol	colorless solid	39%
197a	cis-N-(4-chlorobenzyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	15%
197b	trans-N-(4-chlorobenzyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	24%

10

20

30

【1400】

合成例^a 198~204

3-フェニルプロパン-1-アミンの代わりに、2-(4-クロロフェニル)エタナミン、3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(参考合成例^a 100)、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール(参考合成例^a 102)、2-(4-フルオロフェニル)エタナミン、2-アミノ-1-フェニルエタノール、(S)-2-アミノ-1-フェニルエタノール、又は(R)-2-アミノ-1-フェニルエタノールを用いる以外は、実質的に合成例^a 136と同様の反応を実施して、高極性画分として合成例^a 198b~204bを得た。得られた化合物の化合物の名称、形態及び収率を表^a 21に示す。

40

【1401】

【表 17】

(表^a 21)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
198b	trans-N-(4-chlorophenethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	17%
199b	3-((trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)amino)-2-(4-chlorophenyl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	pale green solid	37%
200b	3-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-1,1,1-trifluoro-2-(4-fluorophenyl)propan-2-ol	pale green solid	42%
201b	trans-N-(4-fluorophenethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	24%
202b	2-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-1-phenylethanol	colorless solid	8.0%
203b	(S)-2-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-1-phenylethanol	pale yellow solid	26%
204b	(R)-2-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-1-phenylethanol	colorless solid	9.0%

10

20

【1402】

合成例^a 205

N-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-4-クロロアニリン

4-アミノベンズニトリルの代わりに、4-クロロアニリンを用いる以外は、実質的に合成例^a 121と同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(10.2 mg, 収率 28%)。

【1403】

合成例^a 206

trans-N-(4-フルオロフェニル)-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

合成例^a 80で得られたtrans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸(19.5 mg, 0.0683 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液に、4-フルオロアニリン(0.0977 mL, 0.102 mmol)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(38.8 mg, 0.102 mmol)を加えた後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0238 mL, 0.137 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(富士シリシア化学社製NH-PLC05プレート:酢酸エチル)で精製した。得られた固体をメタノールで洗浄し、表題化合物を無色固体として得た(6.45 mg, 収率 25%)。

30

40

【1404】

50

合成例^a 207～209

4-フルオロアニリンの代わりに、(4-フルオロフェニル)メタンアミン、2-(4-フルオロフェニル)エタンアミン、又は(S)-3-フルオロピロリジンを用いる以外は、実質的に合成例^a 206と同様の反応を実施して、合成例^a 207～209の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 22に示す。

【1405】

【表18】

(表^a 22)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
207	trans-N-(4-fluorobenzyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	56%
208	trans-N-(4-fluorophenethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	48%
209	[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl][(S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]methanone	colorless solid	31%

10

20

【1406】

合成例^a 210

4-{[4-(7H-イミダゾ[1,5-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンズニトリル

3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-イミダゾ[1,5-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに、参考合成例^a 97で得られた4-{[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-イミダゾ[1,5-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンズニトリルを用いる以外は、合成例^a 3と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を褐色固体として得た(1.3 mg, 収率 4%)。

30

【1407】

合成例^a 211

3-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)(o-トリル)メタノンの代わりに、参考合成例^a 99で得られた3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルを用いる以外は、合成例^a 5と実質的に同様の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た(27.4 mg, 収率 2%)。

40

【1408】

合成例^a 212

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノール

参考合成例^a 104で得られた1-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン 酢酸塩(33.1 mg, 0.110 mmol)のエタノール(3 mL)溶液に、水(0.5 mL)、トリエチルアミン(0.1 mL)、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム(III)(12.7 mg, 0.0237 mmol)及び参考合成例^a 103で得られた2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシラン(47.0

50

mg, 0.250 mmol)を加え、80 °Cで3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝1／20（v／v））で精製した。得られた固体をヘキサン／酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を赤色固体として得た(19.7 mg, 収率 42%)。

【1409】

合成例^a 213 – 226

チアゾール-5-カルバルデヒドの代わりに、2-（4-ホルミルフェノキシ）アセトニトリル（参考合成例^a 105）、6-クロロニコチンアルデヒド、（E）-3-（フラン-2-イル）アクリルアルデヒド、1-メチル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド、3-クロロ-1H-インダゾール-5-カルバルデヒド、キノキサリン-6-カルバルデヒド、オキサゾール-4-カルバルデヒド、4-（ジフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド、4-（1H-イミダゾール-1-イル）ベンズアルデヒド、2-フルオロ-4-ホルミルベンズニトリル、2-フルオロ-5-ホルミルベンズニトリル、2, 6-ジフルオロ-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-カルバルデヒド、又は4-〔（2-シアノエチル）メチルアミノ〕ベンズアルデヒドを用いる以外は、実質的に合成例^a 44と同様の反応を実施し、合成例^a 213 – 226の化合物を得た。合成された化合物の名称、形態及び収率を表^a 23に示す。

【1410】

10

20

【表 19】

(表^a 23)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
213	2-(4-([4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl)phenoxy)acetonitrile	colorless solid	15%
214	1-{1-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	8%
215	(E)-1-{1-[3-(furan-2-yl)allyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	33%
216	1-(1-methylpiperidin-4-yl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	yellow solid	27%
217	1-{1-[(3-chloro-1H-indazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	4.0%
218	1-[1-(quinoxalin-6-ylmethyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	42%
219	4-([4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl)oxazole	colorless solid	23%
220	1-{1-[4-(difluoromethoxy)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	21%
221	1-{1-[4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	yellow solid	64%
222	4-([4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl)-2-fluorobenzonitrile	colorless solid	44%
223	5-([4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl)-2-fluorobenzonitrile	colorless solid	61%
224	1-{1-[2,6-difluoro-4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	26%
225	6-([4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one	colorless solid	12%
226	3-[(4-([4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl)phenyl)(methyl)amino]propanenitrile	colorless solid	5.0%

10

20

30

40

【1411】

合成例^a 227

1-{1-[(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

参考合成例^a 104で得られた1-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリア

50

ゾロ[1,5-c]ピリミジン酢酸塩 (20.0 mg, 0.0660 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液を、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルバルデヒド (20.0 μ L, 0.0990 mmol), ニコチン酸 (12.3 mg, 0.0990 mmol), 及び 2-ピコリンボラン (10.7 mg, 0.0990 mmol) と混合し、室温で1日間攪拌した。1M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、反応混合物を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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1 / 10 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (13.1 mg, 収率 48%)。

【1412】

合成例^a 228-239

2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルバルデヒド の代わりに、5-クロロフラン-2-カルバルデヒド, 2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3] ジオキソール-4-カルバルデヒド, 3-オキソ-2-フェニルプロパンニトリル, 2,6-ジクロロニコチンアルデヒド, ベンゾ[d]チアゾール-2-カルバルデヒド, 4,5-ジプロモチオフエン-2-カルバルデヒド, 2-モルホリノチアゾール-5-カルバルデヒド, 2-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル, 5-メチルチオフエン-2-カルバルデヒド, 4-プロモチオフエン-2-カルバルデヒド, 5-プロモチオフエン-2-カルバルデヒド 又は イソニコチンアルデヒドを用いた以外は、実質的に合成例^a 227の反応と同様に実施し、合成例^a 228 -239.の化合物を得た。合成された化合物の名称、形態及び収率は表^a 24に示す。

10

【1413】

【表 20】

(表^a 24)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
228	1-{1-[(5-chlorofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	41%
229	1-{1-[(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	26%
230	(Z)-3-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-phenylacrylonitrile	colorless solid	22%
231	1-{1-[(2,6-dichloropyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	29%
232	2-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzo[d]thiazole	colorless solid	13%
233	1-{1-[(4,5-dibromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	40%
234	4-(5-{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}thiazol-2-yl)morpholine	colorless solid	13%
235	(Z)-3-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-(4-chlorophenyl)acrylonitrile	pale purple solid	5.0%
236	1-{1-[(5-methylthiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	pale orange solid	27%
237	1-{1-[(4-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	8.0%
238	1-{1-[(5-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	41%
239	1-[1-(pyridin-4-ylmethyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	39%

10

20

30

【1414】

合成例^a 240-246

ベンジルブロマイドの代わりに、4-(クロロメチル)チアゾール塩酸塩、4-(プロモメチル)ベンズアミド(参考合成例^a 106)、4-(プロモメチル)フタロニトリル(参考合成例^a 108)、5-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(参考合成例^a 107)、4-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(参考合成例^a 109)、(1-プロモエチル)ベンゼン又は2-クロロアセトニトリルを用いた以外は、実質的に合成例^a 32と同様の反応を実施して、合成例^a 240-246の化合物を得た。合成された化合物の名称、形態及び収率は表^a 25に示した。

【1415】

40

【表 2 1】

(表^a 2 5)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
240	4-{{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}thiazole	colorless solid	21%
241	4-{{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzamide	colorless solid	24%
242	4-{{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}phthalonitrile	colorless solid	71%
243	5-{{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-2-(trifluoromethyl)benzonitrile	colorless solid	77%
244	4-{{[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}-2-(trifluoromethyl)benzonitrile	colorless solid	68%
245	1-[1-(1-phenylethyl)piperidin-4-yl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	pale purple solid	6.0%
246	2-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]acetonitrile	pale purple solid	35%

10

20

【1 4 1 6】

合成例^a 247-345

チオモルホリン 1,1-ジオキシド の代わりに、4-アミノ-2-クロロベンゾニトリル、4-アミノ-1-ナフトニトリル、3,4-ジフルオロアニリン、3,4,5-トリフルオロアニリン、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル、3-アミノジヒドロチオフエン-2(3H)-オン 塩酸塩、チアゾリジン、2,2-ジフルオロエタンアミン、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミン、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩、2-アミノアセトニトリル塩酸塩、ピペラジン-2-オン、ピペリジン-4-カルボキサミド、4-アミノフタロニトリル、5-アミノ-2-クロロベンゾニトリル、2-(4-アミノフェニル)アセトニトリル、(R)-ピロリジン-2-イル メタノール、(S)-ピロリジン-2-イル メタノール、(R)-ピロリジン-3-オール、2-(ベンジルアミノ)エタノール、2-プロモ-2,2-ジフルオロエタンアミン塩酸塩 (参考合成例^a 131)、(4-メトキシフェニル)メタンアミン、ピペリジン-4-オール、2-アミノエタノール、7-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-アミン、(R)-2-アミノ-1-フェニルエタノール、(S)-2-アミノ-1-フェニルエタノール、アゼチジン-3-カルボン酸、3-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン臭化水素酸塩、シクロプロピルアミン、アゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩、4-(2-アミノエチル)ベンゾニトリル (参考合成例^a 111)、シクロブタンアミン、シクロペンタンアミン、シクロプロピルメタンアミン、アゼチジン塩酸塩、ピロリジン、(R)-4-アミノイソオキサゾリジン-3-オン、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン、2,2-ジメチルシクロプロパンアミン塩酸塩、2-メチルシクロプロパンアミン、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン、1-(メトキシメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩、オキセタン-3-アミン、1-メチルシクロプロパンアミン塩酸塩、ジメチルアミン塩酸塩、2-(メチルアミノ)エタノール、2,2'-アザンジイルジエタノール、(R)-tert-

30

40

50

ブチル ピロリジン-3-イルカルバメート, 3-(フェニルアミノ)プロパンニトリル, (R)-ピロリジン-3-カルボニトリル塩酸塩, 3-(メチルアミノ)プロパンニトリル, (1s,3R,4r,5S,7s)-4-アミノアダマンタン-1-オール (参考合成例^a 129), (1s,3R,4s,5S,7s)-4-アミノアダマンタン-1-オール (参考合成例^a 130), *trans*-4-アミノシクロヘキサノール, 2-(シクロヘキシルアミノ)エタノール, *tert*-ブチル (S)-ピロリジン-3-イルカルバメート, 3-(4-クロロフェニル)オキセタン-3-アミン塩酸塩, 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール, 4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩, 2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール, *cis*-2-(アミノメチル)シクロヘキサノール塩酸塩, 1-(アミノメチル)シクロヘキサノール塩酸塩, 3-(ピペラジン-1-イル)プロパンニトリル, 2-(ピペラジン-1-イル)エタノール, ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩, 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-アミン, (R)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド, (S)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド, (R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩, (S)-2,2,2-トリフルオロ-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩, 3-(4-フルオロフェニル)オキセタン-3-アミン塩酸塩, 1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンアミン塩酸塩, 1-(4-フルオロフェニル)シクロブタンアミン塩酸塩, 2-メトキシ-N-メチルエタンアミン, ビス(2-メトキシエチル)アミン, (1-アミノシクロプロピル)メタノール塩酸塩, 3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩, メタンアミン塩酸塩, エタンアミン塩酸塩, プロパン-2-アミン, 2-メチルプロパン-2-アミン, プロパ-2-イン-1-アミン, 4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン, 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル, *tert*-ブチル (ピペリジン-4-イル-メチル)カルバメート, (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸*tert*-ブチル, 3-フルオロアゼチジン塩酸塩, 3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩, (R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン, 2-アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド塩酸塩, 2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-アミン, 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール, チエタン-3-アミン臭化水素酸塩又は1-(エチルスルホニル)ピペラジンをを用いた以外は、合成例^a 88と実質的に同様に実施して、合成例^a 247-345の化合物を得た。合成された化合物の名称、形態及び収率は表^a 26-33に示した。

10

20

【1417】

【表 2 2】

(表^a 2 6)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
247	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-2-chlorobenzonitrile	colorless solid	79%
248	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-1-naphthonitrile	pale pink solid	56%
249	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-3,4-difluoroaniline	colorless solid	47%
250	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-3,4,5-trifluoroaniline	colorless solid	65%
251	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-4-fluoro-3-(trifluoromethyl)aniline	colorless solid	47%
252	5-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-2-fluorobenzonitrile	colorless solid	69%
253	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)dihydrothiophen-2(3H)-one	colorless solid	73%
254	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)thiazolidine	pale pink solid	21%
255	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2,2-difluoroethanamine	pale purple solid	62%
256	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-3,3,3-trifluoropropan-1-amine	colorless solid	66%
257	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)azetidin-3-ol	colorless solid	37%
258	1-(trans-4-([4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	94%
259	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)acetonitrile	colorless solid	27%
260	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperazin-2-one	colorless solid	52%

10

20

30

40

50

【1418】

【表23】

(表 27)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
261	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperidine-4-carboxamide	colorless solid	8.0%
262	4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)phthalonitrile	colorless solid	54%
263	5-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-2-chlorobenzonitrile	colorless solid	75%
264	2-[4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)phenyl]acetonitrile	colorless solid	54%
265	((R)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)pyrrolidin-2-yl)methanol	colorless solid	71%
266	((S)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)pyrrolidin-2-yl)methanol	colorless solid	87%
267	(R)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)pyrrolidin-3-ol	colorless solid	68%
268	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)(benzyl)amino)ethanol	colorless solid	62%
269	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2-bromo-2,2-difluoroethanamine	colorless solid	42%
270	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-(4-methoxybenzyl)methanamine	colorless solid	30%
271	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperidin-4-ol	colorless solid	54%
272	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)ethanol	colorless solid	34%
273	7-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one	colorless solid	80%

10

20

30

40

【1419】

【表 2 4】

(表^a 2 8)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
274	6-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one	pale pink solid	98%
275	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amine	colorless solid	63%
276	(R)-2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-1-phenylethanol	colorless solid	50%
277	(S)-2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)-1-phenylethanol	colorless solid	73%
278	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid	colorless solid	90%
279	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)dihydrofuran-2(3H)-one	colorless solid	quant.
280	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)cyclopropanamine	colorless solid	34%
281	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)azetidine-3-carbonitrile	colorless solid	46%
282	4-[2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)ethyl]benzonitrile	colorless solid	54%
283	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)cyclobutanamine	colorless solid	70%
284	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)cyclopentanamine	colorless solid	63%
285	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-(cyclopropylmethyl)methanamine	colorless solid	53%
286	1-[trans-4-(azetidin-1-ylmethyl)cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	60%

10

20

30

40

【表 25】

(表^a 29)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
287	1-[trans-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	64%
288	(R)-4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]amino)isoxazolidin-3-one	colorless solid	78%
289	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-([R]-tetrahydrofuran-2-yl)methylmethanamine	colorless solid	46%
290	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]-2,2-dimethylcyclopropanamine	colorless solid	44%
291	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]-2-methylcyclopropanamine	colorless solid	53%
292	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]-1-(trifluoromethyl)cyclopropanamine	colorless solid	60%
293	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]-1-(methoxymethyl)cyclopropanamine	colorless solid	52%
294	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]oxetan-3-amine	colorless solid	40%
295	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]-1-methylcyclopropanamine	colorless solid	25%
296	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N,N-dimethylmethanamine	colorless solid	43%
297	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl](methyl)amino)ethanol	colorless solid	57%
298	2,2'-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]azanediyl)diethanol	colorless solid	43%
299	tert-butyl ((R)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexylmethyl]pyrrolidin-3-yl)carbamate	colorless solid	64%

10

20

30

40

【表 26】

(表 30)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
300	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}(phenyl)amino)propanenitrile	colorless solid	72%
301	(R)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}pyrrolidine-3-carbonitrile	colorless solid	58%
302	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}(methyl)amino)propanenitrile	colorless solid	42%
303	(1S,3R,4r,5S,7S)-4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)adamantan-1-ol	colorless solid	61%
304	(1S,3R,4s,5S,7S)-4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)adamantan-1-ol	colorless solid	53%
305	trans-4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)amino)cyclohexanol	colorless solid	35%
306	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}(cyclohexyl)amino)ethanol	colorless solid	40%
307	tert-butyl ((S)-1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}pyrrolidin-3-yl)carbamate	colorless solid	69%
308	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-3-(4-chlorophenyl)oxetan-3-amine	colorless solid	72%
309	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-4-[4-chloro-3-(trifluoroethyl)phenyl]piperidin-4-ol	colorless solid	54%
310	1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-4-phenylpiperidine-4-carbonitrile	colorless solid	56%
311	2-(1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperidin-4-yl)propan-2-ol	colorless solid	59%

10

20

30

40

【1422】

【表 27】

(表^a 31)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
312	cis-2-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]amino)methyl]cyclohexanol	colorless solid	14%
313	1-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]amino)methyl]cyclohexanol	colorless solid	47%
314	3-(4-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]piperazin-1-yl)propanenitrile	colorless solid	35%
315	2-(4-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]piperazin-1-yl)ethanol	colorless solid	35%
316	N-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]bicyclo[1.1.1]pentan-1-amine	colorless solid	44%
317	N-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amine	colorless solid	77%
318	N-((R)-1-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]pyrrolidin-3-yl)acetamide	colorless solid	48%
319	N-((S)-1-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]pyrrolidin-3-yl)acetamide	colorless solid	29%
320	N-((R)-1-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]pyrrolidin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide	colorless solid	49%
321	N-((S)-1-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]pyrrolidin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide	colorless solid	48%
322	N-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]-3-(4-fluorophenyl)oxetan-3-amine	colorless solid	52%
323	N-[(trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]-1-(4-fluorophenyl)cyclopropanamine	colorless solid	39%

10

20

30

40

【1423】

【表 28】

(表^a 32)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
324	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclobutanamine	colorless solid	39%
325	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2-methoxy-N-methylethanamine	colorless solid	71%
326	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)ethanamine	colorless solid	76%
327	[1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]amino)cyclopropyl]methanol	colorless solid	58%
328	1-([trans-4-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methyl]cyclohexyl]-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	26%
329	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-methylmethanamine	colorless solid	26%
330	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)ethanamine	colorless solid	58%
331	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)propan-2-amine	colorless solid	55%
332	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-2-methylpropan-2-amine	colorless solid	34%
333	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)prop-2-yn-1-amine	colorless solid	62%
334	4-(1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperidin-4-yl)morpholine	colorless solid	44%
335	tert-butyl 4-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]amino)methyl]piperidine-1-carboxylate	colorless solid	17%
336	tert-butyl [(1-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate	colorless solid	3.0%

10

20

30

40

【表 29】

(表^a 33)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
337	(S)-tert-butyl 3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methylamino)pyrrolidine-1-carboxylate	colorless solid	10%
338	1-{trans-4-[(3-fluoroazetidin-1-yl)methyl]cyclohexyl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	33%
339	1-{trans-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)methyl]cyclohexyl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	35%
340	(R)-1-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-N,N-dimethylpyrrolidine-3-amine	colorless solid	87%
341	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methylamino)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamide	colorless solid	63%
342	N-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amine	colorless solid	74%
343	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methylamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	colorless solid	66%
344	N-{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}thietan-3-amine	colorless solid	58%
345	1-(trans-4-{[4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl}cyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	71%

10

20

30

【1425】

合成例^a 346

trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-フェニルプロピル)シクロヘキサンカルボキサミド

合成例^a 80で得られた trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸 (10.0 mg, 0.0350 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (8.10 mg, 0.0420 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.70 mg, 0.0350 mmol) 及び 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-2-オール (7.20 mg, 0.0350 mmol) (参考合成例^a 101) と混合し、室温で1日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (5.80 mg, 収率 35%)

40

【1426】

合成例^a 347

50

trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)-N-[3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxypropyl]cyclohexanecarboxamide 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-2-オール^aの代わりに、参考合成例^a 102で得られた3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オールを用いた以外は実質的に同様にして合成例^a346の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た (7.37 mg, 収率 43%).

【1427】

合成例^a 348-363

4-フルオロアニリンの代わりに、塩化アンモニウム、5-メチルフルフリルアミン、4-(アミノメチル)ベンゾニトリル 塩酸塩、2-フェニルグリシノニトリル 塩酸塩、2-(4-クロロフェニル)エチルアミン、(S)-2-アミノ-1-フェニルエタノール、2,2,2-トリフルオロエチルアミン 塩酸塩、2-アミノアセトニトリル 塩酸塩、3-アミノプロピオニトリル、(S)-ピロリジン-3-カルボニトリル、(S)-ピロリジン-3-オール、シクロプロピルアミン、2-アミノエタノール、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩、4-(2-アミノエチル)ベンゾニトリル又はアゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩を用いた以外は実質的に同様にして、合成例^a 206の反応を実施し、合成例^a 348-363の化合物を得た。合成された化合物の名称、形態及び収率を表^a 34-35に示す。

【1428】

【表30】

(表^a 34)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
348	trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	87%
349	trans-N-[(5-methylfuran-2-yl)methyl]-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	69%
350	trans-N-(4-cyanobenzyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	57%
351	trans-N-[cyano(phenyl)methyl]-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	58%
352	trans-N-(4-chlorophenethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	pale yellow solid	68%
353	trans-N-[(S)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	40%

【1429】

10

20

30

40

【表 3 1】

(表^a 3 5)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
354	trans-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)-N-(2, 2, 2-trifluoroethyl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	54%
355	trans-N-(cyanomethyl)-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	pale brown solid	27%
356	trans-N-(2-cyanoethyl)-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	29%
357	(S)-1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarbonyl]pyrrolidine-3-carbonitrile	colorless solid	17%
358	[trans-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl][(S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]methanone	colorless solid	18%
359	trans-N-cyclopropyl-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	pale yellow solid	33%
360	trans-N-(2-hydroxyethyl)-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	pale brown solid	15%
361	[trans-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl](3-hydroxyazetidin-1-yl)methanone	colorless solid	87%
362	trans-N-(4-cyanophenethyl)-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarboxamide	colorless solid	12%
363	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanecarbonyl]azetidine-3-carbonitrile	colorless solid	20%

10

20

30

【1 4 3 0】

合成例^a 364-366

メタンスルフィン酸ナトリウムの代わりに、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム、4-フルオロベンゼンスルフィン酸ナトリウム 又はシクロプロパンスルフィン酸ナトリウムを用いた以外は実質的に同様にして、合成例^a 77の反応を実施し、合成例^a 364-366の化合物を得た。合成された化合物の名称、形態及び収率は表 a 3 6 に示す。

40

【1 4 3 1】

【表 3 2】

(表^a 3 6)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
364	1-{trans-4-[(phenylsulfonyl)methyl]cyclohexyl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	30%
365	1-(trans-4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]methyl)cyclohexyl)-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	36%
366	1-{trans-4-[(cyclopropylsulfonyl)methyl]cyclohexyl}-7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine	colorless solid	30%

10

【1 4 3 2】

合成例^a 367

1-[trans-4-(ヨードメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (50.0 mg, 0.221 mmol) とトリフェニルホスフィン (58.0 mg, 0.221 mmol) のジクロロメタン (3 mL) の溶液に、テトラブチルアンモニウムヨージド (81.7 mg, 0.221 mmol) 及び [trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノール (50.0 mg, 0.184 mmol、合成例^a 10で調製) を混合し、40Cで 8時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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、減圧下濃縮した。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 → 3/2 v/v) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (51.9 mg, 収率 74%)。

20

【1 4 3 3】

合成例^a 368

1-(trans-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

1-[trans-4-(ヨードメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (50.0 mg, 0.131 mmol) とトリフルオロメチルスルフィン酸ナトリウム (205 mg, 1.31 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を 100C で26 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液 及び 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 → 1/1 (v/v)) 及び 分取HPLC (Waters XBridge Prep C18 μm ODS, 19×100mm, アセトニトリル / 0.1% ギ酸水溶液 = 20/80 → 80/20(v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (6.30 mg, 収率 12%)。

30

【1 4 3 4】

合成例^a 369

1-[trans-4-(アジドメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

合成例^a 74で得られた1-[trans-4-(プロモメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (50.0 mg, 0.150 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を、トリメチルシリルアジド (39.0 μL, 0.299 mmol) と テトラブチルアンモニウムフルオリド - テトラヒドロフラン 溶液 (1 M, 299 μL, 0.299 mmol) に混合し、50Cで3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1/5 (v/v))で洗浄し、表題化合物を無色の固体として得た (30.6 mg, 収率 69%)。

40

50

【1435】

合成例^a 370

2-(1-{[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-オール

1-[t r a n s -4-(アジドメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (30.0 mg, 0.101 mmol) と2-メチル-3-ブチン-2-オール¹ (12.0 μ L, 0.122 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を、硫酸銅(II) (24.0 mg, 0.152 mmol) とアスコルビン酸ナトリウム (60.0 mg, 0.304 mmol) と混合し、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 $\rightarrow$ 0/1 $\rightarrow$ 酢酸エチル / メタノール=20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (13.2 mg, 収率 34%)。

10

【1436】

合成例^a 371

[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタンアミン

合成例^a 369 で得られた1-[t r a n s -4-(アジドメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (127 mg, 0.427 mmol) と 5% パラジウム-炭素 (12.7 mg) に、メタノール (3 mL) と ジクロロメタン (3 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。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 $\rightarrow$ 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (95.0 mg, 収率 82%)。

20

【1437】

合成例^a 372

N-{[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-2-シアノアセトアミド

[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタンアミン (40.0 mg, 0.148 mmol), 2-シアノ酢酸 (15.0 mg, 0.178 mmol) 及び 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (68.0 mg, 0.178 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (57.0 μ L, 0.326 mmol) と混合し、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン=1/1 $\rightarrow$ 2/3 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (11.4 mg, 収率 23%)。

30

【1438】

合成例^a 373

N-{[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド

2-シアノ酢酸の代わりに、3,3,3-トリフルオロプロピオン酸を用いた以外は実質的に同様にして、合成例^a 372の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た (5.00 mg, 収率 12%)。

40

【1439】

合成例^a 374

1-{1-[(3-クロロ-5-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

3-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (100 mg, 0.692 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、炭酸カリウム (287 mg, 2.08 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (200 μ L, 1.38 mmol) と混合し、室温で1日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで

50

抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に参考合成例^a 104で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン 酢酸塩 (20.0 mg, 0.0660 mmol)を加えて、メタノール (1 mL)に溶解して、ニコチン酸 (12.3 mg, 0.0990 mmol) と 2-ピコリンボラン (10.7 mg, 0.0990 mmol)を混合した。反応混合物を室温で 1日間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/10 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として (2.35 mg, 収率 8%)。

【1440】

合成例^a 375

4-{2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}ベンゾニトリル

ベンジルブロマイドの代わりに、4-メチルベンゼンスルホン酸 4-シアノフェネチル (参考合成例^a 132)を用いた以外は実質的に同様にして、合成例^a 32 の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た (7.03mg, 収率 29%)。

【1441】

合成例^a 376

4-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

参考合成例^a 104で得られた1-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン 酢酸塩 (30.0 mg, 0.0992 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、4-フルオロベンゾニトリル (18.0 mg, 0.149 mmol)と 炭酸カリウム (27.4 mg, 0.198 mmol) と混合し、80℃で31時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/19 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(0.520mg, 収率 2%)。

【1442】

合成例^a 377

4-{[4-(9-クロロ-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンゾニトリル

合成例^a 34で得られた4-{[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}ベンゾニトリル (20.0 mg, 0.0660 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)溶液を N-クロロスクシンイミド (10.7 mg, 0.0990 mmol) と混合し、室温で1日間攪拌した。反応混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/10 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (13.1 mg, 収率 48%)。

【1443】

合成例^a 378-380

4-アミノベンゾニトリル の代わりに、(1R,2S)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール, (1S,2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール 又は 3,3'-アザンジイルジプロパンニトリルを用いた以外は実質的に同様にして合成例^a 121 の反応を実施し、合成例^a 378-380のシス/トランス混合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 37に示す。

【1444】

10

20

30

40

【表 3 3】

(表^a 3 7)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
378	(1R, 2S)-1-{{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol	pale yellow solid	63%
379	(1S, 2R)-1-{{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino}-2, 3-dihydro-1H-inden-2-ol	pale yellow solid	78%
380	3, 3'-{{[4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]azanediyl}dipropanenitrile	colorless solid	22%

10

【1 4 4 5】

合成例^a 381-384

3-フェニルプロパン-1-アミンの代わりに、4-フルオロアニリン、2-ブロモ-2,2-ジフルオロエタンアミン 塩酸塩 (参考合成例^a 131)、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルアミン 又は 2-アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド を用いた以外は、実質的に同様にして合成例^a 136 の反応を実施し、低極性画分である合成例^a 381a-384aと、高極性画分である合成例^a 381b -384b を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 3 8に示す。

20

【1 4 4 6】

【表 3 4】

(表^a 3 8)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
381a	N-[cis-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-4-fluoroaniline	pale yellow solid	11%
381b	N-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-4-fluoroaniline	pale yellow solid	13%
382a	cis-N-(2-bromo-2,2-difluoroethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	1.0%
382b	trans-N-(2-bromo-2,2-difluoroethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	4.0%
383a	cis-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	12%
383b	trans-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	29%
384a	2-{{cis-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl}amino}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamide	colorless solid	11%
384b	2-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl}amino}-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamide	colorless solid	27%

10

20

【1 4 4 7】

30

合成例^a 385-400

3-フェニルプロパン-1-アミン の代わりに、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-[4-(メチルチオ)フェニル]プロパン-2-オール、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-2-オール、3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オール、[trans-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メタンアミン、3-アミノ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール、4-(2-アミノエチル)ベンゾニトリル、シクロプロピルアミン、2-アミノアセトニトリル 塩酸塩、3-アミノプロパンニトリル、2,2,2-トリフルオロエタンアミン 塩酸塩、シクロプロピルメタンアミン、ジメチルアミン (2M テトラヒドロフラン溶液)、メタンアミン (2M メタノール溶液)、2,2-ジフルオロエタンアミン 又は 1,1,1,3,3,3,-ヘキサフルオロプロパン-2-アミンを用いた以外は実質的に同様にして合成例^a 136の反応を実施し、高極性画分として 合成例^a 385b-400bの化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 3 9-4 0に示す。

40

【1 4 4 8】

【表 3 5】

(表 3 9)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
385b	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)-1,1,1-trifluoro-2-(pyridin-3-yl)propan-2-ol	colorless solid	30%
386b	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)-1,1,1-trifluoro-2-[4-(methylthio)phenyl]propan-2-ol	colorless solid	31%
387b	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)-1,1,1-trifluoro-2-(6-methoxyphenyl)propan-2-ol	colorless solid	26%
388b	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)-1,1,1-trifluoro-2-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol	colorless solid	38%
389b	trans-N-([trans-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	16%
390b	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	colorless solid	12%
391b	4-(2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)ethyl)benzonitrile	colorless solid	12%
392b	trans-N-cyclopropyl-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	26%
393b	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)acetonitrile	pale yellow solid	15%
394b	3-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]amino)propanenitrile	pale yellow solid	8.0%
395b	trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)cyclohexanamine	colorless solid	15%
396b	trans-N-(cyclopropylmethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	pale brown solid	40%
397b	trans-N,N-dimethyl-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	pale yellow solid	27%

10

20

30

40

【1 4 4 9】

【表 3 6】

(表^a 4 0)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
398b	trans-N-methyl-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	19%
399b	trans-N-(2,2-difluoroethyl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	pale yellow solid	20%
400b	trans-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexanamine	colorless solid	7.0%

10

【1 4 5 0】

合成例^a 401

c i s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノール

1-(t r a n s -4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジンの代わりに、1-(c i s -4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (参考合成例^a 135a)を用いた以外は実質的に同様に、合成例^a 141 の反応を実施し、表題化合物を淡いピンク色固体として得た (297 mg, 収率 57%)。

20

【1 4 5 1】

合成例^a 402

c i s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド

[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノールの代わりに、[c i s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタノールを用いた以外は実質的に同様に合成例^a 78の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た (192 mg, 収率 88%)。

30

【1 4 5 2】

合成例^a 403

1-{[c i s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}アゼチジン-3-オール

c i s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド (30.0 mg, 0.111 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に テトラヒドロフラン (1 mL) と酢酸 (100 μL) を加え、さらに3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (41.3 mg, 0.334 mmol) と混合し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を 2-ピコリンボラン (23.8 mg, 0.334 mmol) と混合し、室温で 14時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液により pH 10 に調整し、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、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン/ 酢酸エチル (5/1 (v/v)) で洗浄し、表題化合物を無色の固体として得た (7.40 mg, 収率 31%)。

40

【1 4 5 3】

合成例^a 404-406

3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩の代わりに、(S)-ピロリジン-3-オール 塩酸塩, (R)-ピロリジン-3-オール 塩酸塩 又はシクロプロピルアミン 塩酸塩 (参考合成例^a 136)を用いた以外は実質的に同様に合成例^a 403 の反応を実施し、合成例^a 404-406の化合物を得

50

た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 4 1 に示す。

【1 4 5 4】

【表 3 7】

(表^a 4 1)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
404	(S)-1-{[cis-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}pyrrolidin-3-ol	colorless solid	96%
405	(R)-1-{[cis-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}pyrrolidin-3-ol	colorless solid	55%
406	N- {[cis-4-(7H-pyrrolo[3, 2-e][1, 2, 3]triazolo[1, 5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}cyclopropanamine	colorless solid	16%

10

【1 4 5 5】

合成例^a 407

N- {[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-2-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド

20

合成例^a 188で得られたN- {[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-2,2,2-トリフルオロエタンアミン (20.0 mg, 0.0567 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)溶液を、2-シアノ酢酸 (9.60 mg, 0.113 mmol) と 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (45.0 mg, 0.113 mmol)と 混合し、さらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0346 mL, 0.198 mmol)を加えて室温で 2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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し、減圧下濃縮した。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 → 6/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (23.6 mg, 収率 99%)。

30

【1 4 5 6】

合成例^a 408-410

N- {[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-2,2,2-トリフルオロエタンアミン の代わりに、2-([t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}アミノ)アセトニトリル (合成例^a 259), N- {[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}シクロプロパンアミン (合成例^a 280) 又は 1-[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-[(5-メチルフラン-2-イル)メチル]メタンアミン (合成例^a 182) を用いた以外は実質的に同様に合成例^a 407の反応を実施し、合成例^a 408 - 410の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 4 2 に示す。

40

【1 4 5 7】

【表 3 8】

(表^a 4 2)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
408	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-cyano-N-(cyanomethyl)acetamide	colorless solid	53%
409	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-cyano-N-cyclopropylacetamide	colorless solid	93%
410	N-{{trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}-2-cyano-N-[(5-methylfuran-2-yl)methyl]acetamide	gray solid	83%

10

【1 4 5 8】

合成例^a 411

N-{{trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル}メチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド
2-シアノ酢酸の代わりに3,3,3-トリフルオロプロピオン酸を用いた以外は、実質的に同様にして合成例^a 407の反応を実施し、表題化合物を無色固体として得た (8.80 mg, 収率 33%)。

20

【1 4 5 9】

合成例^a 412

N-{{trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル}メチル}-N-(シアノメチル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド
N-{{trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル}メチル}-2,2,2-トリフルオロエタンアミンの代わりに、2-({[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル}メチル}アミノ)アセトニトリル (合成例^a 259) を用いた以外は、実質的に同様にして合成例^a 411の反応を実施し、表題化合物を無色固体として得た (6.40 mg, 収率 64%)。

30

【1 4 6 0】

合成例^a 413

trans-N-(シクロプロピルメチル)-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサンアミン

合成例^a 395で得られた trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサンアミン (5.00 mg, 0.0148 mmol) に メタノール (1 mL) と 酢酸 (0.1 mL) を加え、さらに シクロプロパンカルバルデヒド (1.60 μL, 0.0222 mmol) と 2-ピコリン ボラン (2.30 mg, 0.0222 mmol) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、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、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/3 → 1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (4.00 mg, 収率 70%)。

40

【1 4 6 1】

合成例^a 414、415

trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサンアミン の代わりに、2-({[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル}メチル}アミノ)アセトニトリル (合成例^a 259) 又は N-{{trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]ト

50

リアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-2,2,2-トリフルオロエタンアミン (合成例^a 188) を用いた以外は実質的に同様に合成例^a413の反応を実施し、合成例^a414、415の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 43に示す。

【1462】

【表39】

(表^a 43)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
414	2-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl}(cyclopropylmethyl)amino)acetonitrile	colorless solid	73%
415	N-([trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl)-N-(cyclopropylmethyl)-2,2,2-trifluoroethanamine	colorless solid	78%

10

【1463】

合成例^a 416

1-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタンスルホン酸

20

合成例^a 71で得られたエタンチオ酸 S-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル (127 mg, 0.390 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液をモリブデン酸アンモニウムテトラハイドレート (145 mg, 0.117 mmol) と過酸化水素溶液 (0.63 mL, 7.80 mmol) と混合し、室温で1日間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と混合し、減圧下濃縮し、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=4/1 → 1/1 (v/v)) で精製した。得られた固体と水を混合し、n-ブタノールで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、表題化合物を淡黄色の固体として得た (39.8 mg, 収率 28%)。

【1464】

30

合成例^a 417

1-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-シクロプロピルメタンスルホンアミド

[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタンスルホン酸 (17.8 mg, 0.0530 mmol) にジクロロメタン (1.5 mL) と N,N-ジメチルホルムアミド (1.8 mL) を加え、さらにチオニルクロライド (0.00770 mL, 0.106 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、氷冷下に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0923 mL, 0.530 mmol) とシクロプロピルアミン (0.0148 mL, 0.212 mmol) を加えて室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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し、減圧下濃縮した。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 → 1/3 (v/v)) で精製し、表題化合物を褐色の固体として得た (1.50 mg, 収率 7.5%)。

40

【1465】

合成例^a 418-420

シクロプロピルアミンの代わりに、ジメチルアミン塩酸塩、2-アミノアセトニトリル塩酸塩又は2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩を用いた以外は実質的に同様に合成例^a417の反応を実施し、合成例^a 418-420の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 44に示す。

【1466】

50

【表 40】

(表^a 44)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
418	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N,N-dimethylmethanesulfonamide	colorless solid	15%
419	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-(cyanomethyl)methanesulfonamide	yellow solid	12%
420	1-[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)methanesulfonamide	pale yellow solid	5.0%

10

【1467】

合成例^a 421

1-(trans-4-{[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル]メチル}シクロヘキシル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

参考合成例^a 116で得られた3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(350 mg, 1.37 mmol) の酢酸エチル (1 mL) 溶液を、氷冷下に4 M 塩化水素-1,4-ジオキサン 溶液 (3 mL) と混合し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、無色の油状物を得た (224 mg)。得られた無色の油状物 (64.0 mg) にメタノール (2 mL), テトラヒドロフラン (1 mL) 及び 酢酸 (100 μL) を加え、さらに合成例^a 78で得られた trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド(30.0 mg, 0.111 mmol)を加えて室温で 1時間攪拌した。反応混合物を 2-ピコリンボラン (23.8 mg, 0.334 mmol) と混合し、室温で 14時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水層を1 M 水酸化ナトリウム水溶液により pH 10 に調整し、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、減圧下濃縮した。残渣を ヘキサン / 酢酸エチル (5/1 (v/v)) で洗浄し、表題化合物を薄紫色の固体として得た (14.9 mg, 収率 33%)。

20

30

【1468】

合成例^a 422-424

3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル の代わりに、3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(参考合成例^a 113), 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (参考合成例^a 137) 又は 3-[エチル(メチル)アミノ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (参考合成例^a 138) を用いた以外は実質的に同様に合成例^a 421 の反応を実施し、合成例^a 422-424の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 45に示す。

【1469】

40

【表 4 1】

(表^a 45)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
422	1- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ -3-methylazetidin-3-ol	colorless solid	21%
423	1- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ -N,N-dimethylazetidin-3-amine	colorless solid	25%
424	1- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ -N-ethyl-N-methylazetidin-3-amine	colorless solid	34%

10

【1470】

合成例^a 425

1- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ -3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-オール

チオモルホリン 1,1-ジオキサイドの代わりに、3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-オール 塩酸塩 (参考合成例^a 115) を用いた以外は実質的に同様に合成例^a 88 の反応を実施し、表題化合物を無色固体として得た (11.9 mg, 収率 27%)。

20

【1471】

合成例^a 426

1- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ -N-(2,2,2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-カルボキサミド

合成例^a 278で得られた1- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ アゼチジン-3-カルボン酸 (40.0 mg, 0.113 mmol) と 2,2,2-トリフルオロエタンアミン 塩酸塩 (19.9 mg, 0.147 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (74.9 μ L, 0.440 mmol) と (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (62.8 mg, 0.147 mmol) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、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し、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン / クロロホルム (3/1 (v/v)) で洗浄し、表題化合物を淡黄色の固体として得た (5.40 mg, 収率 11%)。

30

【1472】

合成例^a 427

N- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$ メタンスルホンアミド

合成例^a 371で得られた $[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]$ メタンアミン (20.0 mg, 0.0740 mmol) の ジクロロメタン (2 mL) 溶液を、氷冷下にメタンスルホンクロライド (13.8 μ L, 0.0814 mmol) と混合し、室温で 65時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水層を 1 M 塩酸 及び飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を クロロホルム / ヘキサン (1/5 (v/v)) で洗浄し、表題化合物を無色固体として得た (6.00 mg, 収率 23%)。

40

【1473】

合成例^a 428

3- $\{[trans-4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl\}$

50

クロヘキシル]メチル}アミノ)-3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

合成例^a 371で得られた [t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メタンアミン (11.2 mg, 0.0414 mmol) と参考合成例^a 139 で得られた 3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (10.4 mg, 0.0535 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (12.0 μ L, 0.0535 mmol) と混合し、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学社製の NH-シリカゲル; クロロホルム / メタノール = 20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色の固体として得た (14.2 mg, 収率 74%) .

10

【1474】

合成例^a 429

4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒドオキシム

合成例^a 78 で得られた[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバルデヒド (60.0 mg, 0.223 mmol) に、メタノール (1 mL) と 水 (1 mL) を加え、さらに ヒドロキシルアミン 塩酸塩 (31.0 mg, 0.446 mmol) と 炭酸水素ナトリウム (37.4 mg, 0.446 mmol) を混合し、50°C で 5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた固体を、水、水 / メタノール (10/1 (v/v)) 及びヘキサンで洗浄し、表題化合物を無色の固体として得た (44.6 mg, 収率 70%) .

20

【1475】

合成例^a 430

t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルボニトリル

t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒドオキシム (37.4 mg, 0.132 mmol) の ジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (24.0 μ L, 0.145 mmol) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (43.0 μ L, 0.289 mmol) を混合し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、ヘキサン / 酢酸エチル (5/1 (v/v)) で洗浄し、表題化合物を無色の固体として得た (20.7 mg, 収率 59%) .

30

【1476】

合成例^a 431

2-[[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチレン}マロノニトリル

合成例^a 78 で得られた t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシルカルバルデヒド (50.0 mg, 0.186 mmol) の マロノニトリル (24.5 mg, 0.371 mmol) 溶液を、氷冷下に、酢酸 (3 mL), ピペリジン (18.3 μ L, 0.186 mmol) 及び ジクロロメタン (2 mL) と混合し、1 時間攪拌した。反応混合物を無水硫酸ナトリウムと混合し、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / アセトン = 2/1 $\rightarrow$ 3/2 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (36.3 mg, 収率 62%) .

40

【1477】

合成例^a 432

2-[[t r a n s -4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}マロノニトリル

50

2-[*trans*-4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチレン}マロノニトリル (25.8 mg, 0.0812 mmol) の テトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 ジエチル (30.8 mg, 0.122 mmol) と混合し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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 → 0/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (14.2 mg, 収率 55%) .

【1478】

合成例^a 433

1-(4-メチレンシクロヘキシル)-7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン

合成例^a 367で得られた1-[*trans*-4-(ヨードメチル)シクロヘキシル]-7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン (15.0 mg, 0.0393 mmol) の テトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を、氷冷下に、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (7.60 μ L, 0.0512 mmol) 及び テトラブチルアンモニウムフルオリド - テトラヒドロフラン 溶液 (1 M, 51.2 μ L, 0.0512 mmol) と混合し、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、ろ過し沈殿物を集めた。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (3.80 mg, 収率 38%) .

【1479】

合成例^a 434

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリデン]アセトニトリル

(シアノメチル)ホスホン酸ジエチル(37.0 μ L, 0.235 mmol) の テトラヒドロフラン (1 mL) 溶液 を、氷冷下に、水素化ナトリウム (55 重量% 鉱油分散液, 10.0 mg, 0.235 mmol) と混合し、30 分間攪拌した。反応混合物を、合成例^a 82 で得られた4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノン (20.0 mg, 0.0783 mmol) と混合し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル で抽出した。有機層を 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/2 → 1/1 → 1/0 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た (20.0 mg, 収率 92%) .

【1480】

合成例^a 435

435a: 2-[*cis*-4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アセトニトリル

435b: 2-[*trans*-4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アセトニトリル

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリデン]アセトニトリル (20.0 g, 0.0720 mmol) の テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 5 % パラジウム-炭素 (10 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル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、低極性画分として 2-[*cis*-4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アセトニトリル (合成例^a 435a; 無色固体, 1.30 mg, 収率 6%) を、高極性画分として 2-[*trans*-4-(7H-ピロロ[3,2-*e*][1,2,3]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アセトニトリル (合成例^a 435b; 無色固体, 3.40 mg, 収率 17%) を得た。

【1481】

合成例^a 436、437

(シアノメチル)ホスホン酸ジエチルの代わりに、2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル

10

20

30

40

50

又は(1-シアノエチル) ホスホン酸ジエチルを用いた以外は実質的に同様に合成例^a 434の反応を実施し、合成例^a 436、437の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^a 46に示す。

【1482】

【表42】

(表^a 46)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
436	ethyl 2-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazol o[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyliden e]acetate	colorless solid	94%
437	2-[4-(7H-pyrrolo[3,2-e][1,2,3]triazol o[1,5-c]pyrimidin-1-yl)cyclohexyliden e]propanenitrile	colorless solid	41%

10

【1483】

合成例^a 438

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]
酢酸エチル

20

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリ
デン]アセトニトリルの代わりに、合成例^a 436で得られた2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]
]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリデン]酢酸エチルを用いた以外は
実質的に同様に合成例^a 435の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た(シ
ス / トランス 混合物 ; 29.0 mg, 収率 51%)。

【1484】

合成例^a 439

439a: 2-[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シ
クロヘキシル]プロパンニトリル

439b: 2-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル
)シクロヘキシル]プロパンニトリル

30

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリ
デン]アセトニトリルの代わりに、合成例^a 437で得られた2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,
3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリデン]プロパンニトリルを用い
た以外は実質的に同様に合成例^a 435の反応を実施し、低極性画分として2-[cis-4-(
7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]プロパ
ンニトリル(合成例^a 439a; 無色固体, 0.750 mg, 収率 7%)と、高極性画分として2-[
trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘ
キシル]プロパンニトリル(合成例^a 439b; 無色固体, 2.00 mg, 収率 19%)を得た。

【1485】

合成例^a 440

(E)-3-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)
シクロヘキシル]アクリロニトリル

40

4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノ
ンの代わりに、合成例^a 78で得られたtrans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[
1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノカルバルデヒド(30.0 mg, 0.111 mmol)を用
いた以外は実質的に同様に合成例^a 434の反応を実施し、表題化合物を無色の固体とし
て得た(3.60 mg, 収率 7%)。

【1486】

合成例^a 441

50

3-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]プロパンニトリル

2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリデン]酢酸エチルの代わりに、合成例^a 440で得られた(E)-3-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アクリロニトリルを用いた以外は実質的に同様に合成例^a 438の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た (7.30 mg, 収率 72%)。

【1487】

合成例^a 442

442a: 2-[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-2,2,2-トリフルオロエチルアセトアミド

442b: 2-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-2,2,2-トリフルオロエチルアセトアミド

合成例^a 438で得られた2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]酢酸エチル(10.0 mg, 0.0305 mmol)のテトラヒドロフラン (1 mL)溶液を、エタノール (0.5 mL), 水 (0.25 mL) 及び 1 M 水酸化リチウム水溶液 (60 µL, 0.0611 mmol)と混合し、室温で 4時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸と混合し、減圧下濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)に溶解し、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (23.2 mg, 0.0610 mmol), N,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.0 µL, 0.122 mmol) 及び 2,2,2-トリフルオロエタンアミン 塩酸塩 (8.30 mg, 0.0610 mmol)を加えて、室温で13時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、低極性画分として、2-[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド (合成例^a 442a; 無色固体, 5.80 mg, 収率 50%)を、高極性画分として、2-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド (合成例^a 442b; 無色固体3.10 mg, 収率 27%)を得た。

【1488】

合成例^a 443

443a: 2-[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-(シアノメチル)アセトアミド

443b: 2-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-(シアノメチル)アセトアミド

2,2,2-トリフルオロエタンアミン 塩酸塩の代わりに、2-アミノアセトニトリル 塩酸塩を用いた以外は実質的に同様に合成例^a 442の反応を実施し、低極性画分として 2-[cis-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-(シアノメチル)アセトアミド (合成例^a 443a; 淡褐色固体, 7.00 mg, 収率 47%)を、高極性画分として 2-[trans-4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]-N-(シアノメチル)アセトアミド (合成例^a 443b; 淡褐色固体, 3.80 mg, 収率 25%)を得た。

【1489】

合成例^a 444

6-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)スピロ[2.5]オクタン-1-カルボニトリル

ヨウ化トリメチルスルホニウム (59.0 µL, 0.269 mmol)のジメチルスルホキシド (1 mL)溶液に水素化ナトリウム (55 wt% 鉱油分散液, 12.0 mg, 0.269 mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を合成例^a 434で得られた2-[4-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシリデン]アセトニトリル (15.0 m

10

20

30

40

50

g, 0.0539 mmol)と混合し、室温で 15時間攪拌した。反応混合物をに水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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／ヘキサン= 1/1 (v/v)）で精製し、表題化合物を無色の固体として得た（5.80 mg, 収率 37%）。

【1490】

合成例^a 445

3-(7H-ピロロ[3,2-e][1,2,3]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-1-イル)アダマンタン-1-オール

参考合成例^a 141 で得られた(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノン (22.5 mg, 0.0757 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液をヒドラジン水和物 (0.141 mL, 2.27 mmol) と混合し、80Cで 2時間攪拌した。反応混合物をヒドラジン水和物 (0.118 mL, 1.89 mmol) 及び 酢酸 (1 滴) と混合し、80C で 2時間攪拌した。さらに反応混合物を酢酸エチルと混合し、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し、減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム (1.5 mL) に溶解し、二酸化マンガン(IV) (32.9 mg, 0.379 mmol)と混合した。反応混合物を 70Cで 6時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）、さらに シリカゲル薄層クロマトグラフィー（NH-PLC05 plate、富士シリシア化学社製：酢酸エチル / ヘキサン = 15/1）で精製し、表題化合物を無色の固体として得た（3.30 mg, 収率 14%）。

10

【1491】

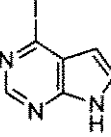
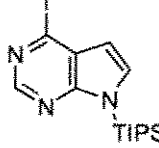
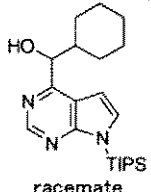
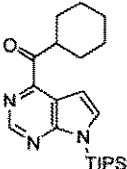
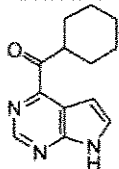
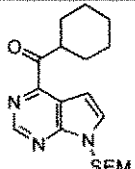
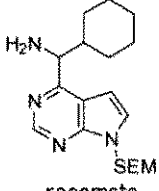
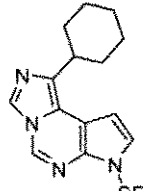
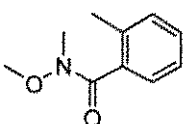
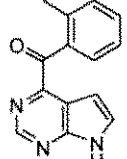
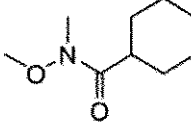
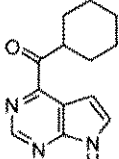
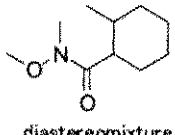
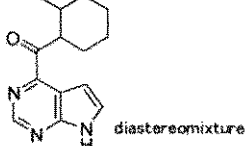
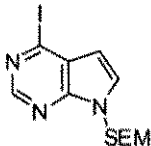
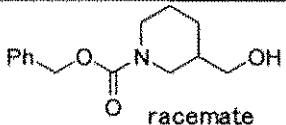
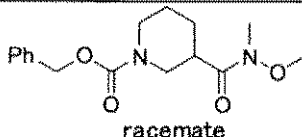
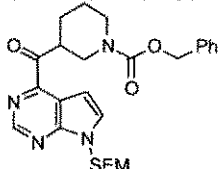
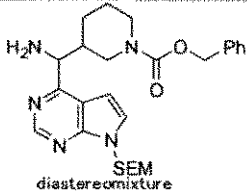
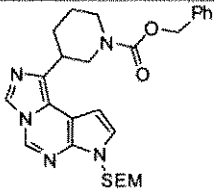
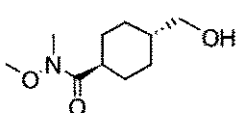
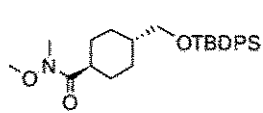
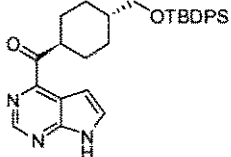
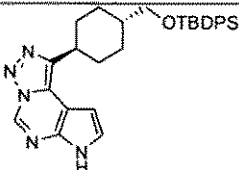
20

参考合成例^a 及び 合成例^a で得られた化合物の構造式を表^a 47-80に示す。また、参考合成例^a 及び 合成例^a で得られた化合物の物性値を表^a 81-151に示す。

【1492】

【表 4 3】

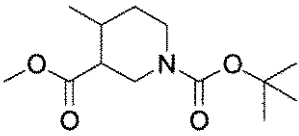
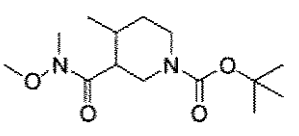
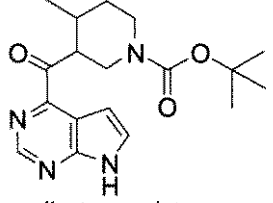
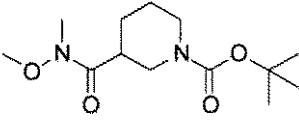
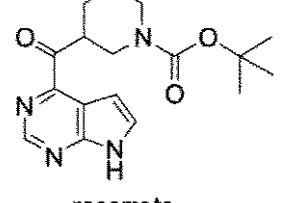
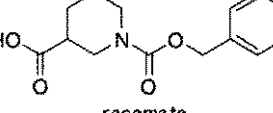
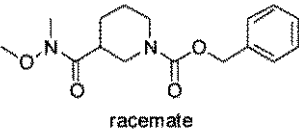
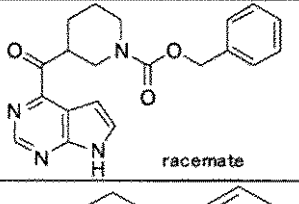
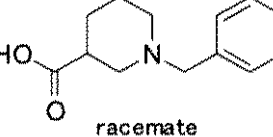
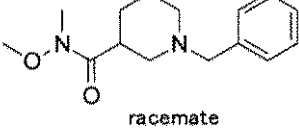
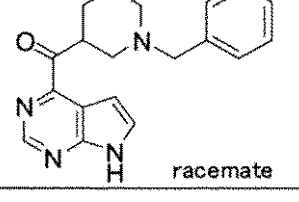
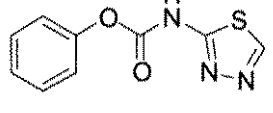
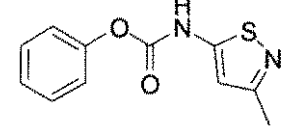
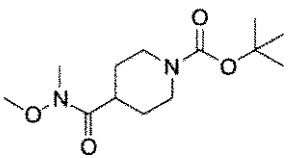
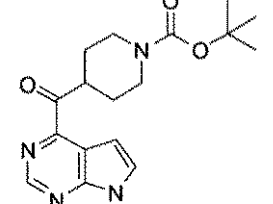
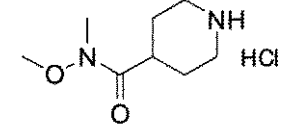
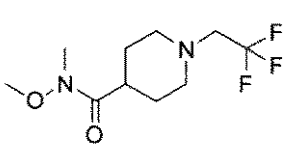
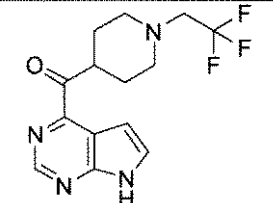
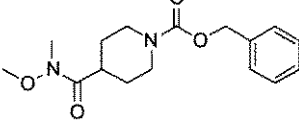
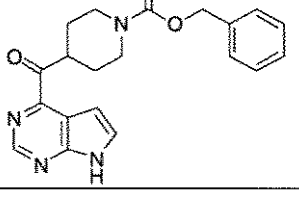
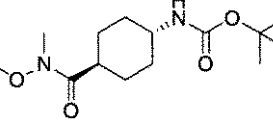
(表 a 4 7)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16			17		
18		19		20	
21		22		23	
24					

【1493】

【表 4 4】

(表 a 4 8)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
25	 diastereomixture	26	 diastereomixture	27	 diastereomixture
28	 racemate	29	 racemate	30	 racemate
31	 racemate	32	 racemate	33	 racemate
34	 racemate	35	 racemate	36	 racemate
37	 racemate	38	 racemate	39	 racemate
40	 racemate	41	 racemate	42	 racemate
43	 racemate	44	 racemate	45	 racemate

10

20

30

40

【1 4 9 4】

【表 4 5】

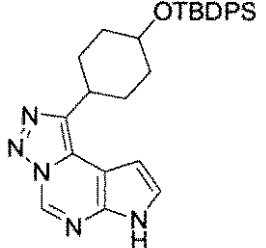
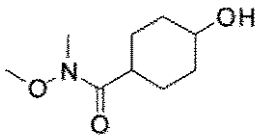
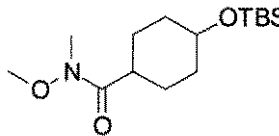
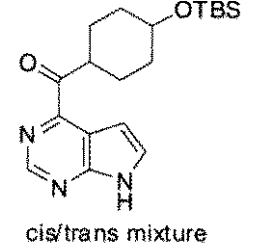
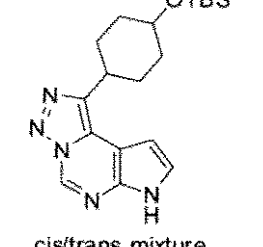
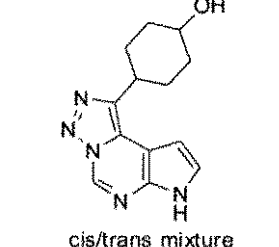
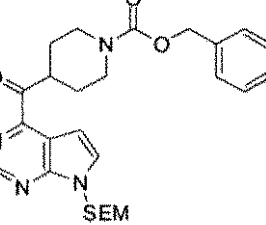
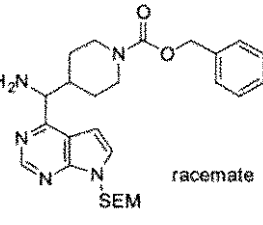
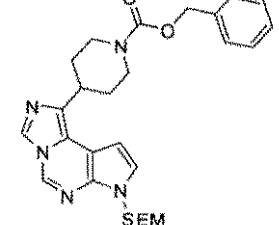
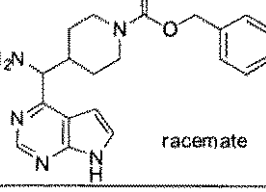
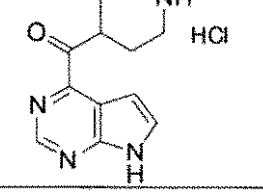
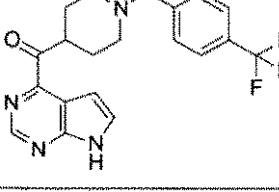
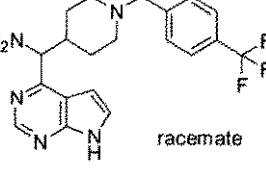
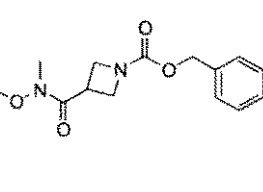
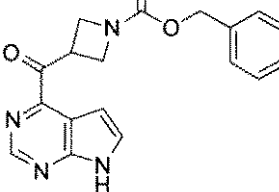
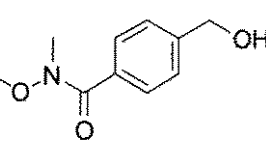
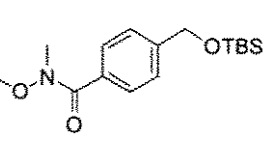
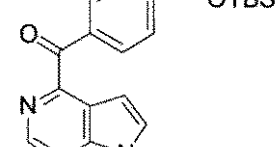
(表^a 4 9)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55	 diastereomixture	56		57	
58		59		60	
61		62	 diastereomixture	63	
64		65		66	
67		68		69	

【1 4 9 5】

【表 4 6】

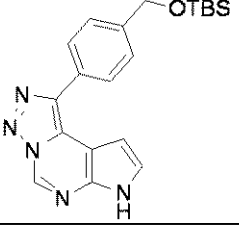
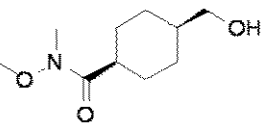
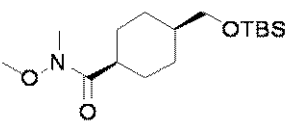
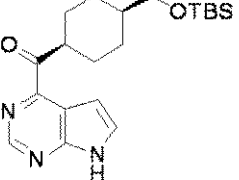
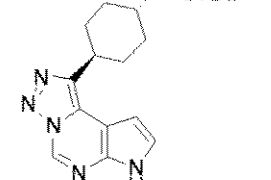
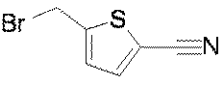
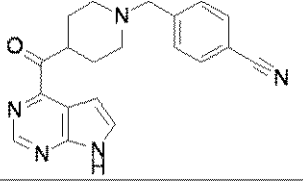
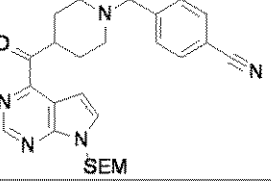
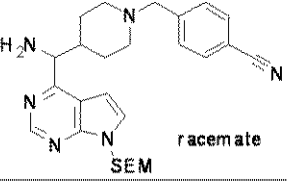
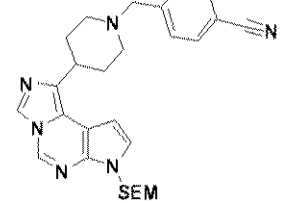
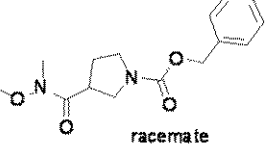
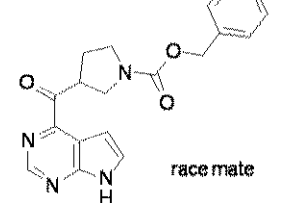
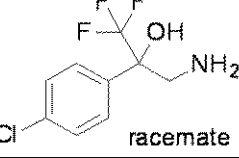
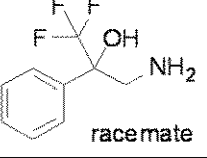
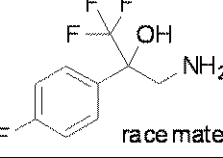
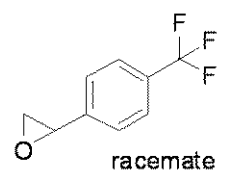
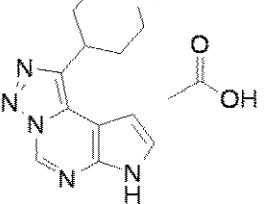
(表^a 5 0)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
70	 cis/trans mixture	71	 cis/trans mixture	72	 cis/trans mixture
73	 cis/trans mixture	74	 cis/trans mixture	75	 cis/trans mixture
76	 SEM	77	 racemate	78	 SEM
79	 racemate	80	 HCl	81	 F
82	 racemate	83	 F	84	 F
85	 F	86	 F	87	 F

【1 4 9 6】

【表 4 7】

(表^a 5 1)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104			

10

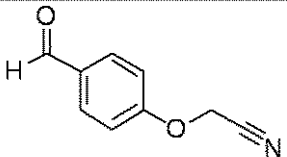
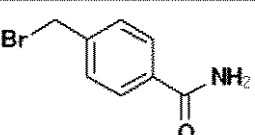
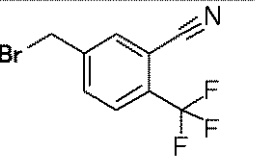
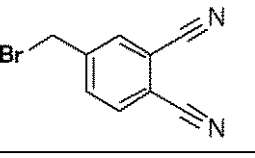
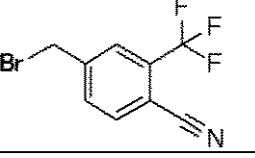
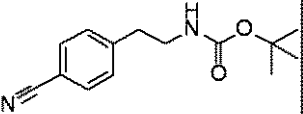
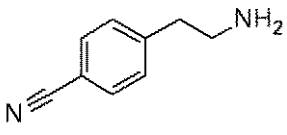
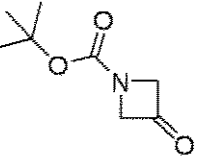
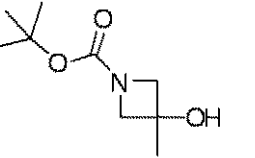
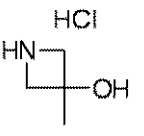
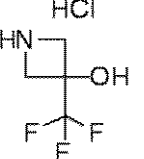
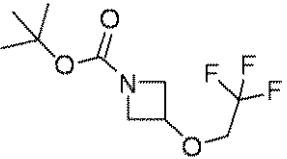
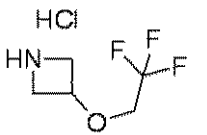
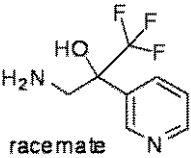
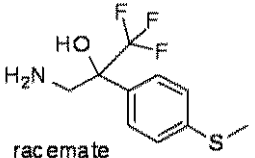
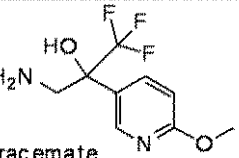
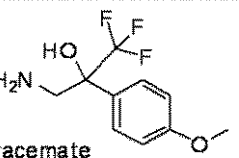
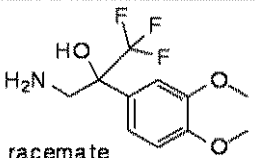
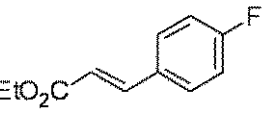
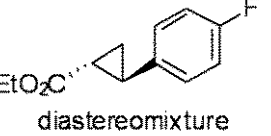
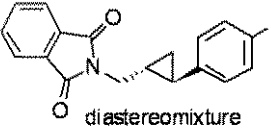
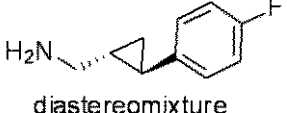
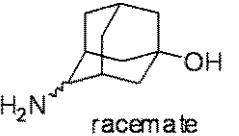
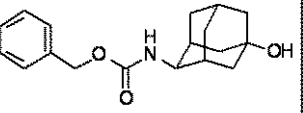
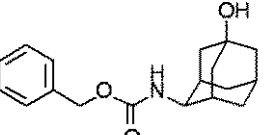
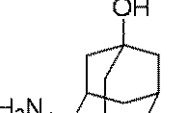
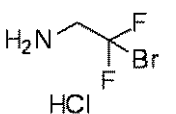
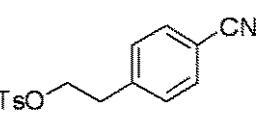
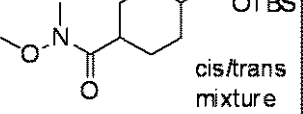
20

30

【1 4 9 7】

【表 4 8】

(表^a 5 2)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
105		106		107	
108		109		110	
111		112		113	
114		115		116	
117		118	 racemate	119	 racemate
120	 racemate	121	 racemate	122	 racemate
123		124	 diastereomixture	125	 diastereomixture
126	 diastereomixture	127	 racemate	128 a	
128 b		129		130	
131	 HCl	132		133	 cis/trans mixture

10

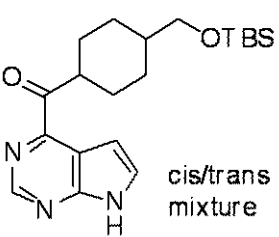
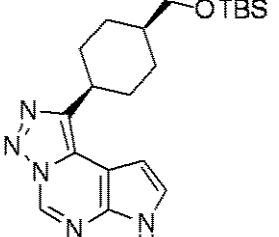
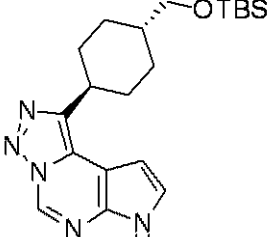
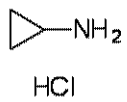
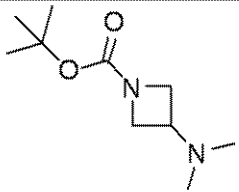
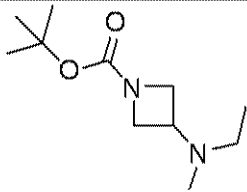
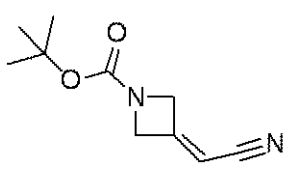
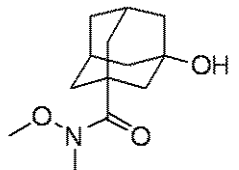
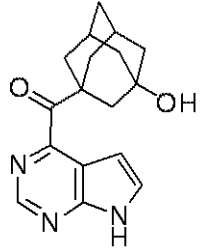
20

30

40

【表 4 9】

(表^a 5 3)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
134	 cis/trans mixture	135 a		135 b	
136	 HCl	137		138	
139		140		141	

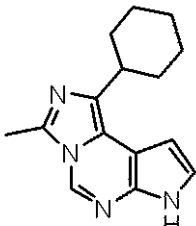
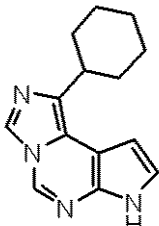
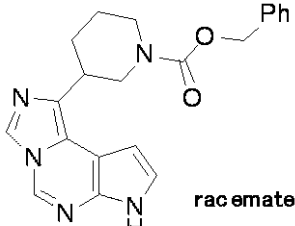
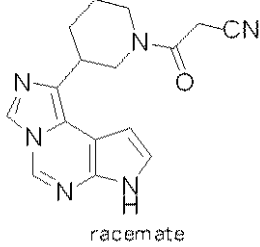
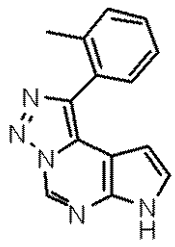
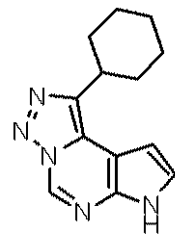
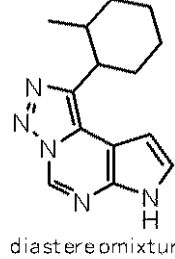
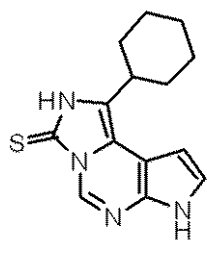
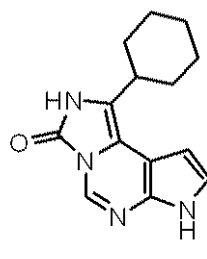
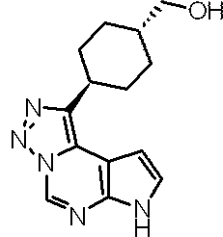
10

20

【 1 4 9 9 】

【表 5 0】

(表^a 5 4)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10					

10

20

30

【1 5 0 0】

【表 5 1】

(表^a 5 5)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
11	 diastereomixture	12	 diastereomixture	13	 racemate
14	 racemate	15	 racemate	16	 racemate
17	 racemate	18	 racemate	19	 racemate
20	 racemate	21	 racemate	22	 racemate
23	 racemate	24	 racemate	25	 racemate
26	 racemate	27	 racemate	28	 racemate

10

20

30

40

【1501】

【表 5 2】

(表^a 5 6)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
29		30		31	
32		33		34	
35		36		37	
38		39		40	
41		42		43	
44		45		46	

10

20

30

40

【1 5 0 2】

【表 5 3】

(表^a 5 7)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
47		48		49	
50		51		52	
53		54		55	
56a		56b		57	
58		59		60	
61		62		63	

10

20

30

40

【1503】

【表 5 4】
(表^a 5 8)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	

10

20

30

40

【表 5 5】

(表^a 5 9)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	

10

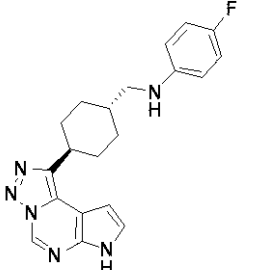
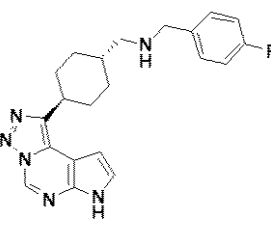
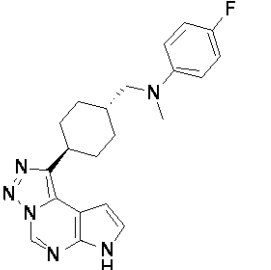
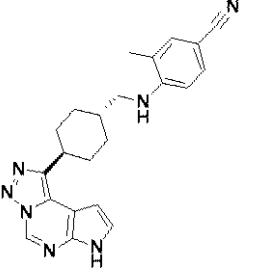
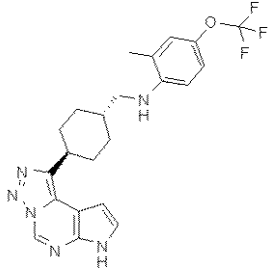
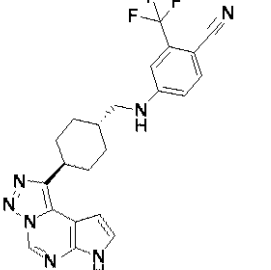
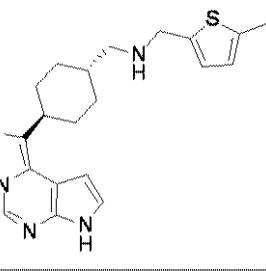
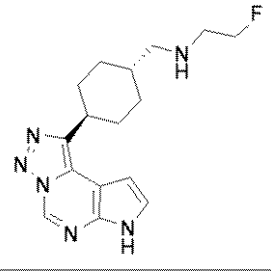
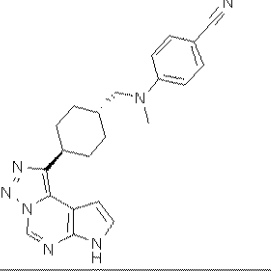
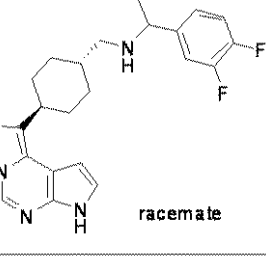
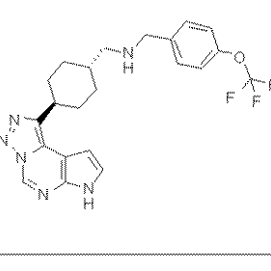
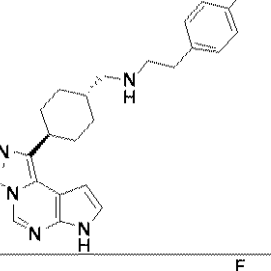
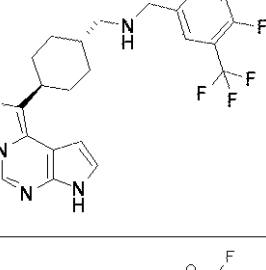
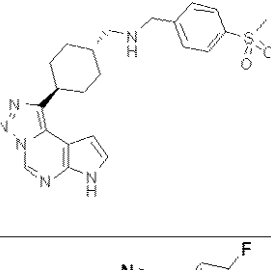
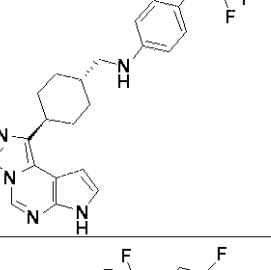
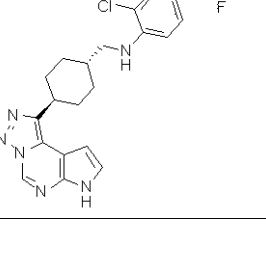
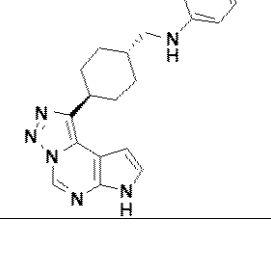
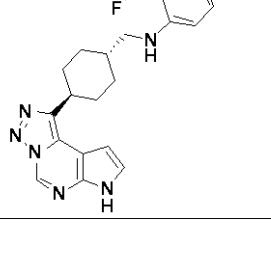
20

30

40

【1505】

【表 5 6】
(表^a 6 0)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109	 racemate	110		111	
112		113		114	
115		116		117	

【表 57】

(表^a 61)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134 a		134 b	

10

20

30

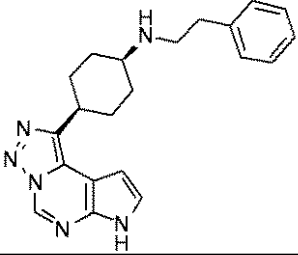
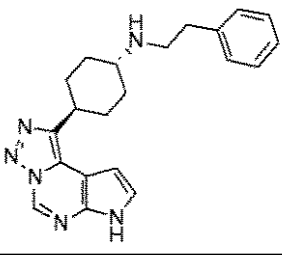
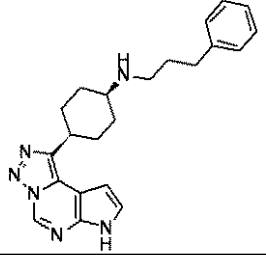
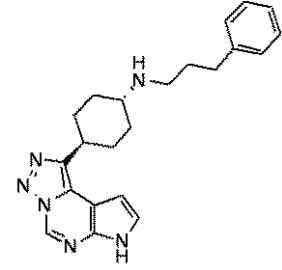
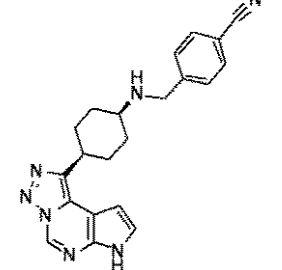
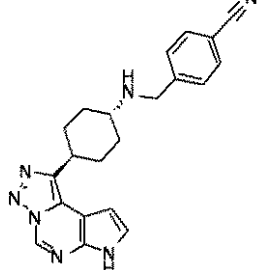
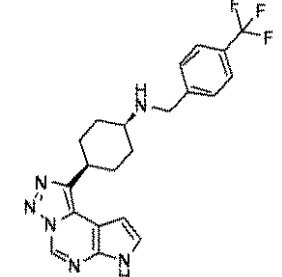
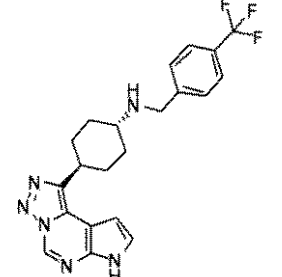
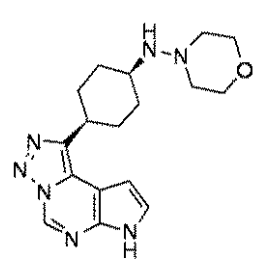
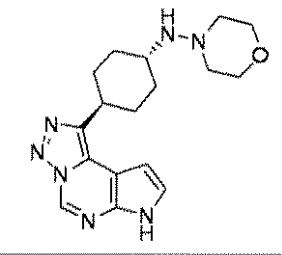
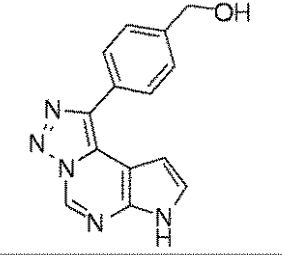
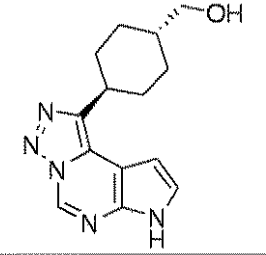
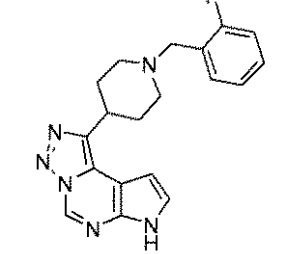
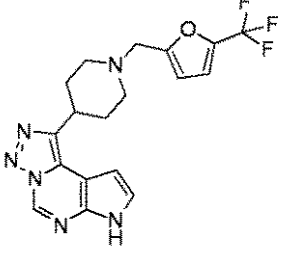
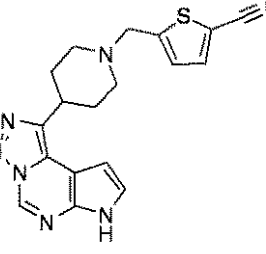
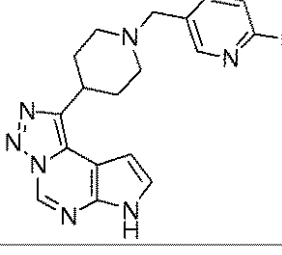
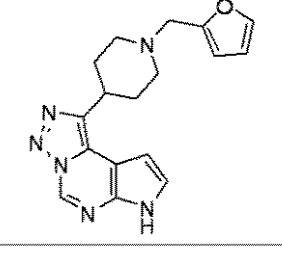
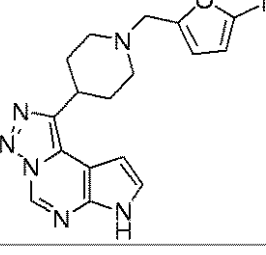
40

【1507】

50

【表 58】

(表^a 62)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
135 a		135 b		136 a	
136 b		137 a		137 b	
138 a		138 b		139 a	
139 b		140		141	
142		143		144	
145		146		147	

10

20

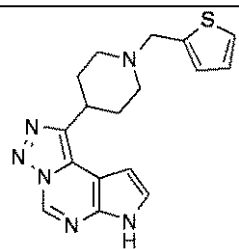
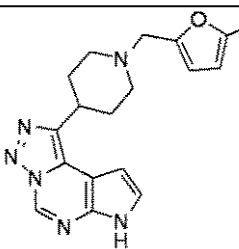
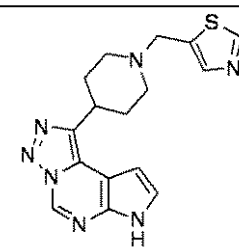
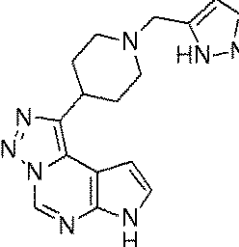
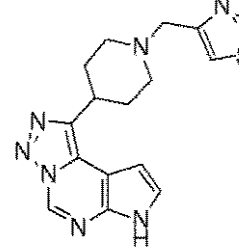
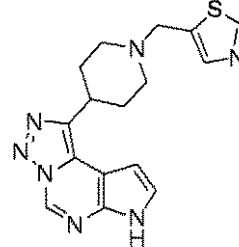
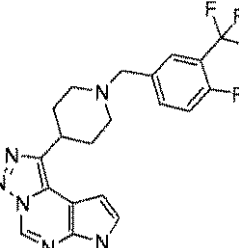
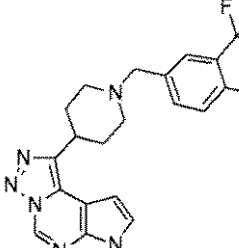
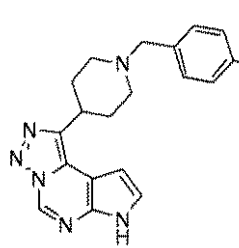
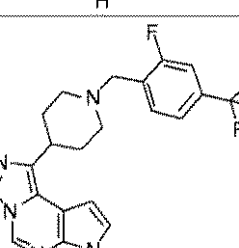
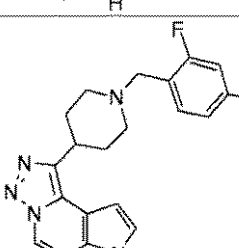
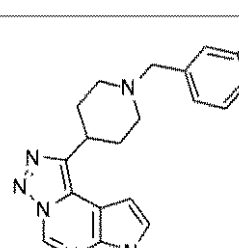
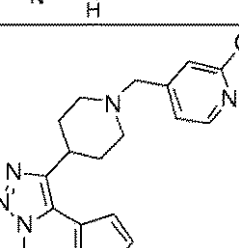
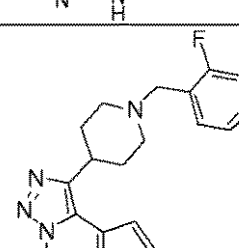
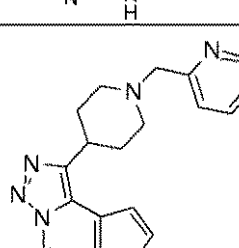
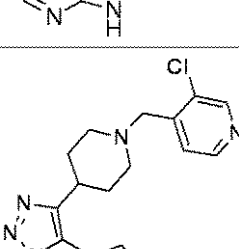
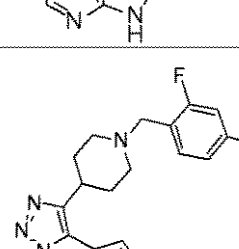
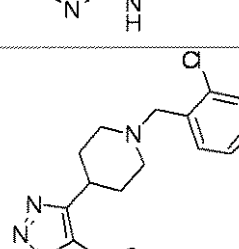
30

40

【1508】

【表 5 9】

(表^a 6 3)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	

10

20

30

40

【1509】

【表 60】

(表^a 64)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	

10

20

30

40

【1510】

【表 6 1】

(表^a 6 5)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194 a		194 b	
195 a		195 b		196 a	
196 b		197 a		197 b	

【1 5 1 1】

【表 6 2】

(表^a 6 6)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
198 b		199 b		200 b	
201 b		202 b		203 b	
204 b		205		206	
207		208		209	
210		211		212	

10

20

30

40

【1 5 1 2】

【表 6 3】

(表^a 6 7)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
213		214		215	
216		217		218	
219		220		221	
222		223		224	
225		226		227	
228		229		230	

10

20

30

40

【1 5 1 3】

50

【表 6 4】

(表^a 6 8)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
231		232		233	
234		235		236	
237		238		239	
240		241		242	
243		244		245	
246		247		248	

10

20

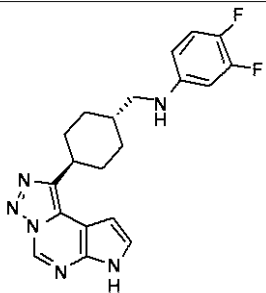
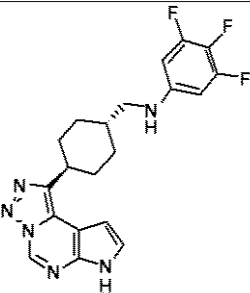
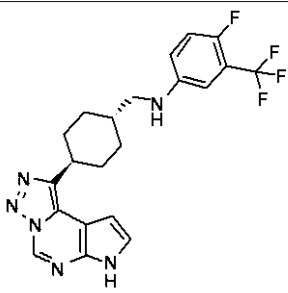
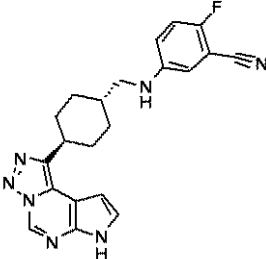
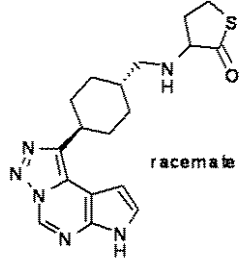
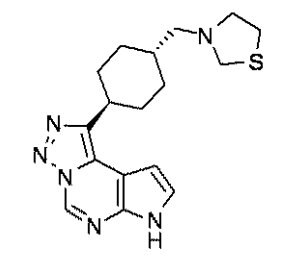
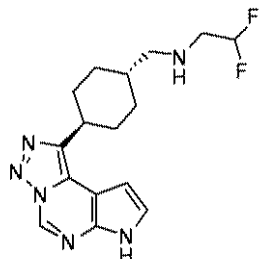
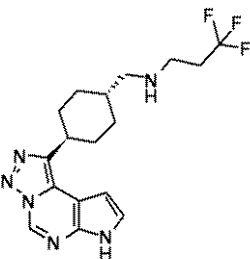
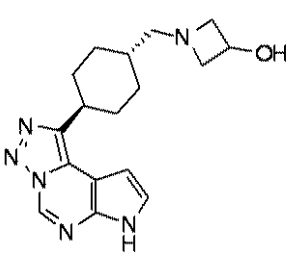
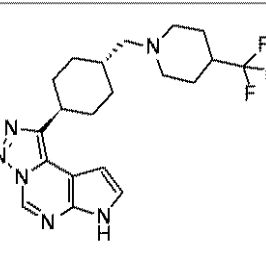
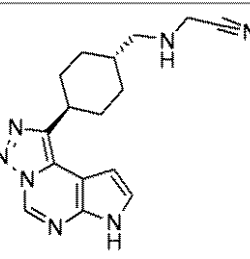
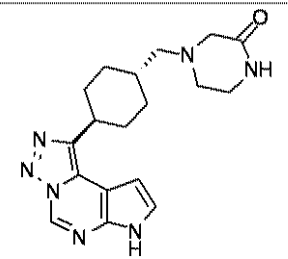
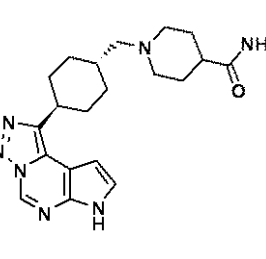
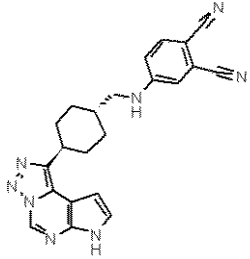
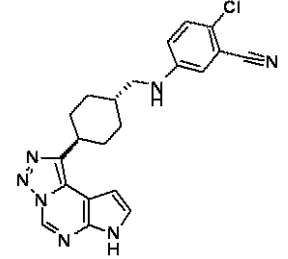
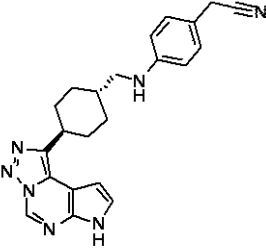
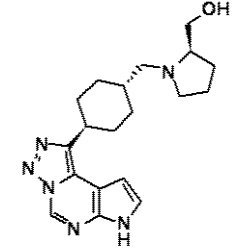
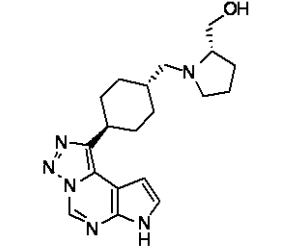
30

40

【1 5 1 4】

【表 6 5】

(表^a 6 9)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
249		250		251	
252		253	 racemate	254	
255		256		257	
258		259		260	
261		262		263	
264		265		266	

10

20

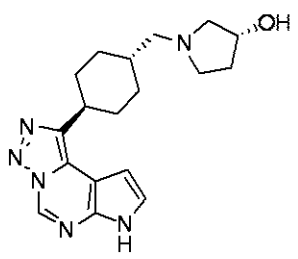
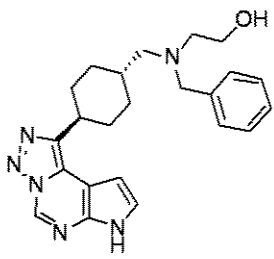
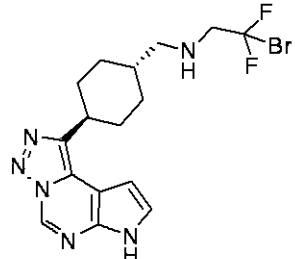
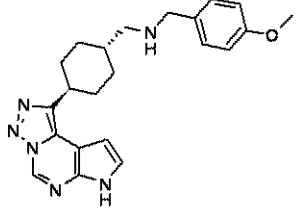
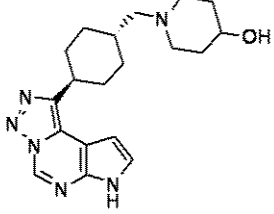
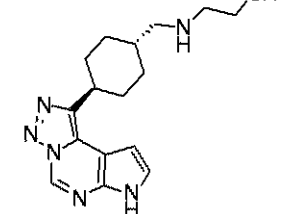
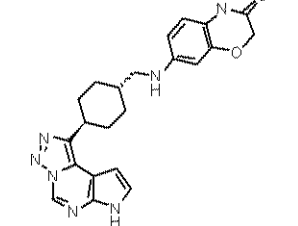
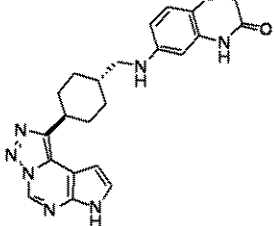
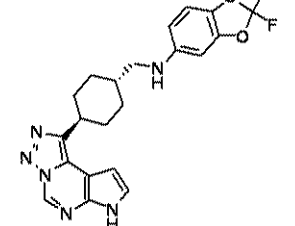
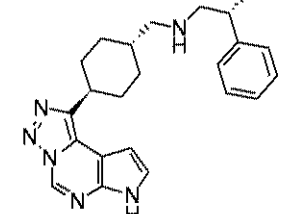
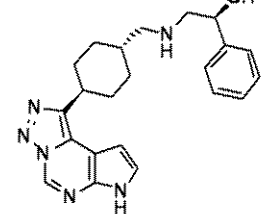
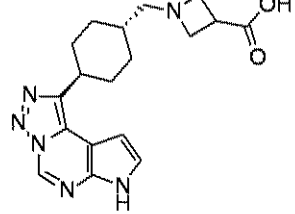
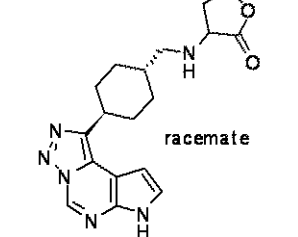
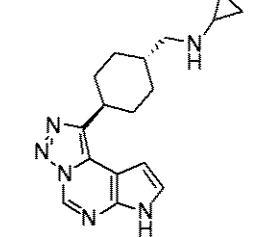
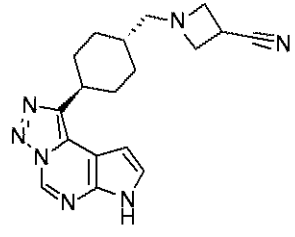
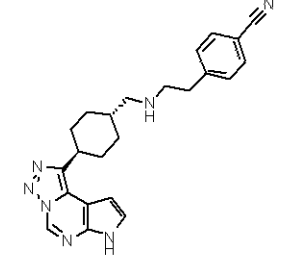
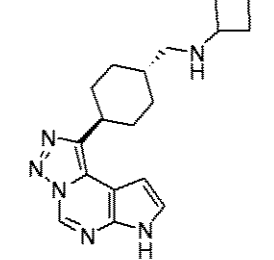
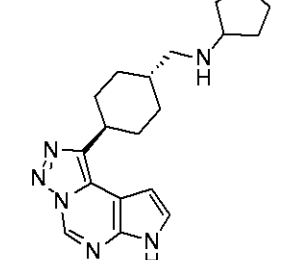
30

40

【1 5 1 5】

【表 6 6】

(表^a 7 0)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
267		268		269	
270		271		272	
273		274		275	
276		277		278	
279	 racemate	280		281	
282		283		284	

10

20

30

40

【1 5 1 6】

【表 6 7】

(表^a 7 1)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
285		286		287	
288		289		290	
291		292		293	
294		295		296	
297		298		299	
300		301		302	

10

20

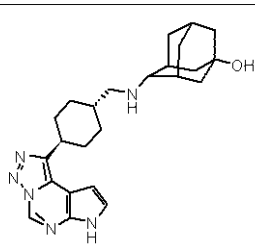
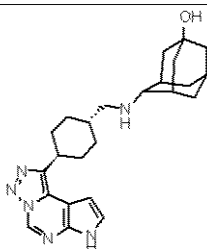
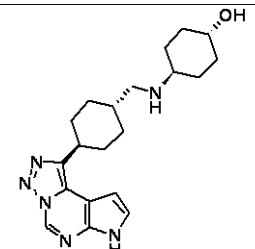
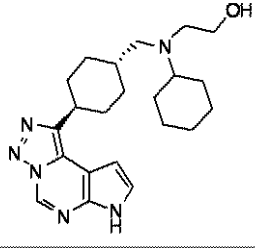
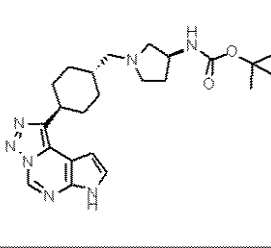
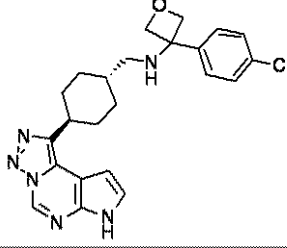
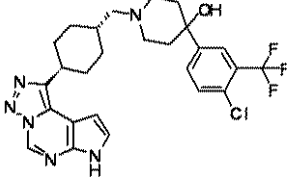
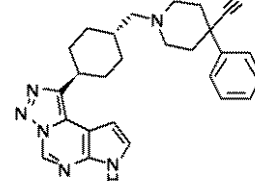
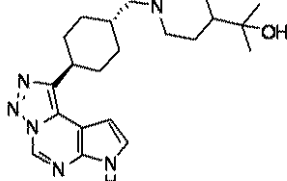
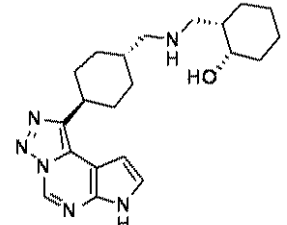
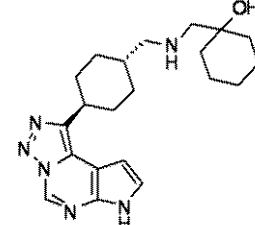
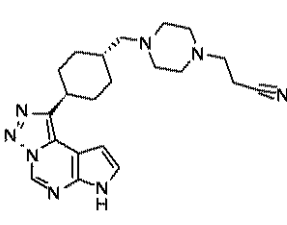
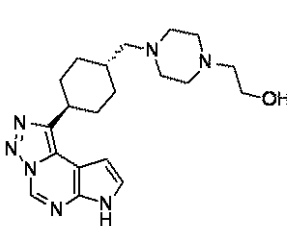
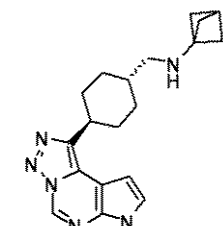
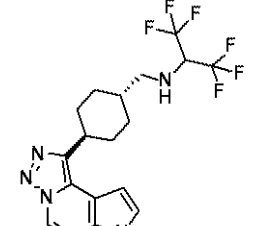
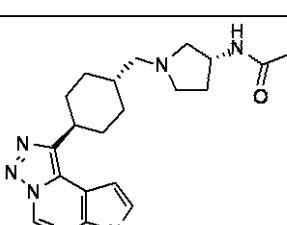
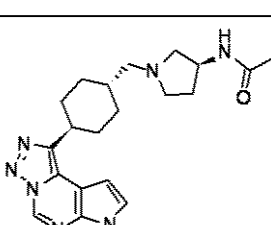
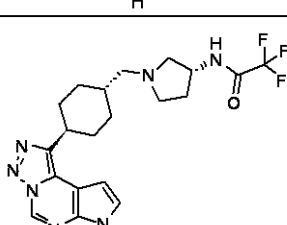
30

40

【1 5 1 7】

【表 6 8】

(表^a 7 2)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
303		304		305	
306		307		308	
309		310		311	
312		313		314	
315		316		317	
318		319		320	

10

20

30

40

【1 5 1 8】

【表 6 9】

(表^a 7 3)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
321		322		323	
324		325		326	
327		328		329	
330		331		332	
333		334		335	
336		337		338	

10

20

30

40

【1 5 1 9】

【表 70】

(表^a 74)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
339		340		341	
342		343		344	
345		346		347	
348		349		350	
351		352		353	
354		355		356	

10

20

30

40

【1520】

【表 7 1】

(表^a 7 5)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
357		358		359	
360		361		362	
363		364		365	
366		367		368	
369		370		371	
372		373		374	

【1 5 2 1】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

(表^a 7 6)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
375		376		377	
378		379		380	
381 a		381 b		382 a	
382 b		383 a		383 b	
384 a		384 b		385 b	
386 b		387 b		388 b	

10

20

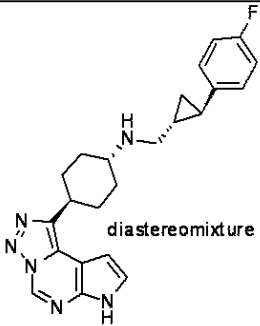
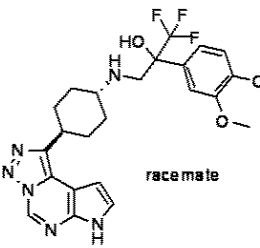
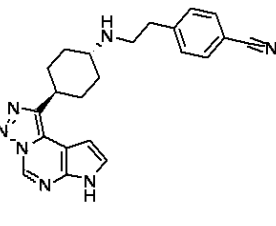
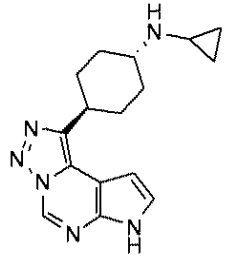
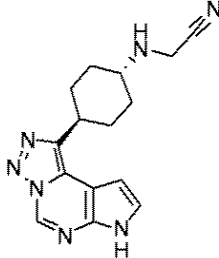
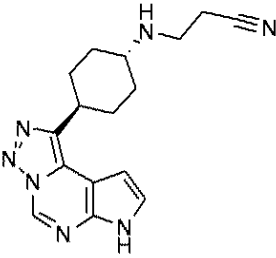
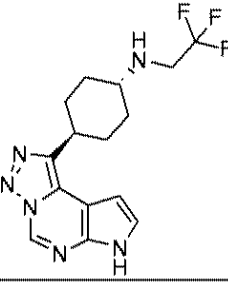
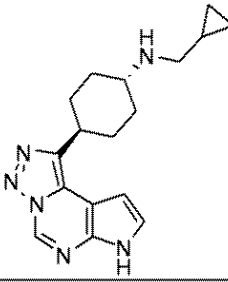
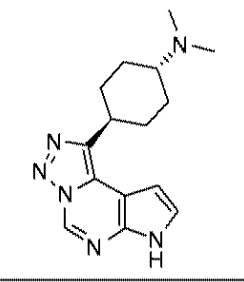
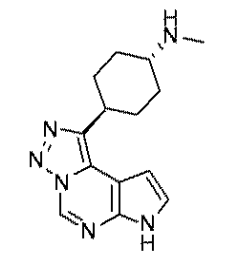
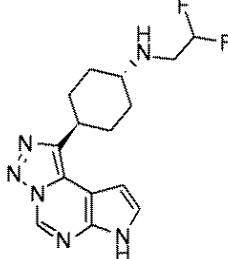
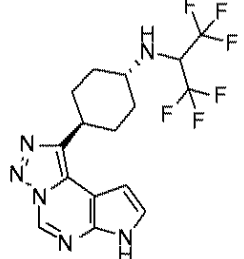
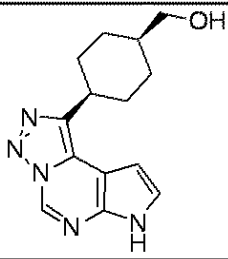
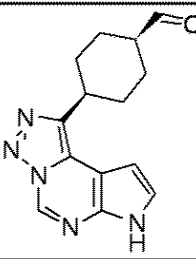
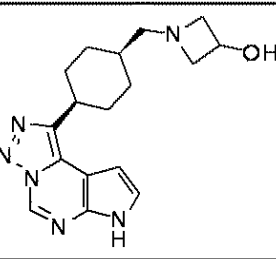
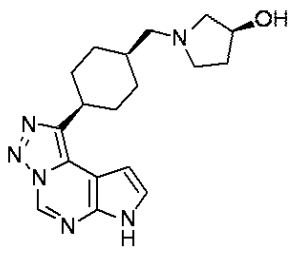
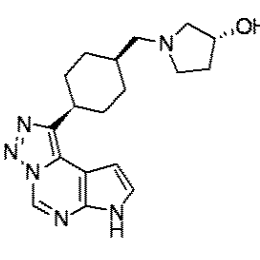
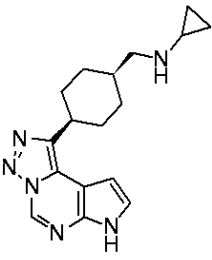
30

40

【1 5 2 2】

【表 7 3】

(表^a 7 7)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
389 b	 diastereomixture	390 b	 racemate	391 b	
392 b		393 b		394 b	
395 b		396 b		397 b	
398 b		399 b		400 b	
401		402		403	
404		405		406	

10

20

30

40

【1 5 2 3】

50

【表 7 4】

(表^a 7 8)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
407		408		409	
410		411		412	
413		414		415	
416		417		418	
419		420		421	
422		423		424	

10

20

30

40

【1 5 2 4】

【表 7 5】

(表^a 7 9)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
425		426		427	
428		429		430	
431		432		433	
434		435 a		435 b	
436		437		438	
439 a		439 b		440	

10

20

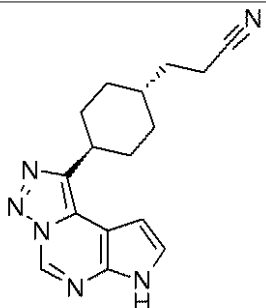
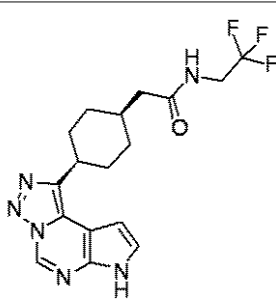
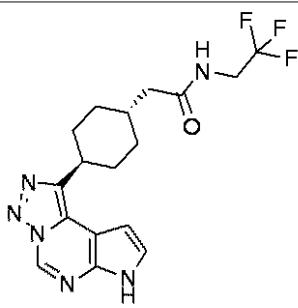
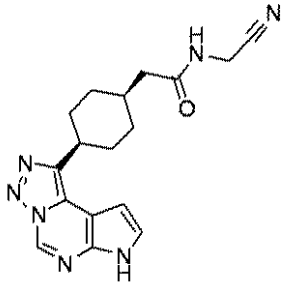
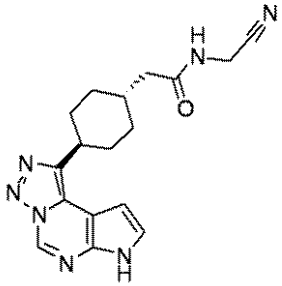
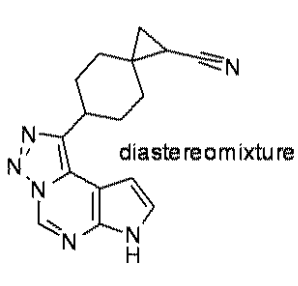
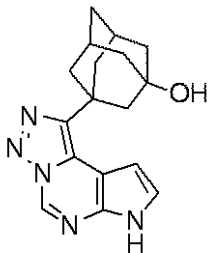
30

40

【1 5 2 5】

【表 7 6】

(表^a 8 0)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
441		442 a		442 b	
443 a		443 b		444	
445					

10

20

【1 5 2 6】

30

【表 7 7】

(表^a 8 1)

Rf	Data
1	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 6.63 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.61 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 246 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 244 [M-H] ⁻
2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 18H), 1.79-1.89 (m, 3H), 6.46 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 402 [M+H] ⁺
3	LC/MS: condition 1, retention time = 4.91 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 388 [M+H] ⁺
4	LC/MS: condition 1, retention time = 4.05 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 230 [M-TIPS] ⁺
5	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.46 (dd, <i>J</i> = 18.8、9.5 Hz, 4H), 1.70-2.00 (m, 6H), 3.90-4.00 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.02 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 230 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 228 [M-H] ⁻
6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.81-0.97 (m, 2H), 1.19-1.60 (m, 5H), 1.69-2.07 (m, 5H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.86-4.03 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 360 [M+H] ⁺
7	LC/MS: condition 1, retention time = 3.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 361 [M+H] ⁺
8	LC/MS: condition 1, retention time = 4.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 371 [M+1] ⁺
9	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.34 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.53 (br s, 3H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.27-7.39 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 180 [M+H] ⁺
10	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.46 (s, 3H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.49 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 238 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 236 [M-H] ⁻
11	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15-1.58 (m, 5H), 1.61-1.90 (m, 5H), 2.58-2.78 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.47 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 172 [M+H] ⁺
12	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.19-1.60 (m, 5H), 1.68-2.10 (m, 5H), 3.85-4.07 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.45-7.58 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.05 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 230 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 228 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 7 8】

(表 * 8 2)

Rf	Data
13	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91(s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 1.21-1.91 (m, 8H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 186 [M+H] ⁺
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.77-0.86 (m, 3H), 1.20-2.00 (m, 8H), 2.31-2.50 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 244 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 242 [M-H] ⁻
15	LC/MS: condition 2, retention time = 4.17 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 376 [M+H] ⁺
16	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.90 (m, 5H), 2.73-3.20 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65-4.15 (m, 2H), 5.13 (br s, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H).
17	LC/MS: condition 1, retention time = 3.89 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 307 [M+H] ⁺
18	LC/MS: condition 1, retention time = 5.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 495 [M+H] ⁺
19	LC/MS: condition 2, retention time = 3.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 496 [M+H] ⁺
20	LC/MS: condition 1, retention time = 4.87 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 506 [M+H] ⁺
21	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.13 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.44-1.65 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.56-2.74 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 202 [M+H] ⁺
22	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05 (s, 9H), 1.40-1.68 (m, 5H), 1.72-1.95 (m, 4H), 2.51-2.73 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.28-7.48 (m, 6H), 7.53-7.72 (m, 4H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.67 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 440 [M+H] ⁺
23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.07 (s, 9H), 1.42-1.68 (m, 5H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.01-2.13 (m, 1H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81-4.00 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.59-7.73 (m, 4H), 9.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.07 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 498 [M+H] ⁺
24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (s, 9H), 1.17-1.37 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 1H), 1.83-2.21 (m, 6H), 3.07-3.22 (m, 1H), 3.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 7.62-7.78 (m, 4H), 9.01 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.67 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 510 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 508 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 2 8】

【表 7 9】

(表^a 8 3)

Rf	Data
25	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.90-0.98 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.90 (m, 4H), 2.05-2.30 (m, 1H), 2.50-2.85 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.50-4.20 (m, 4H).
26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.87-1.01 (m, 3H), 1.41-1.47 (m, 9H), 1.54-1.79 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.89 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.15-3.22 (m, 3H), 3.56 (br s, 1H), 3.68-3.73 (m, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.97 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 231 [M- ^t Bu] ⁺
27	LC/MS: condition 1, retention time = 4.12 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 345 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 343 [M-H] ⁻
28	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.63-2.95 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.03-4.22 (m, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.60 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 273 [M- ^t Bu] ⁺
29	LC/MS: condition 1, retention time = 3.87 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 275 [M- ^t Bu] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 329 [M-H] ⁻
30	LC/MS: condition 1, retention time = 2.88 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 222 [M+H] ⁺
31	LC/MS: condition 1, retention time = 3.52 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 235 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 233 [M-H] ⁻
32	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.65-1.75 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.22 (br s, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.38 (br s, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.90 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 365 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 363 [M-H] ⁻
33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35-1.80 (m, 3H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.40-2.59 (m, 1H), 2.93 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 10.7, 3.0 Hz, 1H), 2.95-3.26 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.02-4.35 (m, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.52 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 264 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 262 [M-H] ⁻
34	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40-1.81 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.68-3.05 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 3H), 4.05-4.34 (m, 2H), 5.11 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.70 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 307 [M+H] ⁺
35	LC/MS: condition 1, retention time = 0.77 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 321 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 8 0】

(表^a 8 4)

Rf	Data
36	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16-1.40 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 1H), 1.85-2.09 (m, 4H), 2.10-2.26 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.74-6.85 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 9.04 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.99 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 272 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 270 [M-H] ⁻
37	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.13 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.44-1.65 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.56-2.74 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.48 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 202 [M+H] ⁺
38	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (s, 9H), 1.60-1.81 (m, 4H), 2.65-2.90 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.00-4.30 (m, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.66 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 273 [M+H] ⁺
39	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40-1.53 (m, 9H), 1.55-1.82 (m, 2H), 1.87-2.10 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 2H), 4.00-4.37 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 1H), 8.90-9.08 (m, 1H), 9.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 331 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 329 [M-H] ⁻
40	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.63-1.89 (m, 4H), 2.82-3.04 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.18-3.31 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 8.73 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 173 [M+H] ⁺
41	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.65-1.92 (m, 4H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.57-2.72 (m, 1H), 2.92-3.06 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 255 [M+H] ⁺
42	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.78-2.05 (m, 4H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.87-3.12 (m, 4H), 3.87-4.00 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 313 [M+H] ⁺
43	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.64-1.82 (m, 4H), 2.76-2.95 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.12-4.30 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.65 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 307 [M+H] ⁺
44	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.60-1.82 (m, 3H), 1.92-2.09 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 2H), 4.18-4.38 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.50-7.55 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.44-9.71 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.90 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 365 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 8 1】

(表^{*} 8 5)

Rf	Data
45	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.02-1.25 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.52-1.71 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.28-4.43 (m, 1H).
46	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26-1.41 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.80 (m, 3H), 2.00-2.20 (m, 3H), 3.49 (br s, 1H), 3.82-3.99 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.44-9.85 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 345 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 343 [M-H] ⁻
47	LC/MS: condition 1, retention time = 2.01 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 321 [M+H] ⁺
48	LC/MS: condition 1, retention time = 2.18 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 377 [M-H] ⁻
49	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94-1.13 (m, 2H), 1.42-1.71 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 4H), 2.55-2.73 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 216 [M+H] ⁺
50	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.30 (m, 2H), 1.41-1.78 (m, 3H), 1.86-2.12 (m, 4H), 3.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85-4.02 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.46 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.65 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 274 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 272 [M-H] ⁻
51	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20-1.41 (m, 1H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.50-2.73 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.55-3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.60 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 189 [M+H] ⁺
52	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (qd, J = 13.8, 2.7 Hz, 2H), 1.55 (qd, J = 13.8, 2.7 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 202 [M+H] ⁺
53	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 3.21 (tt, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.95 (tt, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 260 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 258 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 3 1】

【表 8 2】

(表^a 8 6)

Rf	Data
54	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.60-1.95 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.64-2.83 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 208 [M+H] ⁺
55	LC/MS: condition 1, retention time = 3.60 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 184 [M+H] ⁺
56	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35-1.88 (m, 12H), 2.73-2.90 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.81 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 186 [M+H] ⁺
57	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.96 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 144 [M+H] ⁺
58	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 6H), 3.10 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 158 [M+H] ⁺
59	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.28-1.64 (m, 4H), 1.83-2.19 (m, 5H), 2.57-2.76 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.70 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.74 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 240 [M+H] ⁺
60	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45-1.80 (m, 4H), 1.82-2.20 (m, 5H), 2.81-2.99 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 240 [M+H] ⁺
61	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.75-2.35 (m, 8H), 3.94-4.13 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.69 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 266 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 264 [M-H] ⁻
62	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16-1.74 (m, 7H), 1.96 (ddd, <i>J</i> = 12.9, 5.1, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.92 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 242 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 240 [M-H] ⁻
63	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.60-1.82 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 4.16 (tt, <i>J</i> = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.11 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 244 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 242 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 3 2】

【表 8 3】

(表^a 8 7)

Rf	Data
64	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.95 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 4.60 (quint, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.97 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 202 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 200 [M-H] ⁻
65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.76 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.43 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.64 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 216 [M+H] ⁺
66	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.30-1.60 (m, 4H), 1.90-2.13 (m, 4H), 2.20-2.45 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 12.47 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 298 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 296 [M-H] ⁻
67	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.50-1.88 (m, 6H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.46 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.00 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 298 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 296 [M-H] ⁻
68	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05 (s, 9H), 1.38 (dq, <i>J</i> = 10.9, 3.0 Hz, 4H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.64-7.69 (m, 4H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.45 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 426 [M+H] ⁺
69	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.07 (s, 9H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.89 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.49 (m, 7H), 7.65-7.72 (m, 4H), 8.99 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.64 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 484 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 482 [M-H] ⁻
70	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (s, 5H), 1.15 (s, 4H), 1.53-1.97 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.49 (dq, <i>J</i> = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 3.11 (tt, <i>J</i> = 11.2, 3.3 Hz, 0.6H), 3.25 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.3 Hz, 0.4H), 3.75-3.85 (m, 0.6H), 4.13-4.18 (m, 0.4H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 0.6H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.3 Hz, 0.4H), 7.16 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 0.6H), 7.21-7.28 (m, 0.4H), 7.34-7.47 (m, 6H), 7.69-7.75 (m, 4H), 9.04 (br s, 1H), 9.18 (s, 0.6H), 9.24 (s, 0.4H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.32, 5.39 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 496 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 494 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 3 3】

【表 8 4】

(表 * 8 8)

Rf	Data
71	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.31-1.46 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 4H), 1.81-1.99 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.57-2.79 (m, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 3.70 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.86 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 188 [M+H] ⁺
72	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.03-0.05 (m, 6H), 0.85 (s, 4H), 0.86 (s, 5H), 1.27-1.52 (m, 4H), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.93 (td, <i>J</i> = 11.9, 3.3 Hz, 2H), 2.53-2.66 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.83, 5.00 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 302 [M+H] ⁺
73	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.05 (s, 4H), 0.08 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 1.49-1.83 (m, 6H), 1.93-2.08 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 0.3H), 3.93 (tt, <i>J</i> = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.02-4.07 (m, 0.7H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 4.3, 2.3 Hz, 1H), 9.01 (s, 0.7H), 9.02 (s, 0.3H), 9.78 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.07, 5.14 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 360 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 358 [M-H] ⁻
74	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.93 (s, 4.5H), 0.98 (s, 4.5H), 1.50-1.81 (m, 3H), 1.83-2.17 (m, 4H), 2.37 (dq, <i>J</i> = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 3.15 (tt, <i>J</i> = 11.9, 4.0 Hz, 0.5H), 3.29 (tt, <i>J</i> = 12.6, 4.0 Hz, 0.5H), 3.72-3.84 (m, 0.5H), 4.17 (br s, 0.5H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.0 Hz, 0.5H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.0 Hz, 0.5H), 7.24-7.27 (m, 0.5H), 7.30 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 0.5H), 9.13 (br s, 1H), 9.22 (s, 0.5H), 9.23 (s, 0.5H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.88, 4.97 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 372 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 370 [M-H] ⁻
75	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.35-1.51 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 3H), 3.10 (dt, <i>J</i> = 12.9, 3.6 Hz, 0.7H), 3.18 (dt, <i>J</i> = 15.2, 3.0 Hz, 0.3H), 3.51-3.63 (m, 0.7H), 3.92-3.99 (m, 0.3H), 4.51 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 0.3H), 4.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 0.7H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.7 Hz, 0.7H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.7 Hz, 0.3H), 7.48 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 0.7H), 9.51 (s, 0.3H), 12.51 (br s, 1H).
76	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.94 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.73 (qd, <i>J</i> = 12.4, 3.8 Hz, 2H), 2.00 (br s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.16 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 4.29 (br s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.57 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 3.29 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 495 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 5 3 4】

【表 8 5】

(表^a 8 9)

Rf	Data
77	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.91 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.27-1.38 (m, 3H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.02-4.23 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 6H), 8.85 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.26 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 496 [M+H] ⁺
78	LC/MS: condition 3, retention time = 3.05 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 506 [M+H] ⁺
79	LC/MS: condition 3, retention time = 1.55 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 366 [M+H] ⁺
80	LC/MS: condition 3, retention time = 0.70 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 231 [M+H] ⁺
81	LC/MS: condition 3, retention time = 1.63 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 389 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 387 [M-H] ⁻
82	LC/MS: condition 3, retention time = 1.08 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 390 [M+H] ⁺
83	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.20 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 5H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.88 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 279 [M+H] ⁺
84	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 4.31-4.41 (m, 4H), 4.62-4.69 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 6H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.09 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 337 [M+H] ⁺
85	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.88 (br s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.84 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 196 [M+H] ⁺
86	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.73 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 310 [M+H] ⁺
87	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.12 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.83 (s, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 3.9, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.59 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.80 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 368 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 366 [M-H] ⁻
88	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.15 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 4.84 (s, 2H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 9.22 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.93 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 380 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 5 3 5】

【表 8 6】

(表^a 9 0)

Rf	Data
89	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.58 (m, 4H), 1.73 (m, 5H), 2.80 (tt, <i>J</i> = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.69 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.42 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 202 [M+H] ⁺
90	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.69 (m, 5H), 2.80 (tt, <i>J</i> = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.58 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.08 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 316 [M+H] ⁺
91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.71 (m, 7H), 1.90 (m, 2H), 3.53 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 3.3 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.19 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 374 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 372 [M-H] ⁻
92	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.08 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.22 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.08 Hz (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.09 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 428 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 426 [M-H] ⁻
93	LC/MS: condition 1, retention time = 3.62 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 202, 204 [M+H] ⁺
94	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.83-2.04 (m, 4H), 2.25 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.25 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 346 [M+H] ⁺
95	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.91 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.78-2.04 (m, 4H), 2.25 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.95 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.99 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.19 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 476 [M+H] ⁺
96	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 1.31-1.53 (m, 2H), 1.78-2.01 (m, 6H), 2.73 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.86 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.64 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 477 [M+H] ⁺
97	LC/MS: condition 3, retention time = 2.15 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 487 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 8 7】

(表^a 9 1)

Rf	Data
98	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.05-2.20 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.39-3.80 (m, 8H), 5.14 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.02 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 293 [M+H] ⁺
99	LC/MS: condition 3, retention time = 2.13 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 351 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 349 [M-H] ⁻
100	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.74 (br s, 2H), 2.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.78 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 240, 242 [M+H] ⁺
101	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.69 (br s, 1H), 3.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.57 (m, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.55 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 206 [M+H] ⁺
102	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.55 (m, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.56 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 224 [M+H] ⁺
103	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.77 (ddd, J = 5.5, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J = 5.5, 4.0, 1.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H).
104	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.91 (s, 3H), 2.20-2.33 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.69 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.15 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 243 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 241 [M-H] ⁻

10

20

30

【1 5 3 7】

【表 8 8】

(表^a 9 2)

Rf	Data
105	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.87 (s, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 9.95 (s, 1H).
106	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 4.72 (s, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.48 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 213, 215 [M+H] ⁺
107	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.49 (s, 2H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.87 (s, 1H).
108	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.48 (s, 2H), 7.74-7.84 (m, 3H).
109	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.50 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H).
110	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (s, 9H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.54 (br s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H).
111	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.83 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.97-3.04 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H).
112	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48 (s, 9H), 4.70 (s, 4H).
113	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H).
115	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.06 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.76 (br s, 2H).
116	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.44 (s, 9H), 3.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H).
118	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.01 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.78 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 207 [M+H] ⁺
119	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.49 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 252 [M+H] ⁺
120	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.98 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 237 [M+H] ⁺
121	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.02 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.88 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).

10

20

30

40

【1 5 3 8】

【表 8 9】

(表^a 9 3)

Rf	Data
122	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.02 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H).
123	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 4.26 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.35 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.17 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 195 [M+H] ⁺
124	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.07 (m, 2H).
125	LC/MS: condition 1, retention time = 4.42 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 296 [M+H] ⁺
126	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.85 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 6.89-7.05 (m, 4H).
127	LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 168 [M+H] ⁺
128 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52-1.80 (m, 9H), 2.05-2.25 (m, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 4.90-5.15 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 302 [M+H] ⁺
128 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.41-1.53 (m, 3H), 1.53-1.91 (m, 7H), 2.01-2.25 (m, 3H), 3.73-3.86 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.28-7.43 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 302 [M+H] ⁺
129	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.20 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.72 (s, 1H), 1.92-1.96 (m, 5H), 2.83 (s, 1H), 4.26 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 168 [M+H] ⁺
130	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.27 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.41-1.63 (m, 6H), 1.76-2.02 (m, 5H), 2.75-2.80 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 168 [M+H] ⁺
131	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 4.03 (dd, <i>J</i> = 13.5, 12.9 Hz, 2H).
132	LC/MS: condition 1, retention time = 4.18 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 302 [M+H] ⁺
133	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.04 (s, 9H), 0.89 (s, 6H), 1.52-1.57 (m, 5H), 1.63-1.72 (m, 5H), 3.17 (s, 3H), 3.55 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H).
134	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.43-1.77 (m, 8H), 1.80-1.94 (m, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H).

10

20

30

40

【1 5 3 9】

【表 9 0】

(表 9 4)

Rf	Data
135 _a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.06 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.61-2.15 (m, 9H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.56(d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 3.3 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.17 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 3.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 386 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 384 [M-H] ⁻
135 _b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.08 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.20 (qd, J = 12.2, 3.6 Hz, 2H), 1.76-1.61 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 2H), 3.16 (tt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 3.20 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 386 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 384 [M-H] ⁻
137	LC/MS: condition 1, retention time = 0.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 201 [M+H] ⁺
138	LC/MS: condition 1, retention time = 0.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 215 [M+H] ⁺
139	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (s, 9H), 4.58-4.65 (m, 2H), 4.68-4.74 (m, 2H), 5.36-5.41 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.44 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
140	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56-1.75 (m, 6H), 1.82-1.96 (m, 6H), 2.22-2.28 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 240 [M+H] ⁺
141	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50-1.97 (m, 8H), 2.10-2.27 (m, 6H), 2.33-2.38 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 3.17 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 298 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 296 [M-H] ⁻

10

20

30

【1 5 4 0】

【表 9 1】

(表 9 5)

Ex	Data
1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.41-1.52 (m, 3H), 1.77-1.91 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.96 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 255 [M+H] ⁺
2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.39-1.53 (m, 3H), 1.77-1.95 (m, 7H), 2.95-3.11 (m, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.84 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 241 [M+H] ⁺
3	LC/MS: condition 1, retention time = 3.56 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 376 [M+H] ⁺
4	LC/MS: condition 1, retention time = 0.96 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 309 [M+H] ⁺
5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.46 (s, 3H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.28-7.43 (m, 3H), 7.54-7.63 (m, 1H), 9.04 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 250 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 248 [M-H] ⁻
6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.31-1.69 (m, 3H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 3H), 2.02-2.16 (m, 2H), 3.07-3.29 (m, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.92 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 242 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 240 [M-H] ⁻
7	LC/MS: condition 1, retention time = 4.12 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 256 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 254 [M-H] ⁻
8	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.15-1.55 (m, 3H), 1.60-1.92 (m, 7H), 2.85-3.10 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 12.96 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 273 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 271 [M-H] ⁻
9	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.07-1.64 (m, 5H), 1.65-1.89 (m, 5H), 2.67-2.84 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H), 11.63 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 257 [M+H] ⁺
10	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16-1.40 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 1H), 1.85-2.09 (m, 4H), 2.10-2.26 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.74-6.85 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 9.04 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.99 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 272 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 270 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 9 2】

(表^a 9 6)

Ex	Data
11	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.48 (br s, 9H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 2H), 2.92 (td, <i>J</i> = 11.0, 4.5 Hz, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 9.18 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.05 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 301 [M- ^t Bu] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 355 [M-H] ⁻
12	LC/MS: condition 1, retention time = 3.09 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 324 [M+H] ⁺
13	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.18-1.29 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.90 (dt, <i>J</i> = 13.9, 3.0 Hz, 1H), 2.09-2.33 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.30 (tt, <i>J</i> = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.79 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 287 [M- ^t Bu] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 341 [M-H] ⁻
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.68-1.80 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.14-2.37 (m, 2H), 2.95 (br s, 1H), 3.07-3.22 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 6.95-7.17 (m, 1H), 7.28-7.43 (m, 6H), 9.22 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.84 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 377 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 375 [M-H] ⁻
15	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.71-1.93 (m, 3H), 2.01-2.24 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.94-3.17 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 243 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 241 [M-H] ⁻
16	LC/MS: condition 1, retention time = 0.40 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 333 [M+H] ⁺
17	LC/MS: condition 1, retention time = 3.25 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 353 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 351 [M-H] ⁻
18	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23-1.35 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.50 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.32 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 334 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 332 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 4 2】

【表 9 3】

(表 9 7)

Ex	Data
19	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23-1.29 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 3H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.49 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.05 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 340 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 338 [M-H] ⁻
20	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.62-1.79 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 3.07 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 9.56-9.60 (m, 1H), 12.59 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 370 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 368 [M-H] ⁻
21	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.64-1.79 (m, 1H), 1.82-2.06 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.07 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H), 12.58 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.90 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 383 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 381 [M-H] ⁻
22	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.47 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.11 (dt, <i>J</i> = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 9.17 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 358 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 356 [M-H] ⁻
23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23-1.32 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.42 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.45 (td, <i>J</i> = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 9.21 (s, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 401 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 399 [M-H] ⁻
24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.51 (s, 9H), 1.95-2.20 (m, 4H), 2.85-3.10 (m, 2H), 3.29-3.48 (m, 1H), 4.15-4.42 (m, 2H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 343 [M- ^t Bu] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 341 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 9 4】

(表^a 9 8)

Ex	Data
25	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.99-2.10 (m, 2H), 2.39 (dq, <i>J</i> = 11.7, 3.9 Hz, 2H), 2.65 (dt, <i>J</i> = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 3.09 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.11-3.29 (m, 3H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.30 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 325 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 323 [M-H] ⁻
26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.00-2.15 (m, 4H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.70-6.76 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 6H), 9.18 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.79 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 377 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 375 [M-H] ⁻
27	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.05-2.15 (m, 4H), 2.90-3.13 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.44 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 243 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 241 [M-H] ⁻
28	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.95-2.12 (m, 2H), 2.12-2.31 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.17-3.31 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.52 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 334 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 332 [M-H] ⁻
29	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.64-1.82 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 3H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.61-3.84 (m, 2H), 3.92-4.05 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.62 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 353 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 351 [M-H] ⁻
30	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.70-2.10 (m, 4H), 3.09-3.26 (m, 2H), 3.43-3.65 (m, 1H), 4.14-4.50 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.34 (br s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.40 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 370 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 368 [M-H] ⁻
31	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.70-2.10 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 3.10-3.26 (m, 2H), 3.43-3.64 (m, 1H), 4.15-4.41 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.43 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 383 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 381 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 9 5】

(表^a 9 9)

Ex	Data
32	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.08 (m, 4H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 333 [M+H] ⁺
33	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.87-2.11 (m, 4H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.88-3.02 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 401 [M+H] ⁺
34	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.10 (m, 4H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.23 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 358 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 356 [M-H] ⁻
35	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.10 (m, 4H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.24 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 358 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 356 [M-H] ⁻
36	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.05 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 352 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 350 [M-H] ⁻
37	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.86-2.08 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.69 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 417 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 415 [M-H] ⁻
38	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.87-2.06 (m, 4H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.78 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 431 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 9 6】

(表^a 1 0 0)

Ex	Data
39	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.15 (m, 4H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.88-3.08 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52-7.80 (m, 4H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.60 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 401 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 399 [M-H] ⁻
40	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.09 (m, 4H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.28 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 376 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 374 [M-H] ⁻
41	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.05 (m, 4H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 6.79-6.86 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.58 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 411, 413 [M+H] ⁺
42	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 2.15-2.37 (m, 4H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.36-3.50 (m, 3H), 3.50-3.73 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.70-7.79 (m, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.75-9.98 (br s, 1H), 12.61 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.79 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 415 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 413 [M-H] ⁻
43	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.94-2.06 (m, 4H), 2.20 (td, <i>J</i> = 10.8, 3.3 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.18 (septet, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (tt, <i>J</i> = 9.2, 2.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.49 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 351 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 349 [M-H] ⁻
44	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.86-2.08 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.62 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 340 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 338 [M-H] ⁻
45	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.73-1.88 (m, 2H), 1.88-2.12 (m, 4H), 2.14-2.32 (m, 2H), 2.33-2.50 (m, 2H), 2.59-2.71 (m, 2H), 2.98-3.13 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.10-7.36 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.55 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 361 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 359 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 9 7】

(表^a 1 0 1)

Ex	Data
46	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.91-2.05 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.82 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 381 [M+H] ⁺
47	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.09 (m, 4H), 2.22-2.39 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.84 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 469 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 467 [M-H] ⁻
48	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.88-2.13 (m, 4H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.91 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 340 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 338 [M-H] ⁻
49	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.87-2.07 (m, 4H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.12-3.34 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.49 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 373, 375 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 371, 373 [M-H] ⁻
50	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.78-0.98 (m, 2H), 1.12-1.32 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 4H), 2.04-2.23 (m, 3H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.88-3.05 (m, 3H), 3.08-3.21 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 339 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 337 [M-H] ⁻
51	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.32-1.70 (m, 6H), 1.77-2.05 (m, 6H), 2.06-2.30 (m, 2H), 3.04-3.23 (m, 3H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.18 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 311 [M+H] ⁺
52	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.86-2.10 (m, 4H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.40 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 402 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 400 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 9 8】

(表^a 1 0 2)

Ex	Data
53	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.90-1.97 (m, 4H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.13 (quint, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.26 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 394 [M+H] ⁺
54	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.02 (m, 4H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 367, 369 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 365, 367 [M-H] ⁻
55	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.03 (m, 4H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.49(s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.61 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 351 [M+H] ⁺
56a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.20-1.52 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 8H), 2.16-2.41 (m, 3H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.88-3.24 (m, 3H), 6.84 (br s, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 393 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 391 [M-H] ⁻
56b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.40-1.66 (m, 4H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.92-2.18 (m, 8H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.53 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 393 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 391 [M-H] ⁻
57	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.83-2.10 (m, 4H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.43-3.60 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.57 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.14 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 430 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 428 [M-H] ⁻
58	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.93-2.07 (m, 4H), 3.17 (br s, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 415 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 413 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 4 8】

【表 9 9】

(表^a 1 0 3)

Ex	Data
59	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20-1.42 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.92-2.30 (m, 5H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 357 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 355 [M-H] ⁻
60	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.37-3.54 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.10 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 391 [M+H] ⁺
61	LC/MS: condition 3, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 257 [M+H] ⁺
62	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15-1.35 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 4H), 2.08-2.23 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 6.73-6.83 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 1H), 9.02 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 286 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 284 [M-H] ⁻
63	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46, (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 3.18 (tt, <i>J</i> = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.34 (tt, <i>J</i> = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 6.79 (m, 1H), , 7.30 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 272 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 270 [M-H] ⁻
64	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.83-2.43 (m, 8H), 3.27-3.45 (m, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 278 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 276 [M-H] ⁻
65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23-1.87 (m, 7H), 2.46 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 3.22 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 254 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 252 [M-H] ⁻
66	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.67-1.75 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 4H), 3.40 (tt, <i>J</i> = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.03 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 256 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 254 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 4 9】

【表 100】

(表^a 104)

Ex	Data
67	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.06-2.27 (m, 2H), 2.45-2.72 (m, 4H), 4.05 (quint, 8.4Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.7Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 214 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 212 [M-H] ⁻
68	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.60-2.08 (m, 8H), 3.71 (quint, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.4Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H).
69	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.50-1.70 (m, 2H), 1.71-1.92 (m, 2H), 1.93-2.18 (m, 4H), 2.30-2.67 (m, 1H), 3.15-3.38 (m, 1H), 6.87-7.00 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 310 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 308 [M-H] ⁻
70	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.49-1.70 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 4H), 2.36-2.66 (m, 1H), 3.14-3.39 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.95 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 310 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 308 [M-H] ⁻
71	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.10-1.43 (m, 2H), 1.49-2.17 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.05-3.22 (m, 1H), 6.73-6.90 (m, 1H), 7.40-7.59 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 330 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 328 [M-H] ⁻
72	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17-1.40 (m, 2H), 1.71-2.28 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 3.10-3.27 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 1H), 9.12 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.55 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 314 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 312 [M-H] ⁻
73	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20-1.50 (m, 2H), 1.64-2.40 (m, 7H), 3.05-3.60 (m, 1H), 4.20-4.50 (m, 2H), 6.70-7.00 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 274 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 272 [M-H] ⁻
74	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.20-1.45 (m, 2H), 1.75-2.28 (m, 7H), 3.07-3.23 (m, 1H), 3.41 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.72-6.84 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 1H), 9.02 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 334, 336 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 332, 334 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1550】

【表 101】

(表^a 105)

Ex	Data
75	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.23-1.44 (m, 2H), 1.76-2.27 (m, 7H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 1H), 9.03 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 2, retention time = 1.75 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 290, 292 [M+H] ⁺
76	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15-1.31 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.50-1.73 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.04-2.25 (m, 4H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 3.06-3.25 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.84 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 288 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 286 [M-H] ⁻
77	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.32-1.50 (m, 2H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.01-2.36 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 3.04 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.10-3.29 (m, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 2.1, 3.3 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.87 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 334 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 332 [M-H] ⁻
78	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.41-1.69 (m, 2H), 1.89-2.10 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 4H), 2.36-2.54 (m, 1H), 3.09-3.27 (m, 1H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 9.03 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.74 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.13 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 270 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 268 [M-H] ⁻
79	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.35-1.60 (m, 2H), 1.80-2.40 (m, 7H), 3.10-3.60 (m, 1H), 5.40-5.90 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 1H), 9.02 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.74 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 292 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 290 [M-H] ⁻
80	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.60 (dq, <i>J</i> = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 1.78 (dq, <i>J</i> = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 1.97-2.10 (m, 4H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.70 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 286 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 284 [M-H] ⁻
81	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.54 (q, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.91 (dq, <i>J</i> = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 2.05-2.18 (m, 4H), 3.17 (dt, <i>J</i> = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.79 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 258 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 256 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 102】

(表^a 106)

Ex	Data
82	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.38-2.47 (m, 4H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.71 (dt, J = 14.5, 5.0 Hz, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 9.26 (s, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.55 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 256 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 254 [M-H] ⁻
83	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.79 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H), 6.96 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.28 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.67 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 258 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 256 [M-H] ⁻
84	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.97-2.09 (m, 4H), 3.02 (br s, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.61 (dd, J = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H), 8.11 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 376 [M+H] ⁺
85	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.64-1.92 (m, 4H), 3.01 (br s, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 4.07-4.20 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.29-7.43 (m, 5H), 8.63 (s, 1H), 12.05 (br s, 1H), 13.14 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.20 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 408 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 406 [M-H] ⁻
86	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.62-1.76 (m, 2H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.85-3.05 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 6.56 (br s, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.05 (br s, 1H), 13.14 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.64 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 432 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 430 [M-H] ⁻
87	LC/MS: condition 3, retention time = 2.01 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 349 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 347 [M-H] ⁻
88	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.07-1.33 (m, 2H), 1.45-1.73 (m, 1H), 1.80-2.28 (m, 6H), 2.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90-3.28 (m, 9H), 6.71-6.84 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 1H), 9.02 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 389 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 387 [M-H] ⁻
89	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04-1.24 (m, 2H), 1.60-2.40 (m, 15H), 2.55-2.77 (m, 3H), 3.05-3.25 (m, 1H), 6.71-6.84 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 1H), 8.99 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 364 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 362 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 103】

(表^a 107)

Ex	Data
90	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.21-1.32 (m, 2H), 1.40-2.27 (m, 8H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 6.71-6.87 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 324 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 322 [M-H] ⁻
91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05-1.31 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.24 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.39-2.53 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 4H), 6.71-6.85 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 341 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 339 [M-H] ⁻
92	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.15-1.40 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 3H), 1.92-2.12 (m, 4H), 2.99-3.09 (m, 2H), 3.00-3.26 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.95 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 372 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 370 [M-H] ⁻
93	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.31 (m, 2H), 1.50-1.77 (m, 1H), 1.82-2.20 (m, 6H), 2.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.07-3.23 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.56-7.68 (m, 2H), 9.02 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 386 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 384 [M-H] ⁻
94	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.30 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 1H), 1.82-2.30 (m, 8H), 2.33-2.60 (m, 3H), 2.63-2.97 (m, 3H), 3.05-3.40 (m, 1H), 5.02-5.33 (m, 1H), 6.72-6.84 (m, 1H), 7.20-7.34 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 343 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 341 [M-H] ⁻
95	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04-1.32 (m, 2H), 1.50-1.77 (m, 1H), 1.81-2.29 (m, 8H), 2.33-2.61 (m, 3H), 2.65-2.98 (m, 3H), 3.09-3.40 (m, 1H), 5.00-5.35 (m, 1H), 6.73-6.85 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 1H), 9.12 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.42 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 343 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 341 [M-H] ⁻
96	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05-1.21 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.48-1.66 (m, 1H), 1.79-2.17 (m, 8H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.00-3.23 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 6.72-6.82 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.41 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 339 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 337 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 104】

(表^a 108)

Ex	Data
97	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05-1.33 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 1H), 1.82-2.20 (m, 10H), 2.28 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.49-2.62 (m, 4H), 3.07-3.44 (m, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 375 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 373 [M-H] ⁻
98	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.06-1.30 (m, 2H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 4H), 2.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 3.25-3.38 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 6.70-6.85 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.95 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 429 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 427 [M-H] ⁻
99	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.19-1.40 (m, 2H), 1.65-1.88 (m, 3H), 1.95-2.11 (m, 4H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 6.40-6.52 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.76-6.87 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 415 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 413 [M-H] ⁻
100	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.16-1.40 (m, 2H), 1.61-1.88 (m, 3H), 1.94-2.10 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 5.52-5.65 (m, 1H), 6.50-6.63 (m, 2H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.85-6.98 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 3.0, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 365 [M+H] ⁺
101	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.10-1.30 (m, 2H), 1.50-2.10 (m, 9H), 3.08-3.21 (m, 1H), 3.69-3.90 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 3H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.67 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 377 [M-H] ⁻
102	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.18-1.40 (m, 2H), 1.60-2.10 (m, 7H), 2.92 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 3H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.2 Hz, 2H), 6.76-6.83 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.80 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 377 [M-H] ⁻
103	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.15-1.37 (m, 2H), 1.65-1.88 (m, 3H), 1.91-2.08 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.05-3.23 (m, 3H), 5.89-6.00 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 7.26-7.53 (m, 3H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 386 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 384 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 105】

(表^a 109)

Ex	Data
104	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.15-1.38 (m, 2H), 1.66-1.90 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.76-6.85 (m, 1H), 6.91-7.05 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.67 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 445 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 443 [M-H] ⁻
105	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.15-1.40 (m, 2H), 1.65-1.88 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 4H), 3.01-3.25 (m, 3H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.66-7.77 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.22 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 440 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 438 [M-H] ⁻
106	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.06-1.29 (m, 2H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.89-2.07 (m, 4H), 2.32-2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.74-3.89 (m, 2H), 6.55-6.67 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 381 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 379 [M-H] ⁻
107	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.06-1.30 (m, 2H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 2H), 1.89-2.08 (m, 4H), 2.77 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.49-4.61 (m, 1H), 6.72-6.85 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 317 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 315 [M-H] ⁻
108	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.19-1.42 (m, 2H), 1.60-2.10 (m, 7H), 3.05 (s, 3H), 3.07-3.22 (m, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 3H), 9.50 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.10 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 386 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 384 [M-H] ⁻
109	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.12-1.28 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.37-2.16 (m, 7H), 2.30 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 3.15 (tt, <i>J</i> = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.74 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.7.28 (m, 4H), 9.23 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.89 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 411 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 409 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1555】

【表 106】

(表^a 110)

Ex	Data
110	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (m, 2H), 1.86-2.17 (m, 7H), 2.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (tt, <i>J</i> = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.16-7.39 (m, 5H), 9.22 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.03 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 445 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 443 [M-H] ⁻
111	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (m, 2H), 1.85-2.14 (m, 7H), 2.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.72-2.95 (m, 4H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.95-7.27 (m, 5H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.81 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 393 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 391 [M-H] ⁻
112	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.25 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.86-2.18 (m, 6H), 2.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 447 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 445 [M-H] ⁻
113	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (m, 2H), 1.87-2.17 (m, 7H), 2.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 9.09 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.70 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 439 [M+H] ⁺
114	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.27 (q, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.68-1.85 (m, 3H), 1.96-2.09 (m, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 5.96 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 431 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 429 [M-H] ⁻
115	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.26 (q, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.76 (q, <i>J</i> = 12.3 Hz, 3H), 1.92-2.07 (m, 4H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 5.61 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 2.9, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.77 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 465 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 463 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1556】

【表 107】

(表^a 111)

Ex	Data
116	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.25 (q, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.91-2.07 (m, 4H), 3.08-3.22 (m, 3H), 6.08 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 7.33 (td, <i>J</i> = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.15 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 390 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 388 [M-H] ⁻
117	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.25 (dq, <i>J</i> = 12.3, 2.5 Hz, 2H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 4H), 3.07-3.22 (m, 3H), 5.33 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.55 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 433 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 431 [M-H] ⁻
118	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.26 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.67-1.84 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 4H), 2.90 (br s, 5H), 3.17 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 3.7 Hz, 4H), 6.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.80 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 432 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 430 [M-H] ⁻
119	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.06-1.37 (m, 2H), 1.57-2.37 (m, 11H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 4.25-4.44 (m, 1H), 6.71-6.87 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 341 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 339 [M-H] ⁻
120	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11-1.33 (m, 2H), 1.42-1.81 (m, 2H), 1.83-2.23 (m, 10H), 2.51-2.83 (m, 4H), 3.07-3.25 (m, 1H), 3.70-3.94 (m, 2H), 3.99-4.14 (m, 1H), 6.72-6.83 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.19 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 355 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 353 [M-H] ⁻
121	LC/MS: condition 1, retention time = 3.74, 3.87 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 358 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 356 [M-H] ⁻
122	LC/MS: condition 1, retention time = 0.36 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 362 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 360 [M-H] ⁻
123	LC/MS: condition 1, retention time = 2.61 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 361 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 359 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 108】

(表^a 112)

Ex	Data
124	LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 327 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 325 [M-H] ⁻
125	LC/MS: condition 1, retention time = 3.04 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 429 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 427 [M-H] ⁻
126	LC/MS: condition 1, retention time = 0.36 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 370 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 368 [M-H] ⁻
127	LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 350 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 348 [M-H] ⁻
128	LC/MS: condition 1, retention time = 4.25, 4.39 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 401 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 399 [M-H] ⁻
129	LC/MS: condition 1, retention time = 3.95 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 376 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 374 [M-H] ⁻
130	LC/MS: condition 1, retention time = 2.79 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 365 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 363 [M-H] ⁻
131	LC/MS: condition 1, retention time = 2.84, 3.24 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 351 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 349 [M-H] ⁻
132	LC/MS: condition 1, retention time = 3.94, 4.02 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 372 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 370 [M-H] ⁻
133	LC/MS: condition 1, retention time = 4.45 min (cis/trans mixture) LC/MS (ESI ⁺) m/z; 431 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 429 [M-H] ⁻
134 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.82-1.95 (m, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.67 (br s, 1H), 6.77-6.73 (m, 3H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.88 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 358 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 356 [M-H] ⁻
134 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.48 (dq, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 1.86-2.18 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.74 min LC/MS (ESI ⁺) m/z; 358 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) m/z; 356 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 109】

(表^a 113)

Ex	Data
135 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.91 (m, 6H), 2.29 (m, 2H), 2.92 (m, 5H), 3.34 (tt, <i>J</i> = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 6H), 9.21 (s, 1H), 9.69 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.78 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 361 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 359 [M-H] ⁻
135 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.30 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 2.62 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.26 (m, 6H), 9.15 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 361 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 359 [M-H] ⁻
136 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.31-1.94 (m, 10H), 2.30 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 2.92 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 7H), 9.21 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.84 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 375 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 373 [M-H] ⁻
136 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.37 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.13 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 6H), 9.21 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.76 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 375 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 373 [M-H] ⁻
136 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.37 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.13 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 6H), 9.21 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.76 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 375 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 373 [M-H] ⁻
137 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.56-1.71 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.19-2.35 (m, 2H), 2.84 (br s, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.84 (br s, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.03 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 372 [M+H] ⁺
137 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40 (dq, <i>J</i> = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 1.96 (dq, <i>J</i> = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 2.12-2.22 (m, 4H), 2.71 (tt, <i>J</i> = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.14 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.85 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 372 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 370 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 1 0】

(表^a 1 1 4)

Ex	Data
138 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.74 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 1.76-1.87 (m, 4H), 1.95 (br s, 2H), 2.27-2.42 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.29-3.41 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 415 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 413 [M-H] ⁻
138 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.35 (q, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 1.76 (q, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.95-2.14 (m, 4H), 2.19-2.32 (m, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.52 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.72 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 415 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 413 [M-H] ⁻
139 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.64-1.78 (m, 5H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.33 (dq, <i>J</i> = 13.2, 3.0 Hz, 2H), 2.74 (br s, 4H), 3.21 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 342 [M+H] ⁺
139 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.37 (dq, <i>J</i> = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.96 (dq, <i>J</i> = 12.6, 3.0 Hz, 2H), 2.08-2.19 (m, 4H), 2.69 (br s, 4H), 2.94 (tt, <i>J</i> = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 3.18 (tt, <i>J</i> = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 342 [M+H] ⁺
140	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.59 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 5.27 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 9.65 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.77 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 266 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 264 [M-H] ⁻
141	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.25 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 4H), 3.18 (tt, <i>J</i> = 12.3 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.81 Hz (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.80 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 272 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 270 [M-H] ⁻
142	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.88-2.06 (m, 4H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 6.82 (br s, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.33 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 351 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 349 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 1 1】

(表^a 1 1 5)

Ex	Data
143	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.88-2.05 (m, 4H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 391 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 389 [M-H] ⁻
144	LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 364 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 362 [M-H] ⁻
145	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.97-2.11 (m, 2H), 2.12-2.33 (m, 4H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.15-3.31 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.58 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 411, 413 [M+H] ⁺
146	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.90-2.04 (m, 4H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.06-3.20 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 6.30-6.35 (m, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.14 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 323 [M+H] ⁺
147	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.84-2.06 (m, 4H), 2.15-2.33 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 6.29 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 449 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 447 [M-H] ⁻
148	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.86-2.10 (m, 4H), 2.18-2.33 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 6.82 (br s, 1H), 6.91-7.03 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.24 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 339 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 337 [M-H] ⁻
149	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.84-2.06 (m, 4H), 2.17-2.33 (m, 2H), 2.88-3.04 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 401, 403 [M+H] ⁺
150	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.08 (m, 4H), 2.20-2.37 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.82 (br s, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.21 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 374 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 372 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 1 2】

(表^a 1 1 6)

Ex	Data
151	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.82-2.08 (m, 4H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.86-3.05 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.46-3.65 (m, 2H), 6.09-6.23 (m, 1H), 6.81 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 323 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 321 [M-H] ⁻
152	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.87-2.12 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 6.82 (br s, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.81 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 341 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 339 [M-H] ⁻
153	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.85-2.06 (m, 4H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 6.82 (br s, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.58 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 418, 420 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 416, 418 [M-H] ⁻
154	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.96-2.03 (m, 4H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.68 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 417 [M-H] ⁻
155	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.06 (m, 4H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.79 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 435, 437 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 433, 435 [M-H] ⁻
156	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.96-2.04 (m, 4H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 9.49 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.12 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 411 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 409 [M-H] ⁻
157	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.07 (m, 4H), 2.27-2.33 (m, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.66 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 417 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 6 2】

【表 1 1 3】

(表^a 1 1 7)

Ex	Data
158	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.94-2.04 (m, 4H), 2.26 (td, <i>J</i> = 10.8, 3.5 Hz, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 385, 387 [M+H] ⁺
159	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.06 (m, 4H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.58 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 385, 387 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 383, 385 [M-H] ⁻
160	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.99-2.13 (m, 2H), 2.17-2.37 (m, 4H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.16-3.32 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 6.80-6.88 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.16 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 368, 370 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 366, 368 [M-H] ⁻
161	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.00-2.16 (m, 2H), 2.16-2.42 (m, 4H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.38-8.50 (m, 2H), 9.11-9.30 (m, 2H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.86 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 352 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 350 [M-H] ⁻
162	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.00-2.10 (m, 2H), 2.16-2.42 (m, 4H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.16-3.32 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.80-6.89 (m, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.40 (td, <i>J</i> = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.17 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 352 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 350 [M-H] ⁻
163	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.00-2.15 (m, 2H), 2.19-2.50 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 2H), 3.18-3.33 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.82-6.91 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 368, 370 [M+H] ⁺
164	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.93-2.00 (m, 4H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 369 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 1 4】

(表^a 1 1 8)

Ex	Data
165	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.07 (m, 4H), 2.23 (td, <i>J</i> = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.25 (td, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 385, 387 [M+H] ⁺
166	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.91-2.06 (m, 4H), 2.23 (td, <i>J</i> = 11.2, 3.1 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.45 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 369 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 367 [M-H] ⁻
167	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.92-2.09 (m, 4H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.77 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.71 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 419 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 417 [M-H] ⁻
168	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.91-2.23 (m, 8H), 2.91 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.96 (br s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.15 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 393 [M+H] ⁺
169	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.98-2.13 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 2H), 3.16-3.32 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 5.91 (tt, <i>J</i> = 56.1, 3.0 Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 9.19 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.72 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 449 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 447 [M-H] ⁻
170	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.96-2.12 (m, 2H), 2.12-2.35 (m, 4H), 3.00-3.16 (m, 2H), 3.16-3.31 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 364 [M+H] ⁺
171	LC/MS: condition 3, retention time = 1.40 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 386 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 5 6 4】

【表 1 1 5】

(表^a 1 1 9)

Ex	Data
172	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.12-1.28 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.52 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.98 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.15 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.81 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 459 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 457 [M-H] ⁻
173	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.23-1.38 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 4H), 3.08-3.23 (m, 3H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.30 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 479 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 477 [M-H] ⁻
174	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.17-1.33 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.79-3.02 (m, 5H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.27 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 375 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 373 [M-H] ⁻
175	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.24-1.39 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 5H), 3.00 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.13-3.25 (m, 1H), 5.94 (bs, 1H), 6.57 (bs, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.35 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 455 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 453 [M-H] ⁻
176	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.19-1.34 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.96-2.07 (m, 4H), 2.93 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.11-3.25 (m, 1H), 5.89 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.56-6.62 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.7 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.32 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 381 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 379 [M-H] ⁻
177	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.24 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.86-2.17 (m, 6H), 2.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 5H), 9.22 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.84 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 395, 397 [M+H] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 393, 395 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 6 5】

【表 1 1 6】

(表^a 1 2 0)

Ex	Data
178	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.19 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70-2.97 (m, 4H), 3.16 (tt, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.97 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 409, 411 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 407, 409 [M-H] ⁻
179	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17-1.39 (m, 2H), 1.71-2.28 (m, 7H), 2.86-3.06 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.33-3.55 (m, 2H), 6.30-6.43 (m, 1H), 6.70-6.88 (m, 3H), 7.20-7.39 (m, 1H), 9.02 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 391 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 389 [M-H] ⁻
180	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04-1.28 (m, 2H), 1.46-1.73 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 2H), 2.04-2.23 (m, 4H), 2.39-2.60 (m, 6H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.09-3.28 (m, 1H), 6.72-6.83 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 8.99 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 377 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 375 [M-H] ⁻
181	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00-1.31 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 1H), 1.81-2.18 (m, 7H), 2.24 (s, 6H), 2.26-2.59 (m, 4H), 2.68-2.92 (m, 3H), 3.08-3.24 (m, 1H), 6.71-6.83 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 1H), 9.00-9.40 (m, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 368 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 366 [M-H] ⁻
182	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00-1.32 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 1H), 1.82-2.21 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.58 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08-3.25 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 5.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.17-7.32 (m, 1H), 9.00-9.40 (m, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.49 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 365 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 363 [M-H] ⁻
183	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11-1.35 (m, 2H), 1.40-1.81 (m, 1H), 1.83-2.25 (m, 7H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07-3.27 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 6.70-6.85 (m, 1H), 7.10-7.37 (m, 1H), 8.35-8.46 (m, 1H), 8.49-8.59 (m, 1H), 9.00-9.40 (m, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 377 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 375 [M-H] ⁻
184	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11-1.38 (m, 5H), 1.55-2.35 (m, 9H), 2.40-2.85 (m, 4H), 3.09-3.27 (m, 1H), 3.72-3.92 (m, 1H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.60-10.00 (m, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 327 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 1 7】

(表^a 1 2 1)

Ex	Data
185	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.50 (m, 5H), 1.55-2.35 (m, 9H), 2.40-2.90 (m, 4H), 3.10-3.31 (m, 1H), 3.75-4.00 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.80-10.00 (m, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 327 [M-H] ⁻
186	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.30 (m, 2H), 1.70-2.15 (m, 7H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (tt, <i>J</i> = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.83-7.43 (m, 6H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 391 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 389 [M-H] ⁻
187	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.07-1.31 (m, 2H), 1.47-1.74 (m, 1H), 1.80-2.32 (m, 8H), 2.34-2.49 (m, 2H), 2.55-2.80 (m, 3H), 2.88-3.25 (m, 3H), 6.71-6.86 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 1H), 9.01 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.14 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 350 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 348 [M-H] ⁻
188	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.40 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 1H), 1.83-2.24 (m, 6H), 2.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.06-3.50 (m, 3H), 6.70-6.85 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.30 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 353 [M+H] ⁺
189	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11-1.45 (m, 3H), 1.78-2.36 (m, 6H), 2.91-3.31 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 3.52-3.80 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.70-6.90 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54-7.73 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 451 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 449 [M-H] ⁻
190	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15-1.40 (m, 3H), 1.80-2.30 (m, 6H), 2.68 (s, 6H), 3.00-3.30 (m, 5H), 3.55-3.74 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 480 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 478 [M-H] ⁻
191	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00-1.40 (m, 3H), 1.50-2.40 (m, 7H), 2.51-2.93 (m, 4H), 3.00-3.23 (m, 1H), 3.25-3.68 (m, 6H), 4.50-4.89 (m, 1H), 6.67-6.84 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 383 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 381 [M-H] ⁻
192	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.13-1.42 (m, 2H), 1.64-2.15 (m, 6H), 2.78-3.60 (m, 9H), 6.81 (s, 1H), 7.40-7.62 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 14.44 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.68 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 365 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 363 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 1 8】

(表 * 1 2 2)

Ex	Data
193	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.10-1.26 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.75 (qd, <i>J</i> = 12.2, 3.3 Hz, 2H), 1.92-2.04 (m, 4H), 2.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (tt, <i>J</i> = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.22 (tt, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.67 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 361 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 359 [M-H] ⁻
194 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.55-1.70 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.23 (tt, <i>J</i> = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H), 9.50 (s, 1H), 12.49 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 347 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 345 [M-H] ⁻
194 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.26-1.42 (m, 2H), 1.75 (qd, <i>J</i> = 12.7, 3.3 Hz, 2H), 1.95-2.14 (m, 5H), 2.51-2.62 (m, 1H), 3.15 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.22 (tt, <i>J</i> = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 4H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.47 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 347 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 345 [M-H] ⁻
195 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.54-1.69 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.18-2.33 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.38-7.46 (m, 3H), 9.50 (s, 1H), 12.49 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.55 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 365 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 363 [M-H] ⁻
195 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.25-1.41 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 5H), 2.51-2.60 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.03 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 365 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 363 [M-H] ⁻
196 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.77-1.92 (m, 6H), 2.19 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 9.44 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 445 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 443 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 6 8】

【表 1 1 9】

(表 * 1 2 3)

Ex	Data
196 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26-1.38 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.62 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.02 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.15 (tt, <i>J</i> = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 445 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 443 [M-H] ⁻
197 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.56-1.71 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 3H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 5H), 9.52 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 379 [M-H] ⁻
197 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.26-1.41 (m, 2H), 1.75 (qd, <i>J</i> = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 1.95-2.12 (m, 5H), 2.54 (tt, <i>J</i> = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 3.14 (tt, <i>J</i> = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 379 [M-H] ⁻
198 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.33 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 9.21 (s, 1H), 9.46 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 395, 397 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 393, 395 [M-H] ⁻
199 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26-1.38 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.62 (tt, <i>J</i> = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 479, 481 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 477, 479 [M-H] ⁻
200 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26-1.43 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.63 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 10.00 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 463 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 461 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 6 9】

【表 1 2 0】

(表 * 1 2 4)

Ex	Data
201 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.19-1.35 (m, 2H), 1.78 (qd, <i>J</i> = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.92-2.07 (m, 4H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 377 [M-H] ⁻
202 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.52 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.83-7.43 (m, 6H), 9.29 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 377 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 375 [M-H] ⁻
203 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.43 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 2.71 (tt, <i>J</i> = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.21 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.27 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.29 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 377 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 375 [M-H] ⁻
204 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.57 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.95-3.09 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 6H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.29 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 377 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 375 [M-H] ⁻
205	LC/MS: condition 1, retention time = 3.80, 4.15 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 367 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 365 [M-H] ⁻
206	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.72-1.88 (m, 4H), 1.96-2.13 (m, 4H), 3.19-3.38 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 377 [M-H] ⁻
207	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.66-1.82 (m, 4H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.7 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.31-8.37 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 393 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 391 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 2 1】

(表^a 1 2 5)

Ex	Data
208	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.60-1.88 (m, 6H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.7 Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 407 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 405 [M-H] ⁻
209	LC/MS: condition 1, retention time = 3.00 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 357 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 355 [M-H] ⁻
210	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.78-1.98 (m, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.91 (br s, 3H), 3.63 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 11.94 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.21 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 357 [M+H] ⁺
211	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.46-2.63 (m, 2H), 3.58-4.09 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 6H), 9.19 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.05 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 363 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 361 [M-H] ⁻
212	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.02-2.41 (m, 5H), 2.45-2.73 (m, 3H), 3.02 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.21-3.36 (m, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.86 (dd, <i>J</i> = 10.7, 3.4 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.14 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.67 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 431 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 429 [M-H] ⁻

10

20

30

【1 5 7 1】

【表 1 2 2】

(表^a 1 2 6)

Ex	Data
213	LC/MS: condition 3, retention time = 1.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 388 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 386 [M-H] ⁻
214	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.86-2.05 (m, 4H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.8 8-3.00 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.21 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 368 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 366 [M-H] ⁻
215	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.88-2.08 (m, 4H), 2.13-2.29 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 3H), 6.10-6.22 (m, 1H), 6.37-6.53 (m, 3H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 349 [M+H] ⁺
216	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.84-2.05 (m, 4H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.47 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 257 [M+H] ⁺
217	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.85-2.06 (m, 4H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.45-7.62 (m, 4H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H), 13.22 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 407, 409 [M+H] ⁺
218	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.88-2.15 (m, 4H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.14-3.30 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.00-8.15 (m, 2H), 8.89-9.00 (m, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.15 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 385 [M+H] ⁺
219	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.82-2.08 (m, 4H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 324 [M+H] ⁺
220	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.93-2.00 (m, 4H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.2, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 9.48 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.54 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 399 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 5 7 2】

【表 1 2 3】

(表^a 1 2 7)

Ex	Data
221	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.95-2.06 (m, 4H), 2.23 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.48 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 399 [M+H] ⁺
222	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.92-2.09 (m, 4H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.91 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 376 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 374 [M-H] ⁻
223	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.93-2.05 (m, 4H), 2.24 (td, <i>J</i> = 11.1, 3.3 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 376 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 374 [M-H] ⁻
224	LC/MS: condition 3, retention time = 1.63 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 437 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 435 [M-H] ⁻
225	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.89-2.08 (m, 4H), 2.11-2.32 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.77-7.00 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 404 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 402 [M-H] ⁻
226	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.90-1.97 (m, 4H), 2.13 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.91-2.96 (m, 5H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.48 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 415 [M+H] ⁺
227	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.87-2.08 (m, 4H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.66 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 413 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 411 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 7 3】

【表 1 2 4】

(表^a 1 2 8)

Ex	Data
228	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.87-2.08 (m, 4H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.04-3.22 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 6.39-6.48 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 357, 359 [M+H] ⁺
229	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.86-2.06 (m, 4H), 2.20-2.34 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.14-7.33 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.60 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 413 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 411 [M-H] ⁻
230	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.94-2.17 (m, 4H), 3.46-3.65 (m, 3H), 4.25-4.38 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 9.54 (s, 1H), 12.56 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 370 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 368 [M-H] ⁻
231	LC/MS: condition 3, retention time = 1.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 402, 404 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 400, 403 [M-H] ⁻
232	LC/MS: condition 3, retention time = 1.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 390 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 388 [M-H] ⁻
233	LC/MS: condition 3, retention time = 1.77 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 495, 497, 499 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 493, 495, 497 [M-H] ⁻
234	LC/MS: condition 3, retention time = 1.20 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 425 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 423 [M-H] ⁻
235	LC/MS: condition 3, retention time = 2.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 404, 406 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 402, 404 [M-H] ⁻
236	LC/MS: condition 3, retention time = 1.46 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 353 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 351 [M-H] ⁻
237	LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 417, 419 [M+H] ⁺
238	LC/MS: condition 3, retention time = 1.55 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 417, 419 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 415, 417 [M-H] ⁻
239	LC/MS: condition 3, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 334 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 332 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 7 4】

【表 1 2 5】

(表^a 1 2 9)

Ex	Data
240	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.85-2.08 (m, 4H), 2.20-2.34 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 340 [M+H] ⁺
241	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.95-2.08 (m, 4H), 2.22 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 6.82 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.73 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 376 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 374 [M-H] ⁻
242	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.95-2.04 (m, 4H), 2.28 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.11-8.13 (m, 2H), 9.51 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 383 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 381 [M-H] ⁻
243	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.95-2.07 (m, 4H), 2.28 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.65 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 426 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 424 [M-H] ⁻
244	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.91-2.08 (m, 4H), 2.30 (td, <i>J</i> = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.60 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 426 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 424 [M-H] ⁻
245	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.82-2.05 (m, 4H), 2.05-2.30 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 3.55 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 347 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 345 [M-H] ⁻
246	LC/MS: condition 3, retention time = 1.16 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 282 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 280 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 7 5】

【表 1 2 6】

(表^a 1 3 0)

Ex	Data	
247	LC/MS: condition 3, retention time = 2.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 406 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 404 [M-H] ⁻	
248	LC/MS: condition 3, retention time = 2.48 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 422 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 420 [M-H] ⁻	
249	LC/MS: condition 3, retention time = 2.48 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 381 [M-H] ⁻	10
250	LC/MS: condition 3, retention time = 2.61 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 401 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 399 [M-H] ⁻	
251	LC/MS: condition 3, retention time = 2.67 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 433 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 431 [M-H] ⁻	
252	LC/MS: condition 3, retention time = 2.36 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 390 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 388 [M-H] ⁻	
253	LC/MS: condition 3, retention time = 0.65 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 371 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 369 [M-H] ⁻	20
254	LC/MS: condition 3, retention time = 1.24 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 343 [M+H] ⁺	
255	LC/MS: condition 3, retention time = 1.18 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 335 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 333 [M-H] ⁻	
256	LC/MS: condition 3, retention time = 1.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 367 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 365 [M-H] ⁻	
257	LC/MS: condition 3, retention time = 1.08 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 327 [M+H] ⁺	
258	LC/MS: condition 3, retention time = 1.48 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 407 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 405 [M-H] ⁻	30
259	LC/MS: condition 3, retention time = 1.16 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 310 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 308 [M-H] ⁻	
260	LC/MS: condition 3, retention time = 0.96 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 354 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 352 [M-H] ⁻	
261	LC/MS: condition 3, retention time = 1.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 382 [M+H] ⁺	
262	LC/MS: condition 3, retention time = 2.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 395 [M-H] ⁻	40

【1 5 7 6】

【表 1 2 7】

(表^a 1 3 1)

Ex	Data
263	LC/MS: condition 3, retention time = 2.49 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 406 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 404 [M-H] ⁻
264	LC/MS: condition 3, retention time = 2.06 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 386 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 384 [M-H] ⁻
265	LC/MS: condition 3, retention time = 1.17 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺
266	LC/MS: condition 3, retention time = 1.17 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺
267	LC/MS: condition 3, retention time = 1.10 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 341 [M+H] ⁺
268	LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 405 [M+H] ⁺
269	LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 413 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 411 [M-H] ⁻
270	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.34 (m, 2H), 1.84-2.18 (m, 7H), 2.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.01(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H) 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.72 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 391 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 389 [M-H] ⁻
271	LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 353 [M-H] ⁻
272	LC/MS: condition 1, retention time = 1.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 315 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 313 [M-H] ⁻
273	LC/MS: condition 1, retention time = 3.12 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 418 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 416 [M-H] ⁻
274	LC/MS: condition 1, retention time = 3.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 418 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 416 [M-H] ⁻
275	LC/MS: condition 1, retention time = 4.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 427 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 425 [M-H] ⁻
276	LC/MS: condition 1, retention time = 2.59 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 391 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 389 [M-H] ⁻
277	LC/MS: condition 1, retention time = 2.52 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 391 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 389 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【 1 5 7 7】

【表 1 2 8】

(表^a 1 3 2)

Ex	Data
278	LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 353 [M-H] ⁻
279	LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 353 [M-H] ⁻
280	LC/MS: condition 1, retention time = 0.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 311 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 309 [M-H] ⁻
281	LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 336 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 334 [M-H] ⁻
282	LC/MS: condition 1, retention time = 2.70 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 400 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 398 [M-H] ⁻
283	LC/MS: condition 3, retention time = 1.36 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
284	LC/MS: condition 3, retention time = 1.46 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 339 [M+H] ⁺
285	LC/MS: condition 3, retention time = 1.36 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
286	LC/MS: condition 3, retention time = 1.15 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 311 [M+H] ⁺
287	LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
288	LC/MS: condition 3, retention time = 1.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 356 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 354 [M-H] ⁻
289	LC/MS: condition 3, retention time = 1.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺
290	LC/MS: condition 3, retention time = 1.49 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 339 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 337 [M-H] ⁻
291	LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 323 [M-H] ⁻
292	LC/MS: condition 3, retention time = 2.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 377 [M-H] ⁻
293	LC/MS: condition 3, retention time = 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 355 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 353 [M-H] ⁻
294	LC/MS: condition 3, retention time = 1.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 327 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 325 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【 1 5 7 8】

【表 1 2 9】

(表^a 1 3 3)

Ex	Data
295	LC/MS: condition 3, retention time = 1.36 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 325 [M+H] ⁺
296	LC/MS: condition 3, retention time = 1.10 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 299 [M+H] ⁺
297	LC/MS: condition 3, retention time = 1.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 329 [M+H] ⁺
298	LC/MS: condition 3, retention time = 1.03 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 359 [M+H] ⁺
299	LC/MS: condition 3, retention time = 1.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
300	LC/MS: condition 3, retention time = 2.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 400 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 398 [M-H] ⁻
301	LC/MS: condition 3, retention time = 1.16 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 350 [M+H] ⁺
302	LC/MS: condition 3, retention time = 1.14 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 336 [M-H] ⁻
303	LC/MS: condition 3, retention time = 1.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺
304	LC/MS: condition 3, retention time = 1.45 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺
305	LC/MS: condition 3, retention time = 1.20 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 369 [M+H] ⁺
306	LC/MS: condition 3, retention time = 1.54 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺
307	LC/MS: condition 3, retention time = 1.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
308	LC/MS: condition 3, retention time = 1.74 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 437 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 435 [M-H] ⁻
309	LC/MS: condition 3, retention time = 2.00 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 533 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 531 [M-H] ⁻
310	LC/MS: condition 3, retention time = 1.71 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺
311	LC/MS: condition 3, retention time = 1.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 397 [M+H] ⁺
312	LC/MS: condition 3, retention time = 1.46 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 381 [M-H] ⁻
313	LC/MS: condition 3, retention time = 1.46 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺
314	LC/MS: condition 3, retention time = 1.23 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 393 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【 1 5 7 9】

【表 1 3 0】

(表^a 1 3 4)

Ex	Data
315	LC/MS: condition 3, retention time = 0.96 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 384 [M+H] ⁺
316	LC/MS: condition 3, retention time = 1.41 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 337 [M+H] ⁺
317	LC/MS: condition 3, retention time = 2.52 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 419 [M-H] ⁻
318	LC/MS: condition 3, retention time = 1.13 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 382 [M+H] ⁺
319	LC/MS: condition 3, retention time = 1.13 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 382 [M+H] ⁺
320	LC/MS: condition 3, retention time = 1.41 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 436 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 434 [M-H] ⁻
321	LC/MS: condition 3, retention time = 1.41 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 436 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 434 [M-H] ⁻
322	LC/MS: condition 3, retention time = 1.60 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 421 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 419 [M-H] ⁻
323	LC/MS: condition 3, retention time = 1.76 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 405 [M+H] ⁺
324	LC/MS: condition 3, retention time = 1.83 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
325	LC/MS: condition 3, retention time = 1.23 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 343 [M+H] ⁺
326	LC/MS: condition 3, retention time = 1.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 387 [M+H] ⁺
327	LC/MS: condition 3, retention time = 1.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 341 [M+H] ⁺
328	LC/MS: condition 3, retention time = 1.26 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 361 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 359 [M-H] ⁻
329	LC/MS: condition 3, retention time = 1.08 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 285 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 283 [M-H] ⁻
330	LC/MS: condition 3, retention time = 1.18 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 299 [M+H] ⁺
331	LC/MS: condition 3, retention time = 1.28 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 313 [M+H] ⁺
332	LC/MS: condition 3, retention time = 1.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 327 [M+H] ⁺
333	LC/MS: condition 3, retention time = 1.21 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 309 [M+H] ⁺
334	LC/MS: condition 1, retention time = 0.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 422 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 0】

【表 1 3 1】

(表^a 1 3 5)

Ex	Data
335	LC/MS: condition 1, retention time = 2.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 466 [M-H] ⁻
336	LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 468 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 466 [M-H] ⁻
337	LC/MS: condition 1, retention time = 2.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 440 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 438 [M-H] ⁻
338	LC/MS: condition 3, retention time = 1.15 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 327 [M-H] ⁻
339	LC/MS: condition 3, retention time = 1.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 347 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 345 [M-H] ⁻
340	LC/MS: condition 3, retention time = 0.81 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 368 [M+H] ⁺
341	LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 410 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 408 [M-H] ⁻
342	LC/MS: condition 3, retention time = 1.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 403 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 401 [M-H] ⁻
343	LC/MS: condition 3, retention time = 1.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 381 [M-H] ⁻
344	LC/MS: condition 3, retention time = 1.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 343 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 341 [M-H] ⁻
345	LC/MS: condition 3, retention time = 1.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 432 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 430 [M-H] ⁻
346	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.39-1.74 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (tt, J = 11.7, 3.3, 1H), 3.05 (tt, J = 12.6, 3.9, 1H), 3.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 9.17 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.77 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 473 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 389 [M-H] ⁻
347	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.41-1.76 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.20 (tt, J = 12, 3.3, 1H), 3.06 (tt, J = 11.7, 3.6, 1H), 3.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 491 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 489 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 1】

【表 1 3 2】

(表^a 1 3 6)

Ex	Data
348	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.56-1.85 (m, 4H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 12.7, 2.5 Hz, 2H), 2.03 (dd, <i>J</i> = 13.1, 3.3 Hz, 2H), 2.28 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 285 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 283 [M-H] ⁻
349	LC/MS: condition 1, retention time = 3.42 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 377 [M-H] ⁻
350	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.67-1.87 (m, 4H), 1.91-2.10 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 400 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 398 [M-H] ⁻
351	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.65-1.83 (m, 4H), 1.88-2.11 (m, 5H), 3.14-3.26 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 6H), 9.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 400 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 398 [M-H] ⁻
352	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.60-1.88 (m, 6H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.84 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 423 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 421 [M-H] ⁻
353	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.55-1.89 (m, 6H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.45 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.19 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 405 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 403 [M-H] ⁻

10

20

30

【1 5 8 2】

40

【表 1 3 3】

(表^a 1 3 7)

Ex	Data
354	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.65-1.82 (m, 4H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.47 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 367 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 365 [M-H] ⁻
355	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.64-1.82 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.65 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 324 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 322 [M-H] ⁻
356	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.64-1.82 (m, 4H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.66 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.19 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.65 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 338 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 336 [M-H] ⁻
357	LC/MS: condition 1, retention time = 2.90 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 364 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 362 [M-H] ⁻
358	LC/MS: condition 1, retention time = 2.47 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 355 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 353 [M-H] ⁻
359	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.39 (dd, <i>J</i> = 4.3, 2.6 Hz, 2H), 0.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 1.61-1.78 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.92 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 325 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 323 [M-H] ⁻
360	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.62-1.80 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 4H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 327 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 3】

【表 1 3 4】

(表^a 1 3 8)

Ex	Data
361	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.55-1.70 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.68-5.73 (m, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 341 [M-H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 339 [M-H] ⁻
362	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.59-1.86 (m, 6H), 1.98-2.06 (m, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.40 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 414 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 412 [M-H] ⁻
363	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.56-1.70 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.41-4.56 (m, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 350 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 348 [M-H] ⁻
364	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30-1.40 (m, 2H), 1.81-2.02 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 5H), 3.10 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.12-3.21 (m, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.55-7.73 (m, 3H), 7.91-7.99 (m, 2H), 9.00 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.00 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 396 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 394 [M-H] ⁻
365	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31-1.56 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.06-2.24 (m, 5H), 3.09 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.11-3.22 (m, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.93-8.00 (m, 2H), 9.13 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.06 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 414 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 412 [M-H] ⁻
366	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.96-1.07 (m, 4H), 1.31-1.51 (m, 2H), 1.70-1.91 (m, 2H), 1.95-2.18 (m, 4H), 2.69-2.84 (m, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 360 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 358 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 4】

【表 1 3 5】

(表^a 1 3 9)

Ex	Data
367	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.20-1.38 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.87-2.05 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 4H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 382 [M+H] ⁺
368	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.51-1.56 (m, 2H), 1.92-2.12 (m, 2H), 2.13-2.32 (m, 4H), 2.33-2.51 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.16 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 388 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 386 [M-H] ⁻
369	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.20-1.38 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.85-2.08 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 9.14 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 297 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 295 [M-H] ⁻
370	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.22-1.40 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.64-1.83 (m, 3H), 1.91-2.09 (m, 3H), 2.41-2.57 (m, 1H), 3.21-3.36 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 4.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.53 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 379 [M-H] ⁻
371	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.06-1.24 (m, 2H), 1.29-1.45 (m, 1H), 1.66-1.84 (m, 2H), 1.87-2.07 (m, 4H), 2.40-2.54 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 271 [M+H] ⁺
372	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.12-1.31 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 2H), 1.82-2.07 (m, 4H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 336 [M-H] ⁻
373	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.12-1.32 (m, 2H), 1.46-1.64 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.82-2.07 (m, 4H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07-3.20 (m, 1H), 3.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 8.18-8.31 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.75 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 379 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 5】

【表 1 3 6】

(表^a 1 4 0)

Ex	Data
374	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.85-2.02 (m, 4H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 5.09 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 379 [M-H] ⁻
375	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.86-2.04 (m, 4H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.12-3.24 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.38 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 372 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 370 [M-H] ⁻
376	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.19-2.28 (m, 4H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 9.06 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.07 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 344 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 342 [M-H] ⁻
377	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.90-2.08 (m, 4H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.45 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 392, 394 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 390, 392 [M-H] ⁻
378	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 8H), 2.20-2.33 (m, 6H), 3.01-3.26 (m, 7H), 3.41 (m, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 10H), 9.22 (s, 2H), 10.04 (br s, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.99, 1.25 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 389 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 387 [M-H] ⁻
379	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 8H), 2.19-2.32 (m, 6H), 3.01-3.22 (m, 7H), 3.41 (m, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 10H), 9.22 (s, 2H), 10.28 (br s, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.87, 1.03 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 389 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 387 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 6】

【表 1 3 7】

(表^a 1 4 1)

Ex	Data
380	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.58 (m, 6H), 1.75-1.84 (m, 12H), 2.02 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.60 (m, 12H), 2.75 (m, 3H), 2.82 (m, 12H), 3.17 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 9.50 (s, 2H), 9.52 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 363 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 361 [M-H] ⁻
381 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.76-1.96 (m, 6H), 2.10-2.23 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 3H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 351 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 349 [M-H] ⁻
381 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.41 (qd, <i>J</i> = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.84-2.19 (m, 6H), 3.20 (tt, <i>J</i> = 11.9, 3.6 Hz, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.60-6.66 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.82 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 351 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 349 [M-H] ⁻
382 a	LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 392, 399 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 390, 397 [M-H] ⁻
382 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26-1.46 (m, 2H), 1.87-2.05 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 4H), 2.76-2.91 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.28 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 399 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 397 [M-H] ⁻
383 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.60-1.75 (m, 4H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.90 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 389 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 387 [M-H] ⁻
383 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.23-1.39 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 4H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.14 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 3.33-3.45 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 389 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 387 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 7】

【表 1 3 8】

(表^a 1 4 2)

Ex	Data
384 a	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.58-1.86 (m, 6H), 2.09-2.30 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.88-4.05 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.32-8.45 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 396 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 394 [M-H] ⁻
384 b	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.25-1.41 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 4H), 2.44-2.57 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 396 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 394 [M-H] ⁻
385 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.35 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 2.58 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 446 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 444 [M-H] ⁻
386 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.43 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.69 (tt, <i>J</i> = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.38 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.92 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 491 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 489 [M-H] ⁻
387 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.40 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.65 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 476 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 474 [M-H] ⁻
388 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.42 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.68 (tt, <i>J</i> = 11.4, 3.6, 1H), 3.17 (tt, <i>J</i> = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.43 (d, 13.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 475 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 473 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 8 8】

【表 1 3 9】

(表^a 1 4 3)

Ex	Data
389 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.87 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.68-2.79 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.90-7.04 (m, 4H), 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 405 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 403 [M-H] ⁻
390 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.68 (tt, J = 11.1, 3.3, 1H), 3.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.16 (tt, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 6.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.41 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.67 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 505 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 503 [M-H] ⁻
391 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.40 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.94 (s, 4H), 3.29 (m, 1H), 6.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 386 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 384 [M-H] ⁻
392 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.40 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 5H), 2.82 (m, 1H), 3.18 (tt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.71, 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.55 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 424 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 422 [M-H] ⁻
393 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.42 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 3.21 (tt, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 296 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 294 [M-H] ⁻
394 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.37 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 2.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (tt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.36 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 310 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 308 [M-H] ⁻

【1 5 8 9】

10

20

30

40

【表 1 4 0】

(表^a 1 4 4)

Ex	Data
395 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.78 (tt, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.18 (tt, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H), 3.29 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 339 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 337 [M-H] ⁻
396 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.16 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 1.01 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.60 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (tt, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (tt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 311 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 309 [M-H] ⁻
397 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.51 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.42 (m, 1H), 3.15 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 285 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 283 [M-H] ⁻
398 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.18 (tt, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 271 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 269 [M-H] ⁻
399 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.37 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.72 (tt, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (td, J = 15.3, 4.5 Hz, 2H), 3.18 (tt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.59 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.81 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 321 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 319 [M-H] ⁻
400 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.45 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 3.18 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 9.17 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.04 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 407 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 405 [M-H] ⁻
401	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.71-2.18 (m, 9H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.67 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.53 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 272 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 270 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 0】

【表 1 4 1】

(表^a 1 4 5)

Ex	Data
402	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76-1.91 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 4H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.84 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.71 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 270 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 268 [M-H] ⁻
403	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.56-1.99 (m, 10H), 2.39 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 7.4, 6.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, <i>J</i> = 7.4, 6.0 Hz, 2H), 4.14 (dd, <i>J</i> = 9.8, 3.3 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 327 [M+H] ⁺
404	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.47-1.62 (m, 1H), 1.63-1.85 (m, 4H), 1.89-2.07 (m, 3H), 2.24-2.59 (m, 6H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22-3.44 (m, 1H), 4.08-4.29 (m, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.29-3.39 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.95 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 341 [M+H] ⁺
405	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59-1.96 (m, 7H), 2.06-2.31 (m, 5H), 2.42-2.61 (m, 3H), 2.75 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.29-3.39 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.20 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 341 [M+H] ⁺
406	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.31-0.49 (m, 4H), 1.54-1.98 (m, 7H), 2.09-2.42 (m, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.29 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 311 [M+H] ⁺
407	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.21-1.38 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 3H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 18.4, 7.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.20-4.27 (m, 3H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.49 (q, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.60 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 420 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 418 [M-H] ⁻
408	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.21-1.36 (m, 2H), 1.69-1.90 (m, 5H), 1.98-2.07 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.78-6.83 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.09 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 377 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 375 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 1】

【表 1 4 2】

(表^a 1 4 6)

Ex	Data
409	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.81-0.89 (m, 4H), 1.17-1.30 (m, 2H), 1.70-1.89 (m, 5H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.38 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 378 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 376 [M-H] ⁻
410	LC/MS: condition 1, retention time = 3.72 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 432 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 430 [M-H] ⁻
411	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.13-1.38 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 1.89-2.06 (m, 4H), 3.08-3.21 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.38 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.76-3.89 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 463 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 461 [M-H] ⁻
412	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.22-1.41 (m, 2H), 1.69-1.96 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 420 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 418 [M-H] ⁻
413	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.15 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.18 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.85 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 393 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 391 [M-H] ⁻
414	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.12-0.19 (m, 2H), 0.48-0.55 (m, 2H), 0.78-0.90 (m, 1H), 1.08-1.25 (m, 2H), 1.69-2.05 (m, 6H), 2.33-2.39 (m, 5H), 3.09-3.21 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 364 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 362 [M-H] ⁻
415	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.10-0.16 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 2H), 0.83-0.94 (m, 1H), 1.05-1.21 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 4H), 2.44-2.58 (m, 4H), 3.09-3.21 (m, 1H), 3.25-3.39 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.45 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 407 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 405 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 2】

【表 1 4 3】

(表^a 1 4 7)

Ex	Data
416	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.16-1.28 (m, 3H), 1.67-1.88 (m, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.40 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.10 (tt, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 336 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 334 [M-H] ⁻
417	LC/MS: condition 1, retention time = 3.30 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 375 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 373 [M-H] ⁻
418	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.39 (qd, <i>J</i> = 12.6, 3.0 Hz, 2H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 4H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.99 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.30 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 363 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 361 [M-H] ⁻
419	LC/MS: condition 1, retention time = 3.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 374 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 372 [M-H] ⁻
420	LC/MS: condition 3, retention time = 1.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 417 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 415 [M-H] ⁻
421	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.07-1.30 (m, 2H), 1.80-2.04 (m, 4H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.44 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.92-3.04 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 409 [M+H] ⁺
422	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.12-1.30 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.84-2.18 (m, 7H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 9.13 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.12 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 341 [M+H] ⁺
423	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.08-1.24 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.83-2.01 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 2.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.68-2.75 (m, 3H), 3.11 (tt, <i>J</i> = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.55 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 354 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 352 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 3】

【表 1 4 4】

(表^a 1 4 8)

Ex	Data
424	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (qd, <i>J</i> = 12.6, 2.6 Hz, 2H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.73 (qd, <i>J</i> = 12.6, 2.6 Hz, 2H), 1.84-2.03 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.20 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.11 (tt, <i>J</i> = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 368 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 366 [M-H] ⁻
425	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.05-1.27 (m, 2H), 1.27-1.45 (m, 1H), 1.54-1.82 (m, 2H), 1.83-2.04 (m, 4H), 2.38 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.13 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.1 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.32 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 395 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 393 [M-H] ⁻
426	LC/MS: condition 3, retention time = 1.42 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 436 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 434 [M-H] ⁻
427	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.10-1.30 (m, 2H), 1.49-1.64 (m, 1H), 1.66-1.84 (m, 2H), 1.86-2.08 (m, 4H), 2.82-2.93 (m, 5H), 3.06-3.22 (m, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 3.0, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.5 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 349 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 347 [M-H] ⁻
428	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.09-1.28 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.64-1.85 (m, 2H), 1.87-2.07 (m, 5H), 2.39-2.57 (m, 2H), 3.05-3.26 (m, 1H), 3.57 (brs, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.09 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 465 [M+H] ⁺
429	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.40-1.59 (m, 2H), 1.71-2.10 (m, 6H), 2.26-2.40 (m, 1H), 3.09-3.26 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 0.2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 0.8H), 9.51 (s, 1H), 10.4 (s, 0.8H), 10.7 (s, 0.2H), 12.51 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 271 [M+H] ⁺
430	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76-2.06 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.68 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 267 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 265 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 4】

【表 1 4 5】

(表^a 1 4 9)

Ex	Data
431	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.48-1.65 (m, 2H), 1.95-2.13 (m, 4H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.85-3.02 (m, 1H), 3.15-3.29 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 9.20 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 318 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 316 [M-H] ⁻
432	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.21-1.39 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 2H), 1.87-2.11 (m, 6H), 3.08-3.22 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.93 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 320 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 318 [M-H] ⁻
433	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.70-1.90 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.23-2.80 (m, 4H), 3.20-3.50 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.79 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 254 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 252 [M-H] ⁻
434	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.13 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.50 (tt, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.77 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 279 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 277 [M-H] ⁻
435 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 6.75 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 281 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 279 [M-H] ⁻
435 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 (m, 2H), 1.84-2.01 (m, 3H), 2.05-2.26 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.18 (tt, J = 12, 3.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.47 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.27 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 281 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 279 [M-H] ⁻
436	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (t, 3H), 2.03-2.32 (m, 5H), 2.40-2.58 (m, 2H), 3.50 (tt, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.80 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 326 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 324 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 5】

【表 1 4 6】

(表^a 1 5 0)

Ex	Data
437	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.97 (s, 3H), 2.00-2.28 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.48 (tt, J = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 9.17 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.54 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 293 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 291 [M-H] ⁻
438	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 1.81-2.02 (m, 8H), 2.13-2.32 (m, 8H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (tt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 6.78 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.00 (br s, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.80 min (cis/trans mixture) LC/MS(ESI ⁺) m/z; 328 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 326 [M-H] ⁻
439 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.61 (m, 5H), 1.80 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.68 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.65 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 293 [M-H] ⁻
439 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (m, 3H), 1.42-1.61 (m, 5H), 1.97 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.65 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.49 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 293 [M-H] ⁻
440	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.42 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 3.16 (tt, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 16.5, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 16.5, 6.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3, 1H), 7.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.54 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 293 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 291 [M-H] ⁻
441	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.24 (m, 2H), 1.59-1.73 (m, 5H), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (tt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.3, 2.1, 1H), 7.30 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.47 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 295 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 293 [M-H] ⁻
442 a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.74 (m, 4H), 1.91-2.17 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 9.12 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 379 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 5 9 6】

【表 1 4 7】

(表^a 1 5 1)

Ex	Data
442 b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.74 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 2.13 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 9.07 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 381 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 379 [M-H] ⁻
443 a	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.75 (m, 4H), 1.94 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.04 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 336 [M-H] ⁻
443 b	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.75-2.33 (m, 11H), 3.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 6.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 336 [M-H] ⁻
444	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.13 (m, 3H), 1.33 (m, 2H), 2.13 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 6.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.35 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 293 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 291 [M-H] ⁻
445	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.60-1.80 (m, 6H), 1.99-2.11 (m, 6H), 2.26-2.32 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 3.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.58 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.10 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 310 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 308 [M-H] ⁻

10

20

【1 5 9 7】

30

薬理学的解析

以下に、本発明の3環性ピリミジン化合物の薬理学的解析について記載する。

【1 5 9 8】

評価例^a 1. 酵素アッセイ

JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2はカルナバイオサイエンス社から購入した。基質はLANCER Ultra ULight-JAK1 Peptide (パーキンエルマ社製)を使用した。黒色384ウェルプレートに、アッセイバッファー(50mM HEPES pH7.5、1mM EGTA、1mM MgCl₂、2mM DTT、0.01% Tween20)で希釈した化合物希釈液と酵素希釈液を分注し5分間プレインキュベーション(前培養)後、基質希釈液、次いでATP(アデノシン三リン酸)を終濃度100μMとなるように添加して室温で2時間インキュベーションした。終濃度10mMのEDTA(エチレンジアミン四酢酸)を含む反応停止液を添加後、LANCER Eu-W1024 Anti-phosphotyrosine (PT66) (パーキンエルマ社製)希釈液を添加し室温で1時間インキュベーションした。ARVO-HTSにより蛍光を測定し、化合物濃度の対数値と阻害活性をプロットすることでIC₅₀値を得た。表^a152~表^a155に、合成例化合物のJAK3、JAK1、JAK2及びTyk2酵素アッセイの結果を示す。なお表中の「*」は、IC₅₀>1μMを表す。

40

(表^a 1 5 2)

50

合成例 ^a 番号	I C ₅₀ (μM) J A K 3	I C ₅₀ (μM) J A K 1
1	1. 4	0. 2 3
2	0. 0 6 1	0. 0 1 4
3	1. 4	0. 0 5 7
4	0. 2 9	0. 0 1 3
5	0. 2 6	0. 0 2 0
6	0. 1 5	0. 0 0 3 8
7	0. 0 5 5	0. 0 0 4 2
8	0. 4 3	0. 0 2 0
9	0. 4 3	0. 0 3 0
10	0. 1 9	0. 0 0 3 1

10

(表^a 1 5 3)

合成例 ^a 番号	I C ₅₀ (μM) J A K 2	I C ₅₀ (μM) T Y K 2
1	0. 3 1	0. 5 9
2	0. 0 1 7	0. 0 5 9
3	0. 1 3	*
4	0. 0 2 6	0. 2 3
5	0. 1 3	0. 1 3
6	0. 0 1 2	0. 0 4 6
7	0. 0 1 2	0. 0 5 6
8	0. 0 3 0	0. 0 3 6
9	0. 0 4 6	0. 0 7 8
10	0. 0 1 9	0. 0 3 7

20

30

(表^a 1 5 4)

合成例 ^a 番号	I C ₅₀ (μM) J A K 1	I C ₅₀ (μM) J A K 2	I C ₅₀ (μM) J A K 3	I C ₅₀ (μM) T Y K 2
11	0. 2 0	0. 3 4	0. 4 4	4. 1
12	0. 0 2 1	0. 2 2	0. 4 0	0. 9 1
13	0. 1 2	0. 2 5	*	*
14	0. 0 2 1	0. 1 1	1. 0	2. 2
15	0. 2 9	2. 5	4. 3	*
16	0. 2 8	0. 5 7	5. 3	2. 6
17	0. 0 2 9	0. 0 7 6	2. 1	0. 5 7
18	0. 2 1	0. 6 2	*	*
19	0. 0 7 2	0. 2 7	1. 0	1. 0
20	0. 0 1 9	0. 0 3 2	0. 3 3	0. 4 2
21	0. 0 1 5	0. 1 1	0. 9 0	0. 7 1
22	0. 0 6 1	0. 5 6	*	0. 8 8
23	0. 5 5	*	*	*
24	0. 1 6	0. 5 1	6. 9	5. 3

40

50

2 5	0 . 0 1 6	0 . 0 4 7	0 . 4 4	0 . 1 6	
2 6	0 . 0 2 8	0 . 2 1	*	*	
2 7	0 . 1 8	*	*	*	
2 8	0 . 0 1 9	0 . 0 4 0	0 . 2 2	1 . 5	
2 9	0 . 0 9 4	0 . 3 4	*	*	
3 0	0 . 0 0 9 5	0 . 0 6 4	0 . 4 8	0 . 2 0	
3 1	0 . 0 2 3	0 . 2 1	*	*	
3 2	0 . 0 0 9 8	0 . 0 3 6	0 . 3 8	0 . 9 9	
3 3	0 . 0 0 2 5	0 . 0 1 9	0 . 0 7 8	0 . 6 3	
3 4	0 . 0 0 3 3	0 . 0 1 0	0 . 0 3 1	0 . 1 7	10
3 5	0 . 0 0 4 9	0 . 0 1 7	0 . 2 6	0 . 4 6	
3 6	0 . 0 7 3	0 . 1 8	*	*	
3 7	0 . 0 0 5 4	0 . 0 4 1	0 . 3 1	*	
3 8	0 . 0 0 4 6	0 . 0 3 2	0 . 2 2	*	
3 9	0 . 0 0 4 9	0 . 0 2 8	0 . 5 3	*	
4 0	0 . 0 0 2 2	0 . 0 0 6 4	0 . 0 3 7	0 . 1 5	
4 1	0 . 0 0 1 1	0 . 0 0 6 1	0 . 0 4 2	0 . 1 5	
4 2	0 . 0 8 2	0 . 4 1	*	*	
4 3	0 . 0 0 2 7	0 . 0 1 4	0 . 0 5 4	0 . 1 0	
4 4	0 . 0 0 4 9	0 . 0 1 3	0 . 0 4 2	0 . 1 2	20
4 5	0 . 0 6 6	1 . 0	*	*	
4 6	0 . 0 2 5	0 . 1 7	*	*	
4 7	0 . 7 8	*	*	*	
4 8	0 . 0 2 2	0 . 0 5 4	0 . 4 4	0 . 4 6	
4 9	0 . 0 0 0 6 1	0 . 0 0 2 7	0 . 0 4 1	0 . 0 5 7	
5 0	0 . 0 1 1	*	*	*	
5 1	0 . 2 5	*	*	*	
5 2	0 . 0 0 2 1	0 . 0 1 8	0 . 0 4 1	0 . 3 6	
5 3	0 . 0 0 0 3 2	0 . 0 0 1 5	0 . 0 2 4	0 . 0 4 7	
5 4	0 . 0 0 1 2	0 . 0 1 5	0 . 0 7 1	0 . 2 1	30
5 5	0 . 0 0 6 1	0 . 0 3 0	0 . 2 2	0 . 3 9	
5 6 a	0 . 5 0	*	*	*	
5 6 b	0 . 0 3 5	0 . 6 0	*	*	
5 7	0 . 0 6 9	*	*	*	
5 8	0 . 1 8	0 . 8 2	*	*	
5 9	0 . 0 3 2	0 . 1 8	*	*	
6 0	0 . 0 0 5 1	0 . 0 3 2	*	4 . 2	
6 1	0 . 0 1 6	0 . 1 5	0 . 5 3	0 . 4 4	
6 2	0 . 0 0 9 9	0 . 0 3 1	0 . 4 7	0 . 1 4	
6 3	0 . 0 1 1	0 . 0 4 0	0 . 7 8	0 . 2 0	40
6 4	0 . 0 3 3	0 . 1 2	0 . 9 3	0 . 3 1	
6 5	0 . 0 0 3 1	0 . 0 1 3	0 . 1 5	0 . 0 2 5	
6 6	0 . 0 0 3 3	0 . 0 1 3	0 . 0 8 6	0 . 0 2 7	
6 7	0 . 0 5 2	0 . 2 0	0 . 6 5	0 . 4 1	
6 9	0 . 0 0 4 7	0 . 0 2 6	*	0 . 0 4 1	
7 1	0 . 0 0 0 9 4	0 . 0 0 2 8	0 . 0 5 5	0 . 0 2 8	
7 2	0 . 0 0 2 1	0 . 0 0 7 7	0 . 0 4 8	0 . 0 3 2	
7 3	0 . 0 0 1 9	0 . 0 1 4	0 . 0 6 5	0 . 0 1 1	
7 4	0 . 0 0 0 4 0	0 . 0 0 3	0 . 0 7 4	0 . 0 0 2 6	
7 5	0 . 0 0 0 2 0	0 . 0 0 1 0	0 . 0 3 2	0 . 0 0 1 2	50

7 6	0. 0 0 0 3 3	0. 0 0 2 2	0. 0 3 0	0. 0 0 9 7	
7 7	0. 0 0 1 3	0. 0 0 5 4	0. 0 5 3	0. 0 4 4	
7 8	0. 0 0 3 3	0. 0 1 5	0. 1 7	0. 0 5 5	
7 9	0. 0 0 3 0	0. 0 2 0	0. 3 9	0. 0 4 3	
8 1	0. 0 1 2	0. 0 5 3	0. 6 4	0. 1 5	
8 2	0. 0 4 1	0. 3 0	*	0. 5 5	
8 3	0. 0 0 9 1	0. 0 4 8	0. 2 8	0. 0 9 6	
8 4	0. 0 1 8	0. 0 8 9	0. 6 2	0. 5 4	
8 5	0. 0 5 3	0. 3 1	*	0. 5 0	
8 6	0. 0 2 0	0. 1 7	0. 4 8	*	10
8 8	0. 0 0 5 5	0. 0 2 6	0. 2 1	0. 1 5	
8 9	0. 0 2 5	0. 2 0	*	0. 6 1	
9 0	0. 0 0 4 7	0. 0 2 6	0. 2 0	0. 0 4 4	
9 1	0. 0 1 8	0. 0 9 4	0. 6 4	0. 3 2	
9 2	0. 0 0 5 8	*	*	*	
9 3	0. 0 0 7 5	0. 0 6 1	0. 3 1	0. 0 0 5 9	
9 4	0. 0 0 4 1	0. 0 4 1	0. 8 3	0. 2 5	
9 5	0. 0 0 9 9	0. 0 8 3	*	0. 4 3	
9 6	0. 0 2 7	0. 2 1	*	*	
9 7	0. 0 2 1	0. 1 0	0. 9 7	*	20
9 8	0. 0 0 3 3	0. 0 7 0	0. 3 0	0. 0 0 2 6	
9 9	0. 0 6 0	0. 4 2	*	*	
1 0 0	0. 0 0 9 3	0. 0 4 5	0. 2 4	0. 4 7	
1 0 1	0. 0 0 2 6	0. 0 4 6	0. 2 2	0. 0 0 2 3	
1 0 2	0. 0 1 9	0. 1 5	*	*	
1 0 3	0. 0 1 6	0. 1 7	*	0. 4 7	
1 0 4	0. 0 8 9	*	*	*	
1 0 5	0. 0 2 1	0. 1 9	*	0. 3 7	
1 0 6	0. 0 0 1 9	0. 0 4 1	0. 2 8	0. 0 0 3 6	
1 0 7	0. 0 0 2 8	0. 0 5 5	0. 2 8	0. 0 3 6	30
1 0 8	0. 0 0 3 9	0. 0 2 4	0. 5 8	0. 5 8	
1 0 9	0. 0 0 1 6	0. 0 1 1	0. 1 6	0. 0 7 2	
1 1 0	0. 0 0 5 6	0. 0 9 1	0. 5 1	0. 0 0 4 9	
1 1 1	0. 0 0 1 9	0. 0 2 7	0. 2 2	0. 0 2 8	
1 1 2	0. 0 0 4 9	0. 0 7 9	0. 2 5	0. 0 0 3 3	
1 1 3	0. 0 0 7 8	0. 0 8 9	0. 7 1	0. 0 0 8 7	
1 1 4	0. 0 9 5	0. 4 3	*	0. 8 7	
1 1 5	0. 1 3	0. 4 0	*	*	
1 1 6	0. 0 0 3 3	0. 0 3 2	0. 5 6	0. 1 9	
1 1 7	0. 0 3 9	0. 3 6	*	*	40
1 1 8	0. 0 1 5	0. 0 3 5	*	0. 1 3	
1 1 9	0. 0 0 4 0	0. 0 3 9	0. 5 9	0. 1 0	
1 2 0	0. 0 1 4	0. 2 0	*	0. 1 2	
1 2 1	0. 0 0 3 9	0. 0 4 2	0. 4 6	0. 1 4	
1 2 2	0. 0 2 3	0. 4 7	*	0. 3 4	
1 2 3	0. 0 0 6 1	0. 1 9	0. 8 7	0. 2 3	
1 2 4	0. 0 2 9	0. 2 3	*	0. 5 5	
1 2 5	0. 0 7 1	*	*	*	
1 2 6	0. 0 7 3	*	*	*	
1 2 7	0. 0 1 7	0. 1 9	*	0. 4 2	50

1 2 8	0. 1 4	*	*	*	
1 2 9	0. 0 0 7 1	0. 0 7 8	*	0. 1 8	
1 3 0	0. 0 1 1	0. 0 2 4	*	0. 1 8	
1 3 1	0. 0 0 5 4	0. 0 3 2	0. 5 6	0. 1 3	
1 3 2	0. 0 0 5 0	0. 0 3 4	*	0. 1 1	
1 3 3	0. 1 2	*	*	*	
1 3 4 a	0. 0 2 2	0. 0 9 5	1. 0	0. 3 7	
1 3 4 b	0. 0 0 2 2	0. 0 2 4	0. 6 6	0. 0 5 6	
1 3 5 a	0. 0 9 7	0. 9 4	*	*	
1 3 5 b	0. 0 0 6 3	0. 0 9 4	*	0. 1 8	10
1 3 6 a	0. 1 4	*	*	*	
1 3 6 b	0. 0 1 6	0. 2 9	*	0. 4 5	
1 3 7 a	0. 0 3 2	0. 4 9	*	0. 3 1	
1 3 7 b	0. 0 0 4 1	0. 0 3 9	0. 3 8	0. 0 8 8	
1 3 8 a	0. 0 2 3	0. 7 4	*	0. 2 5	
1 3 8 b	0. 0 0 4 3	0. 0 4 3	0. 4 0	0. 0 4 6	
1 3 9 a	0. 2 6	0. 4 0	0. 4 3	*	
1 3 9 b	0. 0 2 1	0. 0 7 6	*	0. 5 0	
1 4 0	0. 0 2 8	0. 0 3 9	0. 5 0	0. 1 3	
1 4 1	0. 0 0 2 8	0. 0 1 4	0. 2 4	0. 0 3 8	20
1 4 2	0. 0 0 8 0	0. 0 1 4	0. 3 6	0. 2 8	
1 4 3	0. 0 0 2 5	0. 0 0 5 6	0. 1 8	0. 1 2	
1 4 4	0. 0 0 0 6 6	0. 0 0 4 0	0. 0 5 4	0. 0 6 2	
1 4 5	0. 0 0 3 7	0. 0 1 5	0. 0 2 6	0. 2 0	
1 4 6	0. 0 0 9 1	0. 0 2 0	0. 3 1	0. 1 7	
1 4 7	0. 0 0 2 4	0. 0 0 4 9	0. 1 8	0. 1 6	
1 4 8	0. 0 0 4 3	0. 0 1 0	0. 2 0	0. 2 1	
1 4 9	0. 0 0 1 4	0. 0 0 2 8	0. 0 6 0	0. 0 9 8	
1 5 0	0. 0 0 0 9 8	0. 0 2 2	0. 0 0 9 8	0. 0 9 1	
1 5 1	0. 0 4 9	0. 0 7 2	0. 6 3	*	30
1 5 2	0. 0 0 1 8	0. 0 0 3 7	0. 0 3 2	0. 1 1	
1 5 3	0. 0 0 1 0	0. 0 0 2 3	0. 0 1 5	0. 1 1	
1 5 4	0. 0 0 8 6	0. 0 2 4	0. 6 2	0. 7 0	
1 5 5	0. 0 1 1	0. 0 3 2	0. 9 5	*	
1 5 6	0. 0 0 3 2	0. 0 4 2	0. 5 2	0. 6 5	
1 5 7	0. 0 0 2 0	0. 0 2 0	0. 2 4	0. 3 1	
1 5 8	0. 0 0 0 7 0	0. 0 0 4 4	0. 0 5 9	0. 0 9 7	
1 5 9	0. 0 0 1 6	0. 0 1 1	0. 0 8 0	0. 3 0	
1 6 0	0. 0 0 5 3	0. 0 2 1	0. 3 5	0. 2 6	
1 6 1	0. 0 0 3 4	0. 0 1 1	0. 3 1	0. 1 4	40
1 6 2	0. 0 3 2	0. 2 0	0. 6 8	*	
1 6 3	0. 0 1 0	0. 0 3 4	0. 4 1	0. 3 1	
1 6 4	0. 0 0 5 8	0. 0 3 0	0. 2 3	0. 2 9	
1 6 5	0. 0 0 4 4	0. 0 2 0	0. 1 0	0. 3 4	
1 6 6	0. 0 0 5 3	0. 0 2 3	0. 1 7	0. 4 9	
1 6 7	0. 0 0 3 1	0. 0 3 0	0. 1 7	0. 9 8	
1 6 8	0. 0 8 4	0. 7 1	*	*	
1 6 9	0. 0 0 5 0	0. 0 5 2	0. 5 8	*	
1 7 0	0. 0 2 1	0. 1 1	0. 5 2	*	
1 7 1	0. 1 0	0. 9 4	*	*	50

1 7 2	0. 0 1 3	0. 0 9 3	*	0. 6 3
1 7 3	0. 0 3 4	0. 2 6	*	0. 4 6
1 7 4	0. 0 0 5 7	0. 0 7 2	0. 6 1	0. 0 9 9
1 7 5	0. 0 0 5 6	0. 0 0 7 4	0. 3 4	0. 0 4 5
1 7 6	0. 0 3 4	0. 1 9	*	*
1 7 7	0. 0 0 2 9	0. 0 3 1	0. 2 0	0. 0 0 2 8
1 7 8	0. 0 0 2 6	0. 0 2 4	0. 1 7	0. 0 5 3
1 7 9	0. 0 2 8	0. 0 9 4	*	*
1 8 0	0. 0 0 1 3	0. 0 0 1 9	0. 0 3 0	0. 0 2 2
1 8 1	0. 0 2 4	0. 1 3	*	0. 4 9
1 8 2	0. 0 0 5 4	0. 0 3 9	0. 2 8	0. 0 1 6
1 8 3	0. 0 0 6 1	0. 0 5 5	0. 8 0	0. 0 4 1
1 8 4	0. 0 0 3 5	0. 0 4 2	0. 5 8	0. 0 8 7
1 8 5	0. 0 0 8 1	0. 0 5 1	0. 3 2	0. 1 3
1 8 6	0. 0 0 2 7	0. 0 2 7	0. 0 9 9	0. 0 4 4
1 8 7	0. 0 0 7 6	0. 0 3 8	0. 3 7	0. 3 6
1 8 8	0. 0 0 1 2	0. 0 0 8 4	0. 1 1	0. 0 6 3
1 8 9	0. 0 1 1	0. 0 3 8	0. 6 1	0. 3 8
1 9 0	0. 0 2 2	0. 0 9 8	*	0. 6 1
1 9 1	0. 0 1 0	0. 0 8 4	0. 9 2	0. 1 8
1 9 2	0. 0 0 3 9	0. 0 3 8	0. 3 2	0. 1 0
1 9 3	0. 0 0 5 3	0. 0 4 1	0. 2 8	0. 0 0 5 5
1 9 4 a	0. 0 3 2	0. 7 4	*	0. 3 3
1 9 4 b	0. 0 0 8 4	0. 0 4 6	0. 5 0	0. 1 1
1 9 5 a	0. 0 3 0	0. 5 5	*	0. 3 1
1 9 5 b	0. 0 0 7 0	0. 0 4 2	0. 5 6	0. 1 2
1 9 6 a	0. 0 6 0	0. 7 5	*	*
1 9 6 b	0. 0 0 3 2	0. 0 3 6	0. 2 9	0. 2 7
1 9 7 a	0. 0 1 6	0. 4 0	*	0. 1 5
1 9 7 b	0. 0 0 5 4	0. 0 4 5	0. 5 2	0. 1 1
1 9 8 b	0. 0 0 2 5	0. 0 3 7	0. 4 0	0. 0 6 5
1 9 9 b	0. 0 0 3 5	0. 0 3 5	0. 1 8	0. 4 4
2 0 0 b	0. 0 0 2 5	0. 0 3 2	0. 0 7 6	0. 2 4
2 0 1 b	0. 0 0 3 9	0. 0 6 6	0. 4 1	0. 1 0
2 0 2 b	0. 0 0 3 4	0. 0 8 5	0. 6 8	0. 2 6
2 0 3 b	0. 0 0 4 1	0. 1 6	1. 0	0. 3 3
2 0 4 b	0. 0 0 7 2	0. 1 9	*	0. 3 5
2 0 5	0. 0 2 6	0. 2 5	*	0. 7 5
2 0 6	0. 2 7	*	*	*
2 0 7	0. 0 0 9 0	0. 0 5 5	*	*
2 0 8	0. 0 0 2 8	0. 0 3 3	0. 3 6	0. 3 7
2 0 9	0. 0 6 1	0. 4 2	*	*
2 1 0	0. 0 0 4 7	0. 0 1 9	0. 0 7 7	0. 2 9
2 1 1	0. 1 2	0. 7 4	*	*
2 1 2	0. 0 0 5 4	0. 0 4 7	0. 6 2	0. 4 5

10

20

30

40

【1 5 9 9】

(表^a 1 5 5)

合成例^a I C₅₀ (μM) I C₅₀ (μM) I C₅₀ (μM) I C₅₀ (μM)

50

番号	J A K 1	J A K 2	J A K 3	T Y K 2	
2 1 3	0 . 0 2 4	0 . 1 9	*	*	
2 1 4	0 . 0 0 2 6	0 . 0 1 3	0 . 0 4 0	0 . 2 9	
2 1 5	0 . 0 2 6	0 . 2 5	*	*	
2 1 6	0 . 3 8	*	*	*	
2 1 7	0 . 0 8 0	0 . 1 8	0 . 3 8	*	
2 1 8	0 . 0 2 8	0 . 1 4	*	*	
2 1 9	0 . 0 3 9	0 . 0 8 1	0 . 6 2	0 . 9 7	
2 2 0	0 . 0 1 3	0 . 0 8 6	0 . 6 2	*	10
2 2 1	0 . 0 1 8	0 . 0 9 0	*	*	
2 2 2	0 . 0 0 3 5	0 . 0 3 3	0 . 3 2	0 . 7 7	
2 2 3	0 . 0 1 5	0 . 0 3 1	0 . 9 4	*	
2 2 4	0 . 0 0 2 0	0 . 0 1 2	0 . 4 3	0 . 9 5	
2 2 5	0 . 0 2 1	0 . 2 0	*	*	
2 2 6	0 . 2 8	*	*	*	
2 2 7	0 . 0 0 2 5	0 . 0 2 1	0 . 0 7 9	0 . 5 7	
2 2 8	0 . 0 0 1 6	0 . 0 0 4 4	0 . 1 7	0 . 1 0	
2 2 9	0 . 0 3 9	0 . 0 8 7	*	*	
2 3 0	0 . 0 3 5	0 . 1 3	*	*	20
2 3 1	0 . 0 0 4 3	0 . 0 2 3	0 . 2 3	0 . 6 1	
2 3 2	0 . 0 0 5 3	0 . 0 3 3	*	0 . 7 4	
2 3 3	0 . 0 2 1	0 . 0 7 1	*	*	
2 3 4	0 . 3 6	0 . 8 8	*	*	
2 3 5	0 . 0 5 6	0 . 3 7	*	*	
2 3 6	0 . 0 0 6 8	0 . 0 5 2	0 . 4 5	*	
2 3 7	0 . 0 0 1 5	0 . 0 1 0	0 . 4 1	*	
2 3 8	0 . 0 0 0 7 9	0 . 0 0 4 6	0 . 0 5 5	0 . 1 1	
2 3 9	0 . 0 0 8 1	0 . 0 3 5	0 . 6 1	0 . 6 5	
2 4 0	0 . 0 3 9	0 . 1 1	0 . 6 0	*	30
2 4 1	0 . 0 4 6	0 . 1 7	*	*	
2 4 2	0 . 0 0 6 5	0 . 0 5 2	0 . 9 6	*	
2 4 3	0 . 0 4 4	0 . 2 9	*	*	
2 4 4	0 . 0 0 5 4	0 . 0 3 8	0 . 4 4	0 . 7 9	
2 4 5	0 . 0 1 7	0 . 0 6 2	*	*	
2 4 6	0 . 0 0 5 3	0 . 0 1 9	0 . 2 8	0 . 1 4	
2 4 7	0 . 0 1 3	0 . 0 9 0	0 . 9 2	*	
2 4 8	0 . 0 4 1	0 . 1 4	*	*	
2 4 9	0 . 0 1 7	0 . 0 5 6	0 . 4 9	0 . 8 6	
2 5 0	0 . 0 3 1	0 . 1 8	*	*	40
2 5 1	0 . 0 3 1	0 . 2 0	*	*	
2 5 2	0 . 0 1 7	0 . 0 6 0	*	*	
2 5 3	0 . 0 0 1 1	0 . 0 0 6 6	0 . 1 4	0 . 0 4 4	
2 5 4	0 . 0 0 7 1	0 . 0 2 4	0 . 5 3	0 . 1 6	
2 5 5	0 . 0 0 2 5	0 . 0 1 5	0 . 2 4	0 . 1 4	
2 5 6	0 . 0 1 5	0 . 0 6 2	0 . 9 9	0 . 2 7	
2 5 7	0 . 0 0 1 7	0 . 0 1 6	0 . 4 9	0 . 0 4 9	
2 5 8	0 . 0 1 2	0 . 0 8 1	*	0 . 7 4	
2 5 9	0 . 0 0 2 1	0 . 0 0 8 1	0 . 2 7	0 . 0 3 7	
2 6 0	0 . 0 2 4	0 . 0 4 8	*	0 . 9 7	50

2 6 1	0 . 0 2 3	0 . 0 9 1	*	0 . 6 4	
2 6 2	0 . 0 0 4 7	0 . 0 4 5	0 . 5 9	0 . 9 1	
2 6 3	0 . 0 2 7	0 . 2 2	*	*	
2 6 4	0 . 0 1 1	0 . 0 3 2	*	*	
2 6 5	0 . 0 4 6	0 . 1 8	*	*	
2 6 6	0 . 0 2 5	0 . 1 1	*	0 . 3 5	
2 6 7	0 . 0 0 1 0	0 . 0 3 2	0 . 7 9	0 . 0 1 9	
2 6 8	0 . 0 0 4 4	0 . 0 3 6	0 . 7 2	0 . 1 2	
2 6 9	0 . 0 0 1 3	0 . 0 1 2	0 . 0 5 7	0 . 1 0	
2 7 0	0 . 0 1 2	0 . 1 0	0 . 7 5	0 . 0 0 4 8	10
2 7 1	0 . 0 2 0	0 . 0 6 3	*	0 . 4 3	
2 7 2	0 . 0 0 3 5	0 . 0 5 3	0 . 4 3	0 . 0 9 4	
2 7 3	0 . 0 0 4 6	0 . 0 2 1	0 . 5 7	0 . 2 4	
2 7 4	0 . 0 0 3 5	0 . 0 2 9	*	0 . 2 0	
2 7 5	0 . 0 0 6 7	0 . 0 6 5	0 . 8 5	0 . 5 2	
2 7 6	0 . 0 0 2 9	0 . 0 4 9	0 . 0 6 3	0 . 0 3 2	
2 7 7	0 . 0 0 1 5	0 . 0 3 3	0 . 2 7	0 . 0 5 0	
2 7 8	0 . 0 0 4 3	0 . 0 3 4	0 . 4 5	0 . 4 0	
2 7 9	0 . 0 0 7 4	0 . 0 4 4	0 . 5 3	0 . 2 0	
2 8 0	0 . 0 0 1 9	0 . 0 6 2	0 . 6 8	0 . 1 0	20
2 8 1	0 . 0 0 7 7	0 . 0 5 0	0 . 1 5	0 . 4 8	
2 8 2	0 . 0 0 5 2	0 . 0 7 0	0 . 3 9	0 . 0 8 0	
2 8 3	0 . 0 1 4	0 . 1 1	0 . 9 0	0 . 2 3	
2 8 4	0 . 0 1 7	0 . 1 5	*	0 . 3 2	
2 8 5	0 . 0 0 9 1	0 . 1 2	0 . 6 1	0 . 0 6 8	
2 8 6	0 . 0 0 5 9	0 . 0 3 5	0 . 5 7	0 . 2 3	
2 8 7	0 . 0 0 6 5	0 . 0 7 7	*	0 . 3 3	
2 8 8	0 . 0 4 6	0 . 1 5	0 . 1 5	0 . 3 7	
2 8 9	0 . 0 2 1	0 . 1 5	0 . 8 5	0 . 1 6	
2 9 0	0 . 0 0 7 6	0 . 0 3 9	0 . 5 0	0 . 2 7	30
2 9 1	0 . 0 0 5 3	0 . 1 0	0 . 6 7	0 . 1 4	
2 9 2	0 . 0 0 2 7	0 . 0 1 7	0 . 3 9	0 . 2 7	
2 9 3	0 . 0 2 4	0 . 1 0	0 . 9 4	0 . 3 1	
2 9 4	0 . 0 2 2	0 . 1 2	0 . 4 8	0 . 3 4	
2 9 5	0 . 0 0 6 9	0 . 0 6 4	0 . 8 4	0 . 3 3	
2 9 6	0 . 0 0 3 8	0 . 0 6 5	0 . 7 3	0 . 1 9	
2 9 7	0 . 0 0 9 5	0 . 1 0	*	0 . 3 2	
2 9 8	0 . 0 1 9	0 . 1 1	*	0 . 5 9	
2 9 9	0 . 0 1 6	0 . 1 7	*	*	
3 0 0	0 . 0 2 5	0 . 0 5 9	0 . 7 5	*	40
3 0 1	0 . 0 2 4	0 . 0 7 2	0 . 9 6	*	
3 0 2	0 . 0 1 2	0 . 0 2 9	0 . 4 9	0 . 3 6	
3 0 3	0 . 0 5 7	0 . 3 5	*	*	
3 0 4	0 . 0 4 9	0 . 2 7	*	*	
3 0 5	0 . 0 4 6	0 . 2 9	*	*	
3 0 6	0 . 0 1 5	0 . 0 5 4	*	0 . 6 2	
3 0 7	0 . 0 0 6 6	0 . 2 6	*	*	
3 0 8	0 . 0 0 2 4	0 . 0 1 2	0 . 2 4	0 . 7 9	
3 0 9	0 . 0 0 7 6	0 . 0 9 7	*	0 . 3 1	
3 1 0	0 . 0 7 1	0 . 3 8	*	*	50

3 1 1	0 . 0 2 5	0 . 1 6	*	0 . 9 4	
3 1 2	0 . 0 1 2	0 . 0 4 5	*	0 . 3 7	
3 1 3	0 . 0 0 8 4	0 . 0 5 1	*	0 . 5 1	
3 1 4	0 . 0 0 8 0	0 . 1 9	*	0 . 7 5	
3 1 5	0 . 0 1 0	0 . 2 0	*	0 . 5 3	
3 1 6	0 . 0 1 3	0 . 0 9 9	*	0 . 5 9	
3 1 7	0 . 0 0 1 3	0 . 0 1 6	0 . 4 7	0 . 6 2	
3 1 8	0 . 0 0 4 8	0 . 0 5 7	*	0 . 6 1	
3 1 9	0 . 0 2 7	0 . 2 3	*	*	
3 2 0	0 . 0 0 7 6	0 . 0 5 7	*	0 . 8 6	10
3 2 1	0 . 0 2 4	0 . 2 1	*	*	
3 2 2	0 . 0 0 1 3	0 . 0 0 7 1	0 . 2 0	0 . 4 3	
3 2 3	0 . 0 0 5 1	0 . 0 3 4	0 . 8 3	0 . 7 8	
3 2 4	0 . 0 0 3 4	0 . 0 3 4	0 . 6 6	0 . 7 5	
3 2 5	0 . 0 1 1	0 . 0 5 8	*	0 . 8 8	
3 2 6	0 . 0 4 8	0 . 3 1	*	*	
3 2 7	0 . 0 0 7 0	0 . 0 5 4	0 . 7 9	0 . 5 5	
3 2 8	0 . 0 0 7 3	0 . 0 3 3	0 . 5 3	0 . 9 0	
3 2 9	0 . 0 0 4 8	0 . 0 2 9	0 . 8 0	0 . 2 1	
3 3 0	0 . 0 0 7 4	0 . 0 4 7	*	0 . 1 4	20
3 3 1	0 . 0 0 8 8	0 . 0 5 4	*	0 . 4 2	
3 3 2	0 . 0 1 2	0 . 0 4 5	*	0 . 4 9	
3 3 3	0 . 0 0 8 5	0 . 0 4 4	*	0 . 2 7	
3 3 4	0 . 0 6 4	*	*	*	
3 3 5	0 . 0 2 9	0 . 2 9	*	0 . 7 1	
3 3 6	0 . 0 2 5	0 . 3 7	*	*	
3 3 7	0 . 0 2 9	0 . 3 4	*	0 . 5 1	
3 3 8	0 . 0 0 6 9	0 . 0 6 0	0 . 4 8	0 . 5 9	
3 3 9	0 . 0 1 8	0 . 0 5 2	0 . 2 6	0 . 8 6	
3 4 0	0 . 0 2 1	0 . 2 3	*	*	30
3 4 1	0 . 0 1 0	0 . 0 5 9	0 . 3 1	0 . 3 2	
3 4 2	0 . 0 0 3 9	0 . 0 3 4	0 . 1 3	0 . 3 5	
3 4 3	0 . 0 1 0	0 . 0 6 3	0 . 3 3	0 . 4 4	
3 4 4	0 . 0 1 2	0 . 0 6 8	0 . 5 2	0 . 3 9	
3 4 5	0 . 0 2 5	0 . 2 0	*	*	
3 4 6	0 . 0 0 5 1	0 . 0 6 0	*	*	
3 4 7	0 . 0 0 6 9	0 . 1 1	0 . 6 5	*	
3 4 8	0 . 0 0 9 9	0 . 0 5 1	0 . 7 5	0 . 2 9	
3 4 9	0 . 0 0 5 9	0 . 0 4 8	*	0 . 2 5	
3 5 0	0 . 0 0 8 0	0 . 0 4 7	*	0 . 5 4	40
3 5 1	0 . 0 1 2	0 . 0 8 9	*	*	
3 5 2	0 . 0 0 5 0	0 . 0 2 9	*	*	
3 5 3	0 . 0 0 2 9	0 . 0 3 1	0 . 3 5	0 . 4 6	
3 5 4	0 . 0 0 1 8	0 . 0 2 6	0 . 6 9	0 . 1 6	
3 5 5	0 . 0 0 4 2	0 . 0 3 3	*	0 . 1 5	
3 5 6	0 . 0 0 3 6	0 . 0 3 6	*	0 . 1 6	
3 5 7	0 . 0 6 7	0 . 3 3	*	0 . 8 7	
3 5 8	0 . 6 3	0 . 9 1	*	*	
3 5 9	0 . 0 4 2	0 . 2 2	*	0 . 5 6	
3 6 0	0 . 0 2 6	0 . 1 0	*	0 . 3 3	50

3 6 1	0. 0 8 9	0. 2 5	*	*	
3 6 2	0. 0 0 7 4	0. 0 5 7	*	*	
3 6 3	0. 0 4 4	0. 2 9	*	*	
3 6 4	0. 0 0 5 7	0. 0 1 1	0. 3 9	0. 2 1	
3 6 5	0. 0 0 5 4	0. 0 1 6	0. 7 4	0. 3 4	
3 6 6	0. 0 1 1	0. 0 2 8	0. 2 8	0. 2 6	
3 6 7	0. 0 0 0 9 9	0. 0 0 4 3	0. 0 5 4	0. 0 0 7 3	
3 6 8	0. 0 0 1 3	0. 0 0 6 1	0. 3 7	0. 0 3 0	
3 6 9	0. 0 0 0 3 3	0. 0 0 1 7	0. 0 4 8	0. 0 0 9 2	
3 7 0	0. 0 0 7 4	0. 0 9 7	0. 5 9	*	10
3 7 1	0. 0 0 3 3	0. 0 3 5	0. 3 9	0. 1 8	
3 7 2	0. 0 0 4 1	0. 0 1 6	0. 2 3	0. 4 1	
3 7 3	0. 0 0 1 5	0. 0 1 1	0. 0 3 5	0. 5 3	
3 7 4	0. 0 3 8	0. 1 8	*	*	
3 7 5	0. 0 4 7	0. 3 3	*	*	
3 7 6	0. 0 1 9	0. 1 9	*	*	
3 7 7	0. 0 0 4 5	0. 0 1 7	0. 0 5 4	*	
3 7 8	0. 0 0 4 0	0. 0 7 1	0. 4 1	0. 2 0	
3 7 9	0. 0 1 3	0. 1 1	0. 6 6	0. 2 9	
3 8 0	0. 0 0 2 0	0. 0 0 2 5	0. 2 0	0. 0 2 8	20
3 8 1 a	0. 0 6 9	0. 2 2	0. 2 6	*	
3 8 1 b	0. 0 0 6 6	0. 0 5 7	0. 4 2	0. 2 4	
3 8 2 a	0. 0 1 5	0. 0 6 3	0. 7 5	0. 7 6	
3 8 2 b	0. 0 0 0 3 1	0. 0 0 2 8	0. 0 7 0	0. 0 1 3	
3 8 3 a	0. 0 9 0	0. 3 7	*	*	
3 8 3 b	0. 0 0 1 5	0. 0 1 3	0. 5 0	0. 1 7	
3 8 4 a	0. 0 8 7	0. 5 6	*	*	
3 8 4 b	0. 0 2 2	0. 0 8 0	*	*	
3 8 5 b	0. 0 0 1 9	0. 0 3 1	0. 1 8	0. 2 1	
3 8 6 b	0. 0 0 1 7	0. 0 2 7	0. 2 8	0. 3 9	30
3 8 7 b	0. 0 0 1 9	0. 0 3 2	0. 1 2	0. 1 8	
3 8 8 b	0. 0 0 1 2	0. 0 2 5	0. 2 6	0. 2 1	
3 8 9 b	0. 0 0 7 9	0. 1 4	*	0. 6 7	
3 9 0 b	0. 0 0 2 4	0. 0 8 9	0. 5 2	0. 3 6	
3 9 1 b	0. 0 1 8	0. 3 9	*	0. 5 8	
3 9 2 b	0. 0 1 4	0. 0 8 0	0. 6 1	0. 3 3	
3 9 3 b	0. 0 0 6 2	0. 0 3 0	0. 7 9	0. 3 8	
3 9 4 b	0. 0 1 5	0. 0 9 0	*	*	
3 9 5 b	0. 0 0 2 2	0. 0 1 0	0. 6 1	0. 1 5	
3 9 6 b	0. 0 2 2	0. 1 9	*	0. 7 1	40
3 9 7 b	0. 0 2 3	0. 2 1	*	0. 8 0	
3 9 8 b	0. 0 2 9	0. 1 1	*	0. 7 5	
3 9 9 b	0. 0 0 7 5	0. 0 2 9	*	0. 2 0	
4 0 0 b	0. 0 4 2	0. 1 9	*	0. 8 4	
4 0 1	0. 0 1 2	0. 0 3 6	0. 3 6	0. 1 5	
4 0 2	0. 0 1 1	0. 0 3 0	0. 1 3	0. 1 0	
4 0 3	0. 0 4 0	0. 3 0	0. 4 4	0. 8 1	
4 0 4	0. 1 1	0. 3 5	0. 3 2	*	
4 0 5	0. 0 2 5	0. 2 5	*	0. 7 7	
4 0 6	0. 0 8 3	0. 5 6	*	0. 9 4	50

4 0 7	0 . 0 0 3 4	0 . 0 0 7 3	0 . 3 1	0 . 1 3	
4 0 8	0 . 0 0 5 2	0 . 0 1 3	0 . 2 2	0 . 3 1	
4 0 9	0 . 0 1 9	0 . 0 3 2	0 . 9 2	0 . 8 4	
4 1 0	0 . 0 2 2	0 . 0 4 0	0 . 3 2	0 . 5 8	
4 1 1	0 . 0 0 4 3	0 . 0 1 5	0 . 1 7	0 . 3 6	
4 1 2	0 . 0 0 2 6	0 . 0 0 5 6	0 . 0 5 4	0 . 3 2	
4 1 3	0 . 0 2 0	0 . 0 3 1	*	0 . 6 2	
4 1 4	0 . 0 0 9 5	0 . 1 3	*	0 . 1 1	
4 1 5	0 . 0 3 0	0 . 0 9 5	*	*	
4 1 6	0 . 0 2 9	0 . 0 4 7	*	0 . 6 8	10
4 1 7	0 . 0 0 7 8	0 . 0 2 6	0 . 3 8	0 . 4 2	
4 1 8	0 . 0 0 4 3	0 . 0 0 8 4	0 . 3 3	0 . 1 7	
4 1 9	0 . 0 0 3 5	0 . 0 0 6 1	0 . 0 6 9	0 . 2 7	
4 2 0	0 . 0 0 5 7	0 . 0 1 5	0 . 4 1	0 . 3 0	
4 2 1	0 . 0 1 0	0 . 1 7	*	*	
4 2 2	0 . 0 0 2 8	0 . 0 5 1	*	0 . 1 3	
4 2 3	0 . 0 7 7	0 . 7 2	*	*	
4 2 4	0 . 0 4 4	0 . 4 8	*	*	
4 2 5	0 . 0 0 2 5	0 . 0 2 2	0 . 0 8 2	0 . 3 7	
4 2 6	0 . 0 1 1	0 . 0 6 2	0 . 8 7	0 . 5 8	20
4 2 7	0 . 0 0 0 1 6	0 . 0 0 1 2	0 . 0 3 0	0 . 0 1 6	
4 2 8	0 . 1 9	0 . 7 5	*	*	
4 2 9	0 . 0 1 7	0 . 0 3 5	0 . 7 9	0 . 5 2	
4 3 0	0 . 0 0 8 6	0 . 0 4 9	*	0 . 4 1	
4 3 1	0 . 0 0 4 8	0 . 0 1 3	0 . 2 9	0 . 2 4	
4 3 2	0 . 0 0 2 6	0 . 0 0 8 8	0 . 1 7	0 . 0 6 7	
4 3 3	0 . 0 0 8 1	0 . 0 2 7	0 . 7 1	0 . 1 2	
4 3 4	0 . 0 0 2 3	0 . 0 1 4	0 . 4 9	0 . 0 3 4	
4 3 5 a	0 . 0 0 5 4	0 . 0 2 1	0 . 7 2	0 . 1 7	
4 3 5 b	0 . 0 0 0 1 1	0 . 0 0 2 5	0 . 0 3 2	0 . 0 0 2 9	30
4 3 6	0 . 0 3 5	0 . 1 7	*	*	
4 3 7	0 . 0 2 0	0 . 0 5 5	0 . 5 7	0 . 4 5	
4 3 8	0 . 0 1 7	0 . 0 4 4	0 . 3 4	0 . 5 8	
4 3 9 a	0 . 1 3	0 . 3 4	*	*	
4 3 9 b	0 . 0 0 3 1	0 . 0 0 6 7	0 . 3 3	0 . 0 2 5	
4 4 0	0 . 0 0 5 3	0 . 0 3 1	0 . 5 4	0 . 1 4	
4 4 1	0 . 0 0 1 6	0 . 0 0 4 6	0 . 1 2	0 . 0 2 4	
4 4 2 a	0 . 0 2 7	0 . 0 6 1	0 . 5 2	0 . 7 9	
4 4 2 b	0 . 0 0 3 2	0 . 0 1 4	0 . 1 0	0 . 8 8	
4 4 3 a	0 . 0 2 6	0 . 0 6 0	0 . 7 3	0 . 5 4	40
4 4 3 b	0 . 0 1 0	0 . 0 3 0	0 . 3 4	*	
4 4 4	0 . 0 0 3 4	0 . 0 0 9 0	0 . 2 5	0 . 0 4 5	
4 4 5	0 . 0 3 1	0 . 1 3	0 . 2 2	0 . 0 5 2	

【1 6 0 0】

以上に示すように、本発明の3環性ピリミジン化合物はJ A Kに対して良好な酵素阻害作用を示す。

【1 6 0 1】

評価例^a 2. ヒト全血シグナルアッセイ

本発明が対象とする疾患、特に関節リウマチで高い有効性を示すためには、ヒト全血中

で良好な J A K 受容体阻害作用を示すことがより好ましい。ヒト全血中での J A K 阻害作用は、例えば以下に記載するヒト全血中での S T A T リン酸化アッセイで評価可能である。

【1602】

健常人ボランティアより採取したヒト全血に、濃度を変えた化合物を添加し、30分ブレインキュベーション（前培養）する。次いで、この混液に、I L - 2 又は I L - 6 などのサイトカインを添加し、さらに15分インキュベーションする。サイトカインは、例えば、P e p r o t e c h 社から入手できる。またサイトカインは、例えば終濃度100 ng / mL になるように添加すれば良い。次に、混液を溶血・細胞固定化处理し、膜透過処理を実施し、さらに洗浄後、染色バッファーに懸濁する。溶血・細胞固定化处理及び膜透過処理は、例えば、B D C y t o f i x / C y t o p e r m （登録商標）S o l u t i o n （B e c t o n D i c k i n s o n 社（B D 社製）製品）を用い、染色バッファーは、例えば S t a i n i n g B u f f e r （B D 社製品）を用い、それぞれ B D 社プロトコルに従い実施できる。細胞懸濁液に、蛍光標識された抗リン酸化 S T A T 抗体および抗 C D 3 抗体を添加し30分インキュベーションし、洗浄後、再度染色バッファーに懸濁する。蛍光標識された抗リン酸化 S T A T 抗体および抗 C D 3 抗体は、例えば B D 社から入手でき、添加量は B D 社プロトコルに従い決定できる。懸濁液中の蛍光標識された細胞の蛍光値をフローサイトメーターで測定する。得られた蛍光値の大きさは、C D 3 陽性細胞においてリン酸化された S T A T タンパク質の濃度に比例するため、別途化合物未添加で測定した蛍光値と、上記の蛍光値の比を算出することで、化合物による S T A T リン酸化の抑制活性が得られる。さらに、化合物濃度の対数値と抑制活性をプロットすることで I C ₅₀ 値を算出する。

【1603】

評価例^a 3. 赤白血病細胞株増殖阻害作用

J A K シグナルを経由する細胞増殖に対する、本発明の3環性ピリミジン化合物の阻害活性は、ヒト赤白血病細胞株 T F - 1 を用いて評価可能である。

【1604】

T F - 1 細胞は A T C C （A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n ）より入手可能である。T F - 1 細胞は5% F B S （F e t a l B o v i n e S e r u m ）、1 ng / mL G M - C S F （G r a n u l o c y t e M a c r o p h a g e C o l o n y - S t i m u l a t i n g F a c t o r ）添加 R P M I 1 6 4 0 培地で C O ₂ インキュベータ（5% C O ₂、37℃）にて増殖維持することができる。試験時に P B S （P h o s p h a t e B u f f e r e d S a l i n e ）で洗浄した T F - 1 細胞を5% F B S 添加 R P M I 1 6 4 0 培地に懸濁し、96ウェル培養プレートに1ウェルあたり1×10⁴個を播種する。濃度を変えた化合物を添加し、30分ブレインキュベーション後に、I L - 4 又は I L - 6 などのサイトカインをそれぞれ添加する。培養プレートは C O ₂ インキュベータ（5% C O ₂、37℃）で3日間インキュベーションする。細胞増殖度は W S T - 8 試薬（キシダ化学社製）を用い取扱説明書に従いアッセイ可能である。例えば、W S T - 8 試薬を培養プレートの各ウェルに添加後、C O ₂ インキュベータ（5% C O ₂、37℃）で4時間インキュベーションすることで発色したホルマゼン色素は、マイクロプレートリーダーを用いて450 nm の吸光度を測定することにより検出される。化合物濃度の対数値と抑制活性をプロットすることで I C ₅₀ 値を算出することができる。

【1605】

参考合成例^b 1

4-メチルピリジン-3-イルカルバミン酸メチル

t e r t - b u t y l m a g n e s i u m （10.3 g, 92.5 mmol）のテトラヒドロフラン（25 mL）溶液を23-27℃で30分間攪拌し、ジメチルカーボネート（4.67 mL, 55.5 mmol）を35℃以下を維持しながら加えた。この反応混合物に、3-アミノ-4-メチルピリジン（5.00 g, 46.2 mmol）のテトラヒドロフラン（40 mL）溶液を32-38℃で90分間攪拌

した溶液を、20-35℃を維持しながら滴下し、2時間攪拌した。15-20℃まで冷却した後、水(25 mL)を加え、25℃以下で1時間攪拌し、反応混合物をテトラヒドロフランで抽出し、有機層を減圧下でトルエン共沸し、体積が約50 mL程度になるまで濃縮し、23-27℃で1日間攪拌した。析出した固体をろ過し、トルエンで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物を褐色固体として得た(6.77 g, 収率 88%)。

【1606】

参考合成例^b 2

rac-(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸メチル

4-メチルピリジン-3-イルカルバミン酸メチル(30.6 g, 184 mmol)と5%ロジウム-炭素(12 g)の酢酸(120 mL)溶液を水素雰囲気下(70-80 psi)、72-78℃で攪拌した。NMRにより原料が消失したことを確認した後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、濃縮物(40.9 g)を得た。得られた濃縮物(31.7 g)にベンズアルデヒド(21.5 mL, 202 mmol)を加え、トルエン(184 mL)溶液中で20-30℃を保ちながら30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(9.35 g, 44.0 mmol)のトルエン(40 mL)溶液を20-30℃で1時間攪拌した溶液に対して、上記で調製したトルエン溶液を30℃以下を保ちながら滴下し、2時間攪拌した。20-30℃を保ちながら、3M水酸化ナトリウム水溶液をpH 6~7になるまで加えた。得られた反応混合物をトルエンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、表題化合物を含む褐色油状物(38.1 g)を得た。得られた油状物は未精製のまま次の工程に用いた。

【1607】

参考合成例^b 3

rac-(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-アミン

未精製のrac-(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イルカルバミン酸メチル(2.3 g)の濃塩酸(15 mL)溶液を1日間加熱還流した。室温まで放冷後、減圧下で塩酸を除去し、クロロホルムと飽和食塩水を加え、分液した。水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた表題化合物を含む褐色油状物(4.94 g)を未精製のまま次の工程に用いた。

【1608】

参考合成例^b 4

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 7-オキシド

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(5.14 g, 43.5 mmol)の酢酸エチル(45 mL)溶液を0℃に冷却し、m-クロロ過安息香酸(25重量%含水晶, 12.7 g, 55.2 mmol)の酢酸エチル(30 mL)溶液をゆっくり滴下し、室温で1日間攪拌した。さらに、m-クロロ過安息香酸(25重量%含水晶, 3.93 g, 17.1 mmol)の酢酸エチル(4 mL)溶液を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、ろ過し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトクロマトグラフィー(富士シリシア化学製シリカゲルNHタイプ:クロロホルム/メタノール=10/1(v/v))で精製し、表題化合物を黄色固体として得た(4.95 g, 収率 85%)。

【1609】

参考合成例^b 5

4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 7-オキシド(4.95 g, 36.9 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液を50℃に加温し、メタンスルホン酸クロリド(8.00 mL, 103 mmol)を加え、73℃で3時間攪拌した。氷冷した反応混合物を水(70 mL)で希釈し、中性になるまで水酸化ナトリウムを加え、氷冷下で10分間攪拌した。析出した固体をろ過し、水で洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物を赤褐色固体として得た(4.65 g, 収率 83%)。

【1610】

参考合成例^b 64-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (2.84 g, 18.6 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) とテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (鉱油中55重量%分散物, 1.08 g, 27.0 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物にトリイソプロピルシリルクロリド (6.0 mL, 28 mmol) を加え、室温下で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、室温まで昇温後、ヘキサンで2回抽出した。得られた有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンのみ) で精製し、表題化合物を赤褐色油状物として得た (5.74 g, 収率 99%)。

【1611】

参考合成例^b 74-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (5.74 g, 18.6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、s-ブチルリチウム-ヘキサン/シクロヘキサン混合溶液 (1.06M, 27 mL, 29 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に N, N-ジメチルホルムアミド (7.0 mL, 90 mmol) を加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物に 4M塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加え、30分間攪拌した後に、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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (15 mL) を加え、1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性とした後、残渣をろ取し、減圧下乾燥した。粗生成物に酢酸エチル (20 mL) 及びヘキサン (20 mL) を加え、固形物をろ過し、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物を淡黄色固体として得た (2.72 g, 収率 81%)。

【1612】

参考合成例^b 84-(シクロヘキシルアミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド (845 mg, 4.68 mmol) とシクロヘキシルアミン (2.5 mL, 22 mmol) のエチレングリコール (2 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に 2M塩酸 (20 mL) を加え、1時間攪拌した。有機層を分離し、水層に 10M水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 9 以上にした後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (804 mg, 収率 71%)。

【1613】

参考合成例^b 94-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

4-(シクロヘキシルアミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド (273 mg, 1.12 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (鉱油中55重量%分散物, 61.2 mg, 1.53 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に [2-(クロロメトキシ)エチル] トリメチルシラン (260 μL, 1.47 mmol) を加え、室温下で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、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 = 5/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (265 mg, 収率 63%)。

【1614】

参考合成例^b 10

4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド (104 mg, 0.279 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (15.8 mg, 0.418 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、得られた有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた表題化合物を含む淡黄色油状物を未精製のまま次の工程に用いた。

10

【1615】

参考合成例^b 11

1-シクロヘキシル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,2,4,7-テトラヒドロ-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d][1,3]オキサジン

[4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール (38 mg, 0.10 mmol) とホルムアルデヒド水溶液 (35重量%, 0.6 mL, 8 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液を75℃で1時間攪拌した。次いで反応混合物に酢酸 (1 mL) を加え、75℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (19.8 mg, 収率 51%)。

20

【1616】

参考合成例^b 12

5-(アミノメチル)-N-シクロヘキシル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

参考合成例^b 10で得られた(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール (870 mg, 2.31 mmol)、フタルイミド (681 mg, 4.63 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.21 g, 4.63 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を室温で30分間攪拌した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (936 mg, 4.63 mmol) を加えて1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=10/1 (v/v)) で精製し、トリフェニルホスフィンオキシドを除去した。得られた粗精製物のエタノール溶液 (30 mL) に、ヒドラジン-水和物 (1.0 mL, 12 mmol) を加えて80℃で1時間攪拌し。室温まで放冷後、析出した固形物をろ過し、エタノール、クロロホルムで洗浄した。得られたろ液と洗液をあわせて、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (513 mg, 収率 59%)。

30

40

【1617】

参考合成例^b 13

1-シクロヘキシル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2(7H)-オン

5-(アミノメチル)-N-シクロヘキシル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン (127 mg, 0.339 mmol) のジクロロメタン溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (65.9 mg, 0.407 mmol) を加えて60℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、減圧下濃縮し、表題化合物を

50

無色油状物として得た (93.2 mg, 収率 69%)。

【1618】

参考合成例^b 14

1-シクロヘキシル-1, 4-ジヒドロ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[3, 4-e]ピリミジン

参考合成例^b 12で得られた5-(アミノメチル)-N-シクロヘキシル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン (104 mg, 0.278 mmol) のオルトギ酸エチル (1 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180℃で30分間反応させた。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製 HiFlash カラムアミノタイプ: ヘキサン/酢酸エチル=1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (48.8 mg, 収率 45%)。

10

【1619】

参考合成例^b 15

2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (8.78 g, 74.3 mmol) と5%パラジウム-炭素のトリエチルアミン (5 mL) とギ酸 (30 mL) の混合溶液を、80℃で4日間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に6M水酸化ナトリウム水溶液をpH12になるまで加え、65℃で5時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=1/2→酢酸エチル/メタノール=20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (2.15 g, 収率 24%)。

20

【1620】

参考合成例^b 16

5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

臭素 (7.00 g, 43.8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を0℃に冷却し、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (4.40 g, 36.6 mmol) のピリジン (4.4 mL) とジクロロメタン (20 mL) の混合溶液をゆっくり滴下し、さらに0℃で20分間撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を褐色固体として得た (2.83 g, 収率 39%)。

30

【1621】

参考合成例^b 17

5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (2.83 g, 14.2 mmol) と二酸化マンガン (5.0 g, 58 mmol) のクロロホルム (30 mL) 溶液を65℃で3時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物をろ過し、固形物をクロロホルムで洗浄し、得られたろ液と洗液をあわせて、減圧下濃縮した。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/クロロホルム=2/1/1→1/1/0 (v/v/v)) で精製し、表題化合物を褐色固体として得た (2.14 g, 収率 76%)。

40

【1622】

参考合成例^b 18

5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 7-オキシド

5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (184 mg, 0.934 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (25重量%含水品, 322 mg, 1.40 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液をゆっくり滴下し、室温で6時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

50

燥、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル／ヘキサン＝1／1（v／v）混合溶液を加え、固形物をろ過し、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥して、表題化合物を淡褐色固体として得た（150 mg，収率 75%）。

【1623】

参考合成例^b 19

5-ブロモ-4-クロロ-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 7-オキシド（150 mg，0.704 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液を、50℃に加熱し、メタンスルホンクロリド（58 μL，0.75 mmol）を加え、70℃で2時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣のN，N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中55重量%分散物，45 mg，1.03 mmol）と〔2-(クロロメトキシ)エチル〕トリメチルシラン（186 μL，1.05 mmol）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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＝20／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（158 mg，収率 62%）。

【1624】

参考合成例^b 20

5-ブロモ-N-シクロヘキシル-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン

5-ブロモ-4-クロロ-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン（150 mg，0.415 mmol）とシクロヘキシルアミン（1 mL，9 mmol）のエチレングリコール（1 mL）溶液をマイクロウェーブ照射下、200℃で2時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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＝10／1（v／v））で精製し、表題化合物を橙色油状物として得た（141 mg，収率 80%）。

【1625】

参考合成例^b 21

1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)エタノン

5-ブロモ-N-シクロヘキシル-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン（160 mg，0.377 mmol）のトルエン（3 mL）溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド（35 mg，0.050 mmol）とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ（382 μL，1.13 mmol）を加え、75℃で3時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に1M塩酸（2 mL）とフッ化カリウム（100 mg，1.73 mmol）を加え、室温で30分撹拌した。反応混合物をろ過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液と洗液をあわせ、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、減圧下濃縮した。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＝20／1→5／1（v／v））で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た（58 mg，収率 40%）。

【1626】

参考合成例^b 22

1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)エタノール

1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)エタノン

（13 mg，0.034 mmol）のメタノール（1 mL）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（30 mg，0.

79 mmol) を加え、室温で 1 時間、さらに 60 °C で 5 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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→3／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色油状物として得た（9.1 mg, 収率 70%）。

【1627】

参考合成例^b 23

1-シクロヘキシル-4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,2,4,7-テトラヒドロピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d][1,3]オキサジン

1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノール (9 mg, 0.02 mmol) とホルムアルデヒド水溶液 (35 重量%, 0.3 mL, 4 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を 75 °C で 1 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。得られた表題化合物を含む淡黄色油状物 (9 mg) を未精製のまま次の工程に用いた。

【1628】

参考合成例^b 24

1-シクロヘキシル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 21 で得られた 1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノン (25 mg, 0.065 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール (0.5 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180 °C で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、1 M 塩酸 (1 mL) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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／メタノール＝1／1／0→0／10／1（v／v／v））で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (13.6 mg, 収率 53%)。

【1629】

参考合成例^b 25

4-クロロ-5-(メチルスルホニル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

参考合成例^b 6 で得られた 4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (100 mg, 0.324 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、s-ブチルリチウム-ヘキサン／シクロヘキサン溶液 (1.06M, 0.700 mL, 0.742 mmol) をゆっくり滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した。次いで、ジメチルジスルフィド (30 μL, 0.33 mmol) を加え、-78 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、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、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール (2 mL) に溶解し、モリブデン酸アンモニウム四水和物 (40 mg, 0.032 mmol) と過酸化水素水 (30 重量%, 132 μL, 1.29 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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＝20／1→5／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (61.4 mg, 収率 49%)。

【1630】

参考合成例^b 26

N-シクロヘキシル-5-(メチルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

10

20

30

40

50

4-クロロ-5-(メチルスルホニル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(61 mg, 0.16 mmol)をシクロヘキシルアミン(200 μ L, 1.74 mmol)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(40 μ L, 0.23 mmol)を加え、120℃で30分間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=20/1→5/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(7.0 mg, 収率 15%)。

【1631】

参考合成例^b 27

N-シクロヘキシル-5-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

10

N-シクロヘキシル-5-(メチルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(7.0 mg, 0.024 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中55重量%分散物, 3.0 mg, 0.069 mmol)と[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン(10 μ L, 0.057 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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=10/1→3/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(6.1 mg, 収率 60%)。

【1632】

20

参考合成例^b 28

1-シクロヘキシル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,4-ジヒドロピロロ[3',2':5,6]ピリド[3,4-b][1,4]チアジン-4,4-(7H)-ジオン

N-シクロヘキシル-5-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(6.1 mg, 0.014 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール(2.5 mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で3時間撹拌した。室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、1M塩酸(1 mL)を加え、80℃で1時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。得られた表題化合物を含む淡黄色油状物(8.5 mg)を未精製のまま次の反応に用いた。

30

【1633】

参考合成例^b 29

4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

参考合成例^b 9で得られた4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(380 mg, 1.02 mmol)の酢酸(4 mL)溶液に、氷冷下でスルファミン酸(150 mg, 1.54 mmol)、2-メチル-2-ブテン(500 μ L, 4.71 mmol)を加え、次いで亜塩素酸ナトリウム(100 mg, 1.11 mmol)の水溶液(0.5 mL)を滴下し、室温で1時間撹拌した。さらに亜塩素酸ナトリウム(30 mg, 0.33 mmol)の水溶液(0.3 mL)を滴下し、1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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→0/1(v/v))で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た(207 mg, 収率 52%)。

40

【1634】

参考合成例^b 30

4-(シクロヘキシルアミノ)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

50

4-（シクロヘキシルアミノ）-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (100 mg, 0.257 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (10 mg, 0.052 mmol)、N-ヒドロキシベンズトリアゾール (50 mg, 0.37 mmol) と 7 M アンモニア-メタノール溶液 (0.2 mL, 1.4 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 (v / v)）で精製し、表題化合物を淡黄色無定形物として得た (71.1 mg, 収率 71%)。

【1635】

10

参考合成例^b 3 1

4-（シクロヘキシルアミノ）-N-ホルミル-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミド

4-（シクロヘキシルアミノ）-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミド (45 mg, 0.12 mmol) のオルトギ酸トリエチル (2 mL) 溶液を 120 °C で 1 日間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 3 / 1 → 0 / 1 (v / v)）で精製し、表題化合物を淡黄色無定形物として得た (12.4 mg, 収率 27%)。

【1636】

20

参考合成例^b 3 2

1-シクロヘキシル-7- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [3', 2':5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4 (7H)-オン

4-（シクロヘキシルアミノ）-N-ホルミル-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミド (12.4 mg, 0.0311 mmol) の N-メチル-2-ピロリジノン (0.5 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、200 °C で 30 分間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル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、表題化合物を淡黄色無定形物として得た (9.2 mg, 収率 74%)。

30

【1637】

参考合成例^b 3 3

1-（4-クロロ-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）エタノン

参考合成例^b 19 で得られた 5-プロモ-4-クロロ-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (47 mg, 0.13 mmol) のトルエン (1 mL) 溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.014 mmol) とトリブチル（1-エトキシビニル）スズ (50 μL, 0.15 mmol) を加え、120 °C で 4 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水 (2 mL) とフッ化カリウム (100 mg, 1.73 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、固形物を酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液と洗液をあわせ、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、ろ過した。ろ液に塩化水素-メタノール溶液 (10 重量%, 0.1 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 10 / 1 → 2 / 1 (v / v)）で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (20 mg, 収率 47%)。

40

【1638】

参考合成例^b 3 4

rac-1-（4- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イルアミノ] -1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）エタノン

50

1- (4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (15 mg, 0.46 mmol)、参考合成例^b 3で得られた rac- (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-アミン (34 mg, 0.17 mmol) のエチレングリコール (3 mL) 溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (10 μ L, 0.057 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、200℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、メタノール (2 mL) と1M塩酸 (1 mL) を加え、50℃で30分間攪拌した。室温まで放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=10/1→4/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (7.0 mg, 収率 31%)。

10

【1639】

参考合成例^b 35

rac-1- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

rac-1- (4- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イルアミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (20 mg, 0.041 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール (1 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で6時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、1M塩酸 (1 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/メタノール=1/1/0→0/5/1 (v/v/v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (6.1 mg, 収率 30%)。

20

【1640】

参考合成例^b 36

rac-1- [(3R, 4R) -4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

rac-1- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (98 mg, 0.20 mmol) と5%パラジウム-炭素 (65 mg) のメタノール (2 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌し、40℃で5時間攪拌し、さらに室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、表題化合物を淡黄色無定形物として得た (76.8 mg, 収率 95%)。

30

【1641】

参考合成例^b 37

rac-1- [(3R, 4R) -1- (イソブチルスルホニル) -4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

rac-1- [(3R, 4R) -4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (23 mg, 0.056 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を氷冷下で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (30 μ L, 0.17 mmol) と2-メチルプロパン-1-スルホニル クロリド (12 μ L, 0.092 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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/メタノール=1/1/0→0/10/1 (v/v/v)) で精製し、表題化合物を淡桃色固体として得た (18.3 mg, 収率 62%)。

40

50

【1642】

参考合成例^b 38

rac-4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

参考合成例^b 7で得られた4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド (247 mg, 1.36 mmol) と参考合成例^b 3で得られたrac-(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-アミン (700 mg, 3.42 mmol) のエチレングリコール (3 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180℃で3時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水と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、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣に1, 4-ジオキサン (5 mL)、4M塩化水素-1, 4-ジオキサン (10 mL)、水 (2 mL) を加えて室温で1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、1M水酸化ナトリウム水溶液でpH 9以上にした後、クロロホルムと水で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：ヘキサン／酢酸エチル=1／1 (v/v)) で精製し、表題化合物を褐色油状物として得た (154 mg, 収率 33%)。

10

【1643】

参考合成例^b 39

rac-4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

rac-4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド (118 mg, 0.338 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中55重量%分散物, 126 mg, 0.586 mmol) を加えて30分間攪拌した。次いで、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (104 μL, 0.586 mmol) を加えて、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を褐色油状物として得た (67.5 mg, 収率 42%)。

20

30

【1644】

参考合成例^b 40

rac-(4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

rac-4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド (112 mg, 0.234 mmol) のメタノール溶液に水素化ホウ素ナトリウム (13.3 mg, 0.351 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：ヘキサン／酢酸エチル=1／1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (55 mg, 収率 49%)。

40

【1645】

参考合成例^b 41

rac-1-[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ[3', 2': 5, 6]ピリド[4, 3-d][1, 3]オキサジン

rac-(4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2

50

， 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール (55 mg, 0.11 mmol) にギ酸 (2 mL)、酢酸 (200 μ L) を加えて 75 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、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、減圧下濃縮した。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 (v / v)) で精製し、表題化合物を得た (34.3 mg, 収率 61%)。

【1646】

参考合成例^b 4 2

6-ブロモ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

2, 3-ジアミノ-5-プロモピリジン (4.10 g, 21.8 mmol) をギ酸 (25 mL) に溶解し、100 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、pH 8 以上になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した固形物をろ取し、固体を水およびクロロホルムで洗浄、減圧下乾燥し、表題化合物を濃褐色固体として得た (4.13 g, 収率 96%)。

【1647】

参考合成例^b 4 3

6-ブロモ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン 4-オキシド

6-ブロモ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (1.58 g, 7.98 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (25 重量% 含水品, 2.77 g, 12.0 mmol) をゆっくり加え、室温下で 1 日間攪拌した。析出した固形物をろ取し、固体を酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄、減圧下乾燥し、表題化合物を淡黄色固体として得た (1.67 g, 収率 98%)。

【1648】

参考合成例^b 4 4

6-ブロモ-7-クロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

6-ブロモ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン 4-オキシド (1.88 g, 8.82 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 溶液を 50 °C に加温し、メタンスルホン酸クロリド (8.00 mL, 103 mmol) を加え、73 °C で 3 時間攪拌した。氷冷した反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) にゆっくり加え、析出した固体をろ取し、水およびクロロホルムで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物を濃褐色固体として得た。(1.07 g, 収率 52%)

【1649】

参考合成例^b 4 5

6-ブロモ-7-クロロ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

6-ブロモ-7-クロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (1.07 g, 4.60 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中 55 重量% 分散物, 300 mg, 6.88 mmol) と [2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (12.0 mL, 6.78 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10 / 1 $\rightarrow$ 5 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (640 mg, 収率 38%)。

【1650】

参考合成例^b 4 6

1-(7-クロロ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)エタノン

6-ブロモ-7-クロロ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (379 mg, 1.05 mmol) のトルエン (6 mL) 溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (106 mg, 0.151 mmol) とトリブチル (1-エトキシビニル) スズ (435 mg, 1.21 mmol) を加え、120 °C で 4

10

20

30

40

50

時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水 (20 mL) とフッ化カリウム (0.5 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液に塩化水素-メタノール溶液 (10 質量%, 4 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5 / 1 → 3 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を黄色固体として得た (89.6 mg, 収率 26%)

【1651】

参考合成例^b 47

1- [7- (シクロヘキシルアミノ) -3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] エタノン

1- [7-クロロ-3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] エタノン (89.6 mg, 0.275 mmol) とシクロヘキシルアミン (214 mg, 2.16 mmol) のエチレングリコール (2 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180℃で 1 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層に 2 M 塩酸 (12 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 10 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、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、減圧下濃縮した。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 (v / v)) で精製し、表題化合物を濃褐色油状物として得た (88.9 mg, 収率 83%)。

【1652】

参考合成例^b 48

9-シクロヘキシル-3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] [1, 6] ナフチリジン-6 (9H) -オン

1- [7- (シクロヘキシルアミノ) -3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イル] エタノン (88.9 mg, 0.229 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド-ジメチル アセタール (2.0 mL) 溶液を 180℃で 5 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、1 M 塩酸 (2 mL) を加え、80℃で 1 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物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、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/メタノール = 1 / 1 / 0 → 0 / 10 / 1 (v / v / v)) で精製し、表題化合物を黄色固体として得た (57.5 mg, 収率 63%)。

【1653】

参考合成例^b 49

1- (3-プロモ-4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン

参考合成例^b 33 で得られた 1- (4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (91 mg, 0.28 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、氷冷下で N-ブロモスクシンイミド (75 mg, 0.42 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (61.0 mg, 収率 54%)。

【1654】

参考合成例^b 50

rac-1- (4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ} -3-プロモ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン

1- (3-プロモ-4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (61 mg, 0.15 mmol) に

参考合成例^b 3で得られた *rac*-(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-アミン (85 mg, 0.42 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (50 μL, 0.29 mmol) を加え、130℃で5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物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=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (28.7 mg, 収率 33%)。

【1655】

参考合成例^b 51

rac-1-[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-9-プロモ-7-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

rac-1-(4-{ [(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ}-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノンの代わりに、*rac*-1-(4-{ [(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ}-3-プロモ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 35の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た (12.3 mg, 収率 45%)。

【1656】

参考合成例^b 52

1-(3, 4-ジクロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノン

参考合成例^b 33で得られた 1-(4-クロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノン (80 mg, 0.25 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (66 mg, 0.49 mmol) を加え、80℃で3時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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=10/1→5/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (23.8 mg, 収率 27%)。

【1657】

参考合成例^b 53

rac-1-(4-{ [(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ}-3-クロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノン

1-(3-プロモ-4-クロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノンの代わりに、1-(3, 4-ジクロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 50の反応を実施して、表題化合物を淡黄色油状物として得た (13.4 mg, 収率 39%)。

【1658】

参考合成例^b 54

rac-1-[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-9-クロロ-7-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

rac-1-(4-{ [(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ}-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) エタノンの代わりに、*rac*-1-(4-{ [(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ}-3-クロロ-1-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピ

10

20

30

40

50

リジン-5-イル) エタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 35の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た(5.6 mg, 収率 42%)。

【1659】

参考合成例^b 55

4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

参考合成例^b 7で得られた4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(550 mg, 3.05 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(流動パラフィン中60重量%分散物, 150 mg, 3.75 mmol)を加え、10分間攪拌した後、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン(650 μL, 3.67 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物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、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。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(v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(815 mg, 収率 86%)。

10

【1660】

参考合成例^b 56

1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オール

4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(117 mg, 0.360 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、氷冷下でエチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(75.6 mg, 収率 62%)。

20

【1661】

参考合成例^b 57

1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オン

1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オール(75.6 mg, 0.222 mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(5 mL)溶液に二酸化マンガン(450 mg, 5.17 mmol)を加え、60℃で3時間、さらに80℃で3時間激しく攪拌した。反応混合物をろ過し、固形物をクロロホルムで洗浄後、得られたろ液と洗液をあわせて、減圧下濃縮した。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=10/1→5/1(v/v))で精製し、表題化合物を無色油状物として得た(39.9 mg, 収率 53%)。

30

【1662】

参考合成例^b 58

rac-1-(4-{[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オン

40

1-(3-ブロモ-4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)エタノンの代わりに、1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 50の反応を実施して、表題化合物を淡黄色油状物として得た(40.1 mg, 収率 71%)。

【1663】

参考合成例^b 59

50

rac-1-[(3R, 4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-3-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthridin-4(7H)-one

rac-1-(4-{[(3R, 4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]amino})-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]piperidin-5-yl)エタノールの代わりに、rac-1-(4-{[(3R, 4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]amino})-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-b]piperidin-5-yl)プロパン-1-オンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 35の反応を実施して、表題化合物を無色油状物として得た(18.0 mg, 収率 44%)。

【1664】

参考合成例^b 60

rac-1-[(3R, 4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-3-bromo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthridin-4(7H)-one

参考合成例^b 35で得られたrac-1-[(3R, 4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthridin-4(7H)-one (70 mg, 0.14 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、氷冷下でN-ブロモスクシンイミド(25 mg, 0.14 mmol)を加え、室温で1日間攪拌し、さらにN-ブロモスクシンイミド(8 mg, 0.04 mmol)を加え、1日間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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→2/1(v/v))で精製し、表題化合物を含む混合物を得た(22.4 mg)。得られた混合物は、さらなる精製は行わずに次工程に用いた。

【1665】

参考合成例^b 61

rac-2-{[(3R, 4R)-4-methyl-3-(4-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthridin-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}benzonitrile

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-methylpiperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthridin-4(7H)-one (20 mg, 0.049 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、2-シアノベンゼンスルホニルクロリド(15 mg, 0.074 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(20 μL, 0.11 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物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/メタノール=1/1/0→0/10/1(v/v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(24.5 mg, 収率 87%)。

【1666】

参考合成例^b 62~71

2-シアノベンゼンスルホニルクロリドの代わりに、3-シアノベンゼンスルホニルクロリド、クロロギ酸エチル、1-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン、1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、2-(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド又はクロロギ酸ベンジルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 61の反応を実施して、参考合成例^b 62~71の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 3から表^b 4に示す。

【1667】

10

20

30

40

【表 1 4 8】

(表^b 3)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
62	rac-3-{[(3R, 4R)-4-methyl-3-(4-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl})-4, 7-dihydro-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}benzonitrile	colorless solid	65%
63	rac-(3R, 4R)-ethyl 4-methyl-3-(4-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl})-4, 7-dihydro-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate	colorless oil	85%
64	rac-(3R, 4R)-4-methyl-3-(4-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl})-4, 7-dihydro-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-1-yl)-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-1-carboxamide	colorless oil	87%
65	rac-(3R, 4R)-4-methyl-3-(4-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl})-4, 7-dihydro-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-1-yl)-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-1-carboxamide	colorless oil	98%
66	rac-1-[(3R, 4R)-4-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	94%
67	rac-1-[(3R, 4R)-4-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	92%
68	rac-1-[(3R, 4R)-1-[2-(4-fluorophenyl)acetyl]-4-methylpiperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	80%
69	rac-1-[(3R, 4R)-4-methyl-1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}piperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	78%
70	rac-1-[(3R, 4R)-4-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-3-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	69%

10

20

30

40

【表 1 4 9】

(表^b 4)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
71	rac-(3R,4R)-benzyl 4-methyl-3-(4-oxo-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate	colorless oil	66%

10

【1 6 6 9】

参考合成例^b 7 21, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸フェニル

1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (253 mg, 2.50 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 溶液にクロロギ酸フェニル (392 μL, 3.13 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取り、水とヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥させ、表題化合物を無色固体として得た (418 mg, 収率 76%)。

【1 6 7 0】

参考合成例^b 7 3
rac-(3R, 4R)-4-メチル-3-(4-オキソ-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-1-イル)-N-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

参考合成例^b 3 6 で得られた rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (30.2 mg, 0.0732 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸フェニル (19.6 mg, 0.0886 mmol) とトリエチルアミン (17.9 μL, 0.128 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→クロロホルム/メタノール=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (44.0 mg, 収率 定量的)。

20

30

【1 6 7 1】

参考合成例^b 7 4(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルバミン酸フェニル

3-メチルイソチアゾール-5-アミン (156 mg, 1.04 mmol) のピリジン (1.2 mL) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸フェニル (260 μL, 2.07 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで 2 回抽出し、有機層を減圧下濃縮した。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 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (173 mg, 収率 71%)。

【1 6 7 2】

参考合成例^b 7 5
rac-(3R, 4R)-4-メチル-N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-(4-オキソ-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

参考合成例^b 3 6 で得られた rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (29.5 mg, 0.0715 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルバミン酸フェニル (21.2 mg, 0.0905 mmol) とトリエチルアミン (17.5 μL, 0.125 mmol) を加え

40

50

、3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→クロロホルム／メタノール＝10／1（v／v））で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た（38.4 mg，収率 97%）。

【1673】

参考合成例^b 76

rac-1-[(3R, 4R)-1-(シクロペンタンカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン（31.0 mg，0.0751 mmol）とトリエチルアミン（30.0 μL，0.215 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液に、シクロペンタンカルボニルクロリド（20.0 μL，0.165 mmol）を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に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、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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＝10／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（44.5 mg，収率 定量的）。

【1674】

参考合成例^b 77

rac-1-{(3R, 4R)-4-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-3-イル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン（24.8 mg，0.0601 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中55重量%分散物，49.4 mg，1.23 mmol）と3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド（38.2 mg，0.160 mmol）を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に、氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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→クロロホルム／メタノール＝20／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た（26.8 mg，収率 定量的）。

【1675】

参考合成例^b 78

rac-1-{(3R, 4R)-4-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-3-イル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドの代わりに、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 77の反応を実施して、表題化合物を淡黄色油状物として得た（32.8 mg，収率 定量的）。

【1676】

参考合成例^b 79

rac-1-{(3R, 4R)-4-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペリジン-3-イル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン（13.4 mg，0.0325 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中55重量%分散物，30.6 mg，0.765 mmol）と2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド（27.8 mg，0.116 mmol）を

加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に、氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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→クロロホルム／メタノール＝20／1（v／v））で精製し、淡黄色油状物として得た表題化合物を次工程に用いた。

【1677】

参考合成例^b 80

rac-3- { [(3R, 4R) - 4-メチル-3- (4-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾニトリル

参考合成例^b 36で得られたrac-1- [(3R, 4R) - 4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (25.0 mg, 0.0606 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中55重量%分散物, 15.4 mg, 0.385 mmol) と3-シアノベンジルブロミド (12.8 mg, 0.0653 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。さらに、反応混合物に水素化ナトリウム (鉱油中55重量%分散物, 20.8 mg, 0.520 mmol) と3-シアノベンジルブロミド (11.6 mg, 0.0592 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、有機層を減圧下濃縮した。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→クロロホルム／メタノール＝10／1（v／v））で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (32.4 mg, 収率 定量的)。

【1678】

参考合成例^b 81

rac-2- { [(3R, 4R) - 4-メチル-3- (4-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾニトリル

3- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドの代わりに、2-シアノベンジルブロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 77の反応を実施して、表題化合物を淡黄色油状物として得た (31.4 mg, 収率 97%)。

【1679】

参考合成例^b 82

rac-4- { [(3R, 4R) - 4-メチル-3- (4-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾニトリル

3- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドの代わりに、4-シアノベンジルブロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 77の反応を実施して、表題化合物を淡黄色油状物として得た (28.5 mg, 収率 89%)。

【1680】

参考合成例^b 83

rac- (3R, 4R) - 4-メチル-3- (4-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考合成例^b 36で得られたrac-1- [(3R, 4R) - 4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (20 mg, 0.049 mmol) の1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (40 mg, 0.18 mmol) と1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ L, 0.200 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (21.1 mg, 収率 85%)。

【1681】

参考合成例^b 84

rac-1-[(3R, 4R)-1-(4-フルオロフェネチル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン(20 mg, 0.049 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)とジクロロメタン(1 mL)の混合溶液に、4-フルオロフェネチルブロミド(22 μL, 0.16 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(20 μL, 0.11 mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。さらに、水素化ナトリウム(流動パラフィン中60重量%分散物, 10 mg, 0.24 mmol)を加え、70℃で5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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(v/v))で精製し、表題化合物を含む混合物を得た(4.4 mg)。得られた混合物は、さらなる精製を行わずに次工程に用いた。

10

【1682】

参考合成例^b 85

rac-1-[(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン(32 mg, 0.078 mmol)のメタノール(2 mL)と酢酸(0.2 mL)の混合溶液に、シクロペンタノン(100 μL, 1.13 mmol)と2-ピコリンボラン(50 mg, 0.47 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。得られた表題化合物を含む無色油状物(38 mg)を未精製のまま次の工程に用いた。

20

【1683】

参考合成例^b 86

1-{1-[4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル]-4-メチルピペリジン-3-イル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 36で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン(20 mg, 0.049 mmol)のクロロホルム(2 mL)溶液に、4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル酸(20 mg, 0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(20 mg, 0.10 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(50 μL, 0.29 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に0.1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を0.1 M塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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、低極性画分(参考合成例^b 86a: 無色油状物, 9.0 mg, 収率 32%)と高極性画分(参考合成例^b 86b: 無色油状物, 9.3 mg, 収率 33%)の表題化合物の2種類の異性体を得た。

30

40

【1684】

参考合成例^b 87

4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸

参考合成例^b 55で得られた4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(486 mg, 1.56

50

mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に、スルファミン酸 (227 mg, 2.34 mmol) と 2-メチル-2-ブテン (486 μ L, 4.58 mmol) を加え、次いで亜塩素酸ナトリウム (254 mg, 2.81 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、pH 7 になるまで 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 $\rightarrow$ 1/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (484 mg, 収率 95%)。

【1685】

参考合成例 ^b 88

4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (480 mg, 1.47 mmol) の塩化チオニル (3 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧下濃縮し、さらにトルエンを加え、減圧下濃縮した。残渣のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アンモニア-メタノール溶液 (7.0 M, 1.0 mL, 7.0 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮し、表題化合物を無色固体として得た (461 mg, 収率 96%)。

【1686】

参考合成例 ^b 89

4-[(1-ベンジルペペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (456 mg, 1.40 mmol) に 1-ベンジル-4-アミノペペリジン (900 mg, 4.73 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (250 μ L, 1.44 mmol) を加え、140 °C で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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 $\rightarrow$ 酢酸エチル/メタノール = 1/0 $\rightarrow$ 5/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (542 mg, 収率 81%)。

【1687】

参考合成例 ^b 90

1-(1-ベンジルペペリジン-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4(3H, 7H)-ジオン

4-[(1-ベンジルペペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (484 mg, 1.01 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (486 mg, 3.00 mmol) を加え、120 °C で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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 = 20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (360 mg, 収率 70%)。

【1688】

参考合成例 ^b 91

1-(ピペリジン-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4(3H, 7H)-ジオン塩酸塩

1-(1-ベンジルペペリジン-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン

ー 2, 4 (3 H, 7 H) - ジオン (360 mg, 0.712 mmol) と 5 % パラジウム - 炭素 (100 mg) のメタノールと 10 重量 % 塩化水素 - メタノール (0.5 mL) の混合溶液を、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌し、次いで 40 °C で 5 時間攪拌した後、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (324 mg, 収率 定量的)。

【1689】

参考合成例^b 9 2

4 - { [4 - (2, 4 - ジオキソ - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d]

1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (3 H, 7 H) - ジオン塩酸塩 (50 mg, 0.111 mmol) と 4 - シアノベンズアルデヒド (29 mg, 0.22 mmol) のメタノール (2 mL) と酢酸 (0.2 mL) の混合溶液に、2 - ピコリンボラン (50 mg, 0.47 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルと 2 - プロパノールの混合溶媒で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (23.4 mg, 収率 40%)。

【1690】

参考合成例^b 9 3

1 - { 1 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (3 H, 7 H) - ジオン

4 - シアノベンズアルデヒドの代わりに、5 - クロロチオフエン - 2 - カルバルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 9 2 の反応を実施して、表題化合物を無色固体として得た (21.1 mg, 収率 58%)。

【1691】

参考合成例^b 9 4

1 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (3 H, 7 H) - ジオン

4 - シアノベンズアルデヒドの代わりに、4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 9 2 の反応を実施して、表題化合物を無色無定形物として得た (28.1 mg, 収率 44%)。

【1692】

参考合成例^b 9 5

1 - シクロヘキシル - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (3 H, 7 H) - ジオン

参考合成例^b 30 で得られた 4 - (シクロヘキシルアミノ) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (26 mg, 0.067 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (1 mL) 溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (22 mg, 0.14 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、170 °C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (13.7 mg, 収率 49%)。

【1693】

参考合成例^b 9 6

10

20

30

40

50

1- (4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン

参考合成例^b 55で得られた4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒド (4.89 g, 15.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷下でメチルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液 (3.0 M, 10 mL, 30 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物に水を滴下し、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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を1, 2-ジメトキシエタン (25 mL) に溶解し、二酸化マンガン (9.0 g, 0.10 mol) を加え、80℃で4時間激しく攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。さらに、残渣を1, 2-ジメトキシエタン (25 mL) に溶解し、二酸化マンガン (9.0 g, 0.10 mol) を加え、80℃で4時間激しく攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。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=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を橙色油状物として得た (3.09 g, 収率 61%)。 (参考合成例^b 33の別途合成法)

10

【1694】

参考合成例^b 97

1- (4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン

1- (4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (400 mg, 1.23 mmol) と1-ベンジルピペリジン-4-アミン (1.70 mL, 8.93 mmol) にN、N-ジイソプロピルエチルアミン (251 μL, 1.47 mmol) を加え、140℃で1日間攪拌した。反応混合物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 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (343 mg, 収率 58%)。

20

【1695】

参考合成例^b 98

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

1- {4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル} エタノン (343 mg, 0.720 mmol) のN、N-ジメチルホルムアミド-ジメチル アセタール (2 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で6時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、1 M塩酸 (3 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=9/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (299 mg, 収率 85%)。

30

【1696】

参考合成例^b 99

1- (ピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1 H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (341 mg, 0.697 mmol) のメタノール溶液に5%パラジウム-炭素 (500 mg) を加え、水素雰囲気下で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製HiFlashカラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール=9/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (189 mg, 収率 68%)。

40

【1697】

50

参考合成例^b 100

1- {1- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} -7- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

1- (ピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (20 mg, 0.050 mmol) のメタノール溶液に、5-クロロチオフエン-2-カルバルデヒド (6.3 μL, 0.06 mmol)、2-ピコリンボラン (6.4 mg, 0.06 mmol)、と酢酸 (100 μL) を加え、1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色油状物として得た (20 mg, 収率 75%)。

【1698】

参考合成例^b 101

1- {1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -7- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

参考合成例^b 99で得られた1- (ピペリジン-4-イル) -7- [{2- (トリメチルシリル) エトキシ} メチル] -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (20 mg, 0.050 mmol) のジクロロメタン溶液に、4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (14.3 mg, 0.0600 mmol) とトリエチルアミン (10.5 μL, 0.0750 mmol) を加え、1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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=9/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (20 mg, 収率 72%)。

【1699】

参考合成例^b 102

4- { [4- (4-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾニトリル

4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いる代わりに、4-シアノベンジルブロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 101の反応を実施して、表題化合物を得た (29.7 mg, 収率 77%)。

【1700】

参考合成例^b 103

3-フルオロ-4- { [4- (4-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾニトリル

4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いる代わりに、4- (ブロモメチル) -3-フルオロベンゾニトリルを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 101の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物として得た (17.6 mg, 収率 66%)。

【1701】

参考合成例^b 104

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒド

参考合成例^b 7で得られた4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒド (600 mg, 3.32 mmol) と1-ベンジルピペリジン-4-アミン (2.53 g, 13.3 mmol) のエチレングリコール (300 μL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、180℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。残渣を1, 4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、4M塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL) と水 (2 mL) を加えて室温

10

20

30

40

50

で1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、pH 9以上になるまで1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムと水で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善社製HiFlashカラムアミノタイプ：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1（v／v））で精製し、表題化合物を得た（672 mg，収率 60%）。

【1702】

参考合成例^b 105

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド
4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド（672 mg，2.01 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（鉱油中55重量%分散物，436 mg，10.0 mmol）を加え、30分間攪拌した。反応混合物に[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン（885 μL，5.00 mmol）を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、表題化合物を得た（392 mg，収率 42%）。

【1703】

参考合成例^b 106

{4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}メタノール
4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド（289 mg，0.620 mmol）のメタノール溶液に水素化ホウ素ナトリウム（35.3 mg，0.930 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、表題化合物を得た（258 mg，収率 89%）。

【1704】

参考合成例^b 107

5-(アミノメチル)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン
{4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}メタノール（212 mg，0.454 mmol）、フタルイミド（134 mg，0.909 mmol）とトリフェニルホスフィン（238 mg，0.909 mmol）のテトラヒドロフラン溶液を室温で30分間攪拌した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（184 mg，0.909 mmol）を加えて1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、トリフェニルホスフィンオキシドを除去した。残渣のエタノール（10 mL）溶液に、ヒドラジン1水和物（1.00 mL，11.6 mmol）を加えて80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、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、減圧下濃縮した。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（v／v））で精製し、表題化合物を得た（51.1 mg，収率 24%）。

【1705】

参考合成例^b 108

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]

シ] メチル} - 3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン

5- (アミノメチル) -N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミン (38 mg, 0.081 mmol) のジクロロメタン溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (20.0 mg, 0.123 mmol) を加え、80 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (30.9 mg, 収率 77%)。

【1706】

参考合成例^b 109

1- (ピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン (61 mg, 0.12 mmol) のエタノール溶液に、5% パラジウム-炭素 (60 mg) を加え、水素雰囲気下で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して表題化合物を得た (48 mg, 収率 100%)。

【1707】

参考合成例^b 110

1- [1- (ベンジルスルホニル) ピペリジン-4-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン

1- (ピペリジン-4-イル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン (18.5 mg, 0.0460 mmol) のジクロロメタン溶液に、氷冷下でフェニルメタンスルホニルクロリド (17.5 mg, 0.092 mmol) とトリエチルアミン (12.8 μL, 0.0920 mmol) を加え1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=9/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (18.4 mg, 収率 72%)。

【1708】

参考合成例^b 111

1- [1- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン

フェニルメタンスルホニルクロリドの代わりに、3-ピコリルプロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 110の反応を実施して、表題化合物を得た (14 mg, 収率 46%)。

参考合成例^b 112

4- { [4- (2-オキソ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d]] ピリミジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] メチル} ベンゾニトリル

フェニルメタンスルホニルクロリドの代わりに、4-シアノベンジルプロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 110の反応を実施して、表題化合物を得た (20.6 mg, 収率 54%)。

【1709】

参考合成例^b 113

1- {1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ピペリジン-4-イル} -7- { [

10

20

30

40

50

2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 (7 H) - オン

フェニルメタンスルホニルクロリドの代わりに、4 - (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 110の反応を実施して、表題化合物を得た (18.9 mg, 収率 46%)。

【1710】

参考合成例^b 114

4 - (2 - オキソ - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 1 - イル) - N - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

参考合成例^b 109で得られた1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 (7 H) - オン (16.3 mg, 0.0407 mmol) と参考合成例^b 72で得られた1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニル (10.8 mg, 0.0488 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、トリエチルアミン (8.1 μ L, 0.061 mmol) を加え、60 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 = 9/1 (v/v)) で精製して表題化合物を無色固体として得た (20 mg, 収率 93%)。

【1711】

参考合成例^b 115

1 - [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 (7 H) - オン

参考合成例^b 109で得られた1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 (7 H) - オン (25 mg, 0.062 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド溶液に、3, 3, 3 - トリフルオロプロパン酸 (8.7 mg, 0.068 mmol)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (28.1 mg, 0.0740 mmol) とN, N - ジイソプロピルエチルアミン (21.2 μ L, 0.124 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (15.5 mg, 収率 49%)。

【1712】

参考合成例^b 116

1 - [1 - (チアゾール - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 (7 H) - オン

参考合成例^b 109で得られた1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3', 2' : 5, 6] ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 (7 H) - オン (20 mg, 0.050 mmol) のメタノール溶液に、チアゾール - 5 - カルバルデヒド (6.6 μ L, 0.075 mmol)、2 - ピコリンボラン (8.0 mg, 0.075 mmol) と酢酸 (100 μ L) を加え、1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (12 mg, 収率 48%)。

【1713】

参考合成例^b 117

10

20

30

40

50

rac-4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒド

1-ベンジルピペリジン-4-アミンの代わりに、参考合成例^b 3で得られた rac- (3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-アミンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 104の反応を実施して、表題化合物を褐色油状物として得た (282 mg, 収率 30%)。 (参考合成例^b 38の別途合成法)

【1714】

参考合成例^b 118

rac-4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ } -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒド

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒドの代わりに、rac-4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 105の反応を実施して、表題化合物を得た (231 mg, 収率 60%)。 (参考合成例^b 39の別途合成法)

【1715】

参考合成例^b 119

rac- (4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ } -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノール

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒドの代わりに、rac-4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ } -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルバルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 106の反応を実施して、表題化合物を黄色油状物として得た (105 mg, 収率 84%)。 (参考合成例^b 40の別途合成法)

【1716】

参考合成例^b 120

rac-5- (アミノメチル) -N- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミン

{ 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル } メタノールの代わりに、rac- (4- { [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] アミノ } -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノールを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 107の反応を実施して、表題化合物を得た (20.8 mg, 収率 21%)。

【1717】

参考合成例^b 121

rac-1- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ [3', 2':5, 6] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン

5- (アミノメチル) -N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミンの代わりに、rac-5- (アミノメチル) -N- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-アミンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 108の反応を実施して、表題化合物を得た (22 mg, 収率 100%)。

10

20

30

40

50

【1718】

参考合成例^b 122(trans-4-アミノシクロヘキシル) メタノール

水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム-トルエン溶液(65重量%、3.0 mL)のトルエン(3 mL)溶液を75℃に加熱し、trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸(314 mg, 2.19 mmol)を少量ずつ加え、7時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)を加え、80℃で10分撹拌した。室温まで放冷後、水層とトルエン層を分離し、水層をクロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、表題化合物を無色固体として得た(170 mg, 収率 60%)。

10

【1719】

参考合成例^b 123
1-(4-{[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノン

(trans-4-アミノシクロヘキシル)メタノール(170 mg, 1.32 mmol)と参考合成例^b 96で得られた1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノン(120 mg, 0.369 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(1 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(128 μL, 0.735 mmol)を加え、140℃で7時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。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、表題化合物を淡黄色油状物として得た(118 mg, 収率 77%)。

20

【1720】

参考合成例^b 124
1-[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オン

1-{4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}エタノンの代わりに、1-(4-{[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 98の反応を実施して、表題化合物を淡黄色固体として得た(35 mg, 収率 29%)。

30

【1721】

参考合成例^b 125(trans-4-メトキシシクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル

(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.0 g, 4.6 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(鉱油中55%重量%分散物, 24 mg, 6.4 mmol)と15-クラウン-5 エーテル(965 μL)を加えて30分間撹拌した。次いで、ヨードメタン(289 μL)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物にメタノール(2 mL)を加えて、析出した固体をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8/1(v/v))で精製し、表題化合物を得た(708 mg, 収率 67%)。

40

【1722】

参考合成例^b 126trans-4-メトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩

(trans-4-メトキシシクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチルのエタノール(5 mL)溶液に、氷冷下でアセチルクロライド(1.5 mL)を加えて1日間撹拌した

50

後、溶媒を減圧下濃縮することで、表題化合物を得た (475 mg, 収率 95%)。

【1723】

参考合成例^b 127

1- (4- [(trans-4-メトキシシクロヘキシル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン

参考合成例^b 96 で得られた 1- (4-クロロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (228 mg, 0.170 mmol) のエチレングリコール (1 mL) 溶液に、trans-4-メトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩と N, N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、マイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=1/9 (v/v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。(179 mg, 収率 61%)

【1724】

参考合成例^b 128

1- (trans-4-メトキシシクロヘキシル) -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

1- (4- [(trans-4-メトキシシクロヘキシル) アミノ] -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) エタノン (179 mg, 0.428 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール (3 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下、170℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、1M塩酸 (3 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=9/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を得た (141 mg, 収率 77%)。

【1725】

参考合成例^b 129~134

4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミドを用いる代わりに、2- (ブロモメチル) -5- (トリフルオロメチル) フラン、2- (ブロモメチル) -5-ニトロフラン、5- (クロロメチル) フラン-2-カルボン酸エチル、4- (クロロメチル) -1, 2-ジフルオロベンゼン、1, 2-ジクロロ-4- (クロロメチル) ベンゼン又は5- (クロロメチル) -2- (トリフルオロメチル) ピリジンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 101の反応を実施して、参考合成例^b 129~134の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 5に示す。

【1726】

10

20

30

【表 150】

(表^b5)

Rf	Compound Name	Yield
129	1-(1-{[5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl}piperidin-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	74%
130	1-{1-[4-(5-nitrofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	84%
131	Ethyl 5-{[4-(4-oxo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl]piperidin-1-yl]methyl}furan-2-carboxylate	74%
132	1-[1-(3,4-difluorobenzyl)piperidin-4-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	82%
133	1-[1-(3,4-dichlorobenzyl)piperidin-4-yl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	95%
134	1-(1-{[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	79%

10

20

【1727】

参考合成例^b 135～143

5-クロロチオフエン-2-カルバルデヒドを用いる代わりに、2-クロロチアゾール-5-カルバルデヒド、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、5-ニトロチオフエン-3-カルバルデヒド、5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド、5-ブロモチオフエン-2-カルバルデヒド、4-ブロモチオフエン-2-カルバルデヒド、2-ブロモチアゾール-5-カルバルデヒド、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルバルデヒド又は1H-インドール-5-カルバルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 100の反応を実施して、参考合成例^b 135～143の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 6に示す。

30

【1728】

【表 1 5 1】

(表^b 6)

Rf	Compound Name	Yield
135	1-{1-[(2-chlorothiazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	82%
136	1-{1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	86%
137	1-{1-[(5-nitrothiophen-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	86%
138	1-{1-[(5-bromofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	80%
139	1-{1-[(5-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	78%
140	1-{1-[(4-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	65%
141	1-{1-[(2-bromothiazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	80%
142	1-{1-[(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	94%
143	1-{1-[(1H-indol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	81%

10

20

30

【1 7 2 9】

参考合成例^b 1 4 4

1-[1-(5-クロロチオフェン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 9 9 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オン (20 mg, 0.050 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (13.4 mg, 0.0825 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (25.5 μL, 0.150 mmol) と O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (34.2 mg, 0.0899 mmol) を加えて 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=9/1 (v/v)) で精製して表題化合物を得た (40.0 mg, 収率定量的)。

40

【1 7 3 0】

参考合成例^b 1 4 5-1 5 0

4-シアノベンズアルデヒドの代わりに、(2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル、5-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド、2-(テトラヒドロ-2H-チオピラ

50

ン - 4 - イル) アセトアルデヒド、シクロプロパンカルバルデヒド、2 - メチルブタナール、又は2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセトアルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 92の反応を実施して、参考合成例^b 145 - 150の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 7に示す。

【1731】

【表152】

(表^b 7)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
145	tert-butyl {2-[4-(2,4-dioxo-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]ethyl}carbamate	Colorless solid	89%
146	1-{1-[5-bromothiophen-2-yl]methyl}piperidin-4-yl}-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	70%
147	1-{1-[2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl}-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Yellow oil	36%
148	1-[1-(cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl]-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	51%
149	1-[1-(2-methylbutyl)piperidin-4-yl]-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	56%
150	1-{1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl}-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	80%

10

20

30

【1732】

参考合成例^b 151

2-[4-(2,4-ジオキソ-7-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アセトニトリル

参考合成例^b 91で合成した1-(ピペリジン-4-イル)-7-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオンの塩酸塩(40.0 mg, 0.0885 mmol)のアセトニトリル溶液(1 mL)を、2-クロロアセトニトリル(8.2 μL, 0.133 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(31.0 μL, 0.177 mmol)と混合して、60℃で26時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム → メタノール / クロロホルム = 8/92 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(31.2 mg, 収率 78%)。

40

【1733】

参考合成例^b 152 - 156

2-クロロアセトニトリルの代わりに、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、5-ブロモペンタンニトリル、6-ブロモ-1,1,1-トリフルオロヘキサン、4-ブロ

50

モブタンニトリル、又は 2-(プロモメチル)テトラヒドロフランを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 151の反応を実施して、参考合成例^b 152-156の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 8に示す。

【1734】

【表153】

(表^b 8)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
152	1-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl]-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	81%
153	5-[4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]pentanenitrile	Colorless solid	78%
154	1-[1-(6,6,6-trifluorohexyl)piperidin-4-yl]-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Pale yellow solid	83%
155	4-[4-(2,4-dioxo-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]butanenitrile	Colorless solid	76%
156	1-{1-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Pale orange solid	65%

10

20

30

【1735】

参考合成例^b 157

3-[4-(2,4-ジオキソ-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル

参考合成例^b 91で得た1-(ピペリジン-4-イル)-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン塩酸塩(40.0 mg, 0.0885 mmol)のエタノール溶液(1 mL)を、アクリロニトリル(11.5 μL, 0.176 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(18.9 μL, 0.110 mmol)を加えて8.5時間還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム → メタノール / クロロホルム = 6/94 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(27.3 mg, 収率 66%)。

40

【1736】

参考合成例^b 158

4-アミノアダマンタン-1-オール

濃硫酸(35 mL)を濃硝酸(4.5 mL)と2-アダマンチルアミン(5.10 g, 4.57 mmol)を氷冷下で混合し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、次いで7.5 M

50

の水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 10に調整した。水を加えた反応混合物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、減圧下濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た(2.79 g, 収率 61%)。

【1737】

参考合成例^b 159

159a: [(1R,2s,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル

159b: [(1R,2r,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル

4-アミノアダマンタン-1-オール(2.57 g, 15.4 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(25 mL)を、氷で冷却しながらクロロギ酸ベンジル(2.30 mL, 16.1 mmol)と1 Mの水酸化ナトリウム水溶液(16.0 mL, 16.0 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。10%の硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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= 1/2 (v/v))で精製し、高極性画分の[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(参考合成例^b 159a、黄色油状物、1.72g, 収率 37%)及び低極性画分の[(1R,2r,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(参考合成例^b 159b; 黄色油状物、2.24 g、収率48%)を得た。

【1738】

参考合成例^b 160

(1s,3R,4s,5S,7s)-4-アミノアダマンタン-1-オール

参考合成例^b 159aで得た[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(318 mg, 1.05 mmol)に、5%のパラジウム-炭素(63 mg)のメタノール溶液(2 mL)を加えて、水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物を無色固体として得た(144mg、収率82%)。

【1739】

参考合成例^b 161

(1s,3R,4r,5S,7s)-4-アミノアダマンタン-1-オール

参考合成例^b 159bで得た[(1R,2r,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル(2.24 g, 7.46 mmol)に、5%のパラジウム-炭素(700 mg)のメタノール溶液(30mL)を加えて、水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物を無色固体として得た(1.29 g、定量的収率)。

【1740】

参考合成例^b 162

3-オキソアゼチジン-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(4.02 g, 23.2 mmol)のジクロロメタン(305 mL)溶液を、氷冷しながら、デスーマーチンペルヨージナン(9.55 g, 22.5 mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。さらに、10%のチオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷しながら加えた反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。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 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(3.39 g、収率 85%)。

【1741】

参考合成例^b 163

3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

シアノメチルホスホン酸ジエチル(3.54 g, 20.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を、氷冷しながら、カリウムtert-ブトキサイド(2.03 g, 21.1 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に加えて30分間攪拌した。反応混合物を3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.96 g, 17.3 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液と混合し、室温で1日間攪拌し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 3/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(1.93 g、収率 58%)。.

【1742】

参考合成例^b 164

3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(823 mg, 4.24 mmol)のメタノール(20 mL)と1,4-ジオキサン(10 mL)の混合溶液に、5% パラジウム-炭素 (129 mg)を加え、水素雰囲気下、1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 1/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の油状物として得た(657 mg、収率79%)。

10

【1743】

参考合成例^b 165

2-(アゼチジン-3-イル)アセトニトリル塩酸塩

3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(621 mg, 3.17 mmol) の1,4-ジオキサン(4 mL) 溶液に、4 M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(6 mL)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物を無色の油状物として得た (543 mg、定量的収率)。

【1744】

参考合成例^b 166

4-{[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

20

参考合成例^b 88で得た4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(680 mg, 2.09 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド(1.1 mL)溶液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.1 mL)と参考合成例^b 122で得た(trans-4-アミノシクロヘキシル)メタノール(945 mg, 7.31 mmol)に加えて、130Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、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、減圧下濃縮した。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/ヘキサン= 5/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(781 mg、収率89%)。

30

【1745】

参考合成例^b 167

1-[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン

4-{[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]アミノ}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(270 mg, 0.645 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3 mL)と 1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.04 g, 6.45 mmol)を加え、120Cで 3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、1Mの水酸化ナトリウム水溶液(3 mL)とアセトニトリル(3 mL)を加え、5時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、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、減圧下濃縮した。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/ヘキサン= 9/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(206 mg、収率73%)

40

【1746】

参考合成例^b 168

trans-4-(2,4-ジオキソ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサノカルバルデヒド

1-[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン(107 mg, 0.240 mmol) のトルエン (1 mL) とジメチルスルホキシド(0.25 mL)の混合溶液に、

50

2-ヨードキシ安息香酸(80.9 mg, 0.288 mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた反応混合物を室温で30分間攪拌した後、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、減圧下濃縮した。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/ヘキサン= 1/1 → 7/3 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(70.1 mg、収率66%)

。

【1747】

参考合成例^b 169

1-(4-{[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン

trans-4-(2,4-ジオキソ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロリ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド (30.4 mg, 0.0680 mmol) のメタノール(0.5 mL)と酢酸(50 μL)の混合溶液に、2,2,2-トリフルオロエタンアミン 塩酸塩(12.1 mg, 0.089 mmol) と2-ピコリンボラン(9.50 mg, 0.089 mmol)を加えて室温で1日間攪拌した。反応混合物に1 Mの水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン= 1/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(32.3mg、収率90%)。

【1748】

参考合成例^b 170

3-[trans-4-(2,4-ジオキソ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アクリロニトリル

参考合成例^b 168で得たトランス-4-(2,4-ジオキソ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド(34.2 mg, 0.0770 mmol)のテトラヒドロフラン (2 mL)溶液に、シアノメチルホスホン酸ジエチル (37 μL, 0.235 mmol) と水素化ナトリウム(55 重量% 鉱油分散液, 10 mg, 0.235 mmol)を氷冷しながら加え 室温で30分間攪した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。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/ヘキサン= 1/2 → 1/0 (v/v))で精製し、表題化合物を無色の固体として得た(32.0mg、収率92%)。

【1749】

参考合成例^b 171及び172

1-ベンジル-4-アミノピペリジンの代わりに、参考合成例^b 161で得た(1s,3R,4r,5S,7s)-4-アミノアダマンタン-1-オール又は参考合成例^b 160で得た(1s,3R,4s,5S,7s)-4-アミノアダマンタン-1-オールを使用する以外は、実質的に同様に参考合成例^b 89の反応を実施して、参考合成例^b 171及び 172の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 9に示す。

【1750】

10

20

30

40

【表 1 5 4】

(表^b 9)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
171	4- {[(1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadaman- tan-2-yl]amino}-1- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-b]pyridine-5-carboxamide	Brown oil	86%
172	4- {[(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadaman- tan-2-yl]amino}-1- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[2, 3-b]pyridine-5-carboxamide	Colorless oil	58%

10

【1 7 5 1】

参考合成例^b 1 7 3 及び 1 7 4

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドの代わりに、参考合成例^b 171で得た4- {[(1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ}-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド又は参考合成例^b 172で得た。

20

【1 7 5 2】

4- {[(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ}-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 90の反応を実施して、参考合成例^b 1 7 3 及び 1 7 4化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 1 0に示す。

【1 7 5 3】

【表 1 5 5】

(表^b 1 0)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
173	1- [(1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadaman- tan-2-yl]-7- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-di- one	Colorless solid	95%
174	1- [(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadaman- tan-2-yl]-7- {[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-di- one	Yellow oil	99%

30

【1 7 5 4】

参考合成例^b 1 7 5 及び 1 7 6

1-ベンジルピペリジン-4-アミンの代わりに、参考合成例^b 161で得た(1s, 3R, 4r, 5S, 7s)-4-アミノアダマンタン-1-オール 又は参考合成例^b 160で得た(1s, 3R, 4s, 5S, 7s)-4-アミノアダマンタン-1-オールを使用する以外は、実質的に同様に参考合成例^b 97の反応を実施して、参考合成例^b 1 7 5 及び 1 7 6の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 1 1に示す。

【1 7 5 5】

40

【表 1 5 6】

(表^b 11)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
175	1-(4-[[[(1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)ethanone	Yellow solid	78%
176	1-(4-[[[(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)ethanone	Yellow solid	91%

10

【 1 7 5 6 】

参考合成例^b 177及び178

1-{4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}エタノンの代わりに、参考合成例^b 175で得た1-(4-{[(1R,2r,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ})-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノン又は参考合成例^b 176で得た1-(4-{[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ})-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エタノンを用いる以外は、実質的に同様に参考合成例^b 98の反応を実施して、参考合成例^b 177及び178の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 12に示す。

20

【 1 7 5 7 】

【表 1 5 7】

(表^b 12)

Rf	Compound Name	Morphology	Yield
177	1-[(1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadaman tan-2-yl]-7-[[2-(trimethylsilyl)eth oxy)methyl]-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]n aphthyridin-4(7H)-one	Yellow solid	82%
178	1-[(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadaman tan-2-yl]-7-[[2-(trimethylsilyl)eth oxy)methyl]-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]n aphthyridin-4(7H)-one	Yellow solid	83%

30

【 1 7 5 8 】

参考合成例^b 1 7 9

3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

イソプロピルマグネシウムクロライド-塩化リチウム錯体のテトラヒドロフラン溶液(1.3 M, 20.7 mL, 27.0 mmol)溶液を、氷冷しながら、5-ブromo-2-クロロピリジン (5.20 g, 27.0 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40 mL)に滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に2,2,2-トリフルオロ酢酸エチル(11.5 g, 81.0 mmol)を氷冷下に加え、室温で10分間攪拌した。1Mの塩酸を加えた反応混合物を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、減圧下濃縮し、黄色の油状物を得た。黄色の油状物をニトロメタン (30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.73 g, 27.0 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を1Mの塩酸に加え、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、減圧下濃縮した。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 (v/v))で精製し、黄色の油状物を得た。黄色の油状物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素 (600 mg)とトリエチルアミン (2.60 mL, 18.7 mmol)

40

50

1)を加え、水素雰囲気下室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。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→酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン＝9／1／1（v／v／v）で精製し、表題化合物を無色固体として得た(913 mg, 収率31%(4段階))。

【1759】

合成例^b 1

1-シクロヘキシル-4-メチル-1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン

参考合成例^b 23で得られた未精製の1-シクロヘキシル-4-メチル-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン (9 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、エチレンジアミン (50 μL, 0.75 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 100 μL, 0.100 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2（v／v））で精製し、表題化合物を無色無定形物として得た (1.8 mg, 収率 29% (2段階))。

10

【1760】

合成例^b 2

1-シクロヘキシル-1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン

参考合成例^b 11で得られた1-シクロヘキシル-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ [3', 2': 5, 6] ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン (17 mg, 0.044 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、エチレンジアミン (50 μL, 0.75 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 120 μL, 0.120 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝20／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た (2.0 mg, 収率 18%)。

20

30

【1761】

合成例^b 3

1-シクロヘキシル-1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

参考合成例^b 24で得られた1-シクロヘキシル-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (9 mg, 0.02 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、エチレンジアミン (25 μL, 0.37 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 70 μL, 0.070 mmol) を加え、80℃で30分間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝20／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た (3.3 mg, 収率 54%)。

40

【1762】

合成例^b 4

rac-1- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

参考合成例^b 35で得られたrac-1- [(3R, 4R) -1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン (90 mg, 0.18 mmol)

50

ol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、エチレンジアミン (50 μ L, 0.75 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 900 μ L, 0.900 mmol) を加え、80 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、固形物をろ取し、表題化合物を淡橙色固体として得た (46.5 mg, 収率 70%)。

【1763】

合成例^b 5

rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン塩酸塩

rac-1-[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (16 mg, 0.043 mmol) と 5%パラジウム-炭素 (15 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に塩化水素-メタノール溶液 (10質量%, 20 μ L) を加え、水素雰囲気下、40 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、表題化合物を淡黄色固体として得た (15 mg, 収率定量的)。

【1764】

合成例^b 6

rac-1-[(3R, 4R)-1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (合成例^b 6a)

rac-1-[(3R, 4R)-1, 4-ジメチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (合成例^b 6b)

rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン塩酸塩 (18 mg, 0.057 mmol) と 2, 3-ジフルオロベンズアルデヒド (10 mg, 0.070 mmol) のメタノール (1 mL) / 酢酸 (1 mL) 混合溶液に 2-ピコリンボラン (10 mg, 0.094 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 (v/v)) で精製し、rac-1-[(3R, 4R)-1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (低極性画分: 6.1 mg, 収率 26%) を淡黄色固体として、rac-1-[(3R, 4R)-1, 4-ジメチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン (高極性画分: 5.9 mg, 収率 35%) を無色油状物として得た。

【1765】

合成例^b 7

rac-3-[(3R, 4R)-4-メチル-3-(4-オキソ-4, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル

合成例^b 5 で得られた rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン塩酸塩 (15 mg, 0.040 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (10 mg, 0.052 mmol)、N-ヒドロキシベンズトリアゾール (6 mg, 0.04 mmol)、2-シアノ酢酸 (5 mg, 0.06 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (30 μ L, 0.17 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.5 mL) を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、さらに水層をクロロホルム/イソプロパノール混合溶液で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 20/1 (v/v))

で精製し、得られた粗精製物をさらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー（富士シリシア化学製NH-PLC05プレート：クロロホルム／メタノール＝10／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た（2.5 mg，収率 17%）。

【1766】

合成例^b 8

rac-1-[(3R, 4R)-1-(2-シクロプロピルアセチル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

合成例^b 5で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン塩酸塩（20 mg, 0.054 mmol）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（20 mg, 0.10 mmol）、2-シクロプロピル酢酸（10 μL）とN, N-ジイソプロピルエチルアミン（26 μL, 0.15 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（1 mL）を室温で6時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝15／1（v／v））で精製し、得られた粗精製物をさらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー（富士シリシア化学製NH-PLC05プレート：クロロホルム／メタノール＝30／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た（7.9 mg，収率 40%）。

【1767】

合成例^b 9

rac-1-[(3R, 4R)-4-メチル-1-(3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

合成例^b 5で得られたrac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン塩酸塩（15.6 mg, 0.0489 mmol）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（12.5 mg, 0.0978 mmol）、3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸（13 μL, 0.098 mmol）とN, N-ジイソプロピルエチルアミン（26 μL, 0.15 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（1 mL）を室温で1日間攪拌した。反応混合物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、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝4／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た（12.2 mg，収率 64%）。

合成例^b 10

rac-1-[(3R, 4R)-1-(イソブチルスルホニル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン

参考合成例^b 37で得られたrac-1-[(3R, 4R)-1-(イソブチルスルホニル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-h][1, 6]ナフチリジン-4(7H)-オン（18 mg, 0.034 mmol）のジクロロメタン（1 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（1 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン（1 mL）とメタノール（1 mL）の混合溶液に、エチレンジアミン（100 μL, 1.50 mmol）と1 M水酸化ナトリウム水溶液（100 μL, 0.100 mmol）を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝20／1（v／v））で精製し、表題化合物を無色固体として得た（8.2 mg，収率 60%）。

【1768】

合成例^b 1 1

r a c - 1 - [(3 R , 4 R) - 4 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 4 (7 H) - オン

合成例^b 5 で得られた r a c - 1 - [(3 R , 4 R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 4 (7 H) - オン塩酸塩 (16 mg, 0.050 mmol) のジクロロメタン (1 mL) と N , N - ジメチルホルムアミド (100 μ L) の混合溶液を氷冷下で、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (30 μ L, 0.17 mmol) と 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンスルホニル クロリド (20 mg, 0.11 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール = 1 0 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (2.5 mg, 収率 12%) 。

【 1 7 6 9 】

合成例^b 1 2

1 - シクロヘキシル - 1 , 4 - ジヒドロピロロ [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 4 , 4 (7 H) - ジオン

参考合成例^b 2 8 で得られた未精製の 1 - シクロヘキシル - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 , 4 - ジヒドロピロロ [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 4 , 4 (7 H) - ジオン (8.5 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、エチレンジアミン (20 μ L, 0.30 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 μ L, 0.020 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。析出した固体をろ取り、表題化合物を無色固体として得た (1.7 mg, 収率 39% (2 段階)) 。

【 1 7 7 0 】

合成例^b 1 3

1 - シクロヘキシル - 1 H - ピロロ [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (7 H) - オン

参考合成例^b 3 2 で得られた 1 - シクロヘキシル - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (7 H) - オン (9 mg, 0.02 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール (2 mL) とジクロロメタン (1 mL) に溶解し、エチレンジアミン (50 μ L, 0.75 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 μ L, 0.050 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 3 0 / 1 (v / v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (2.1 mg, 収率 35%) 。

【 1 7 7 1 】

合成例^b 1 4

r a c - 1 - [(3 R , 4 R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 , 7 - テトラヒドロピロロ [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン

参考合成例^b 4 1 で得られた r a c - 1 - [(3 R , 4 R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル] - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 , 2 , 4 , 7 - テトラヒドロピロロ [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピリド [4 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン (64.6 mg, 0.131 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢

10

20

30

40

50

酸 (1 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (4 ml)、メタノール (2 ml)、エチレンジアミン (200 μ l, 3.00 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 2 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下濃縮した後、水を加えて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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色無定形物として得た (28.2 mg, 収率 59%)。

【1772】

合成例^b 15

rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d][1, 3]オキサジン

rac-1-[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d][1, 3]オキサジン (28.2 mg, 0.0777 mmol) のエタノール溶液に 5%パラジウム-炭素 (30 mg) と濃塩酸 (2 滴) を加え、水素雰囲気下、50℃で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、表題化合物を得た (21.2 mg, 収率 100%)。

【1773】

合成例^b 16

rac-[(3R, 4R)-4-メチル-3-(ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d][1, 3]オキサジン-1(2H, 4H, 7H)-イル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル

rac-1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1, 2, 4, 7-テトラヒドロピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d][1, 3]オキサジン (21.2 mg, 0.0777 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、シアノ酢酸 (15 mg, 0.18 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (67 mg, 0.18 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (44.9 μ L, 0.264 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製 HiFlash カラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール = 20/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (3 mg, 収率 10%)。

【1774】

合成例^b 17

1-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2(7H)-オン

参考合成例^b 13 で得られた 1-シクロヘキシル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2(7H)-オン (46.6 mg, 0.116 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン (2 mL) とメタノール (1 mL)、エチレンジアミン (200 μ L, 3.00 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL, 1 mmol) を加え、1 日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、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、減圧下濃縮することで表題化合物を無色固体として得た (22.2 mg, 収率 70%)。

【1775】

合成例^b 18

1-シクロヘキシル-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2(7H)-オン

1-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4,

10

20

30

40

50

3-d] ピリミジン-2 (7H) -オン (18 mg, 0.066 mmol) のクロロホルム (2 ml) 溶液に二酸化マンガン (100 mg, 1.15 mmol) を加えて 50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製 HiFlash カラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (0.58 mg, 収率 3.2%)。

【1776】

合成例^b 19

1-シクロヘキシル-1, 4-ジヒドロ-7H-ピロロ [3', 2':5, 6] ピリド [3, 4-e] ピリミジン

参考合成例^b 14 で得られた 1-シクロヘキシル-1, 4-ジヒドロ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -ピロロ [3', 2':5, 6] ピリド [3, 4-e] ピリミジン (48.8 mg, 0.127 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、1 日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、ジクロロメタン (2 mL)、メタノール (1 mL)、エチレンジアミン (300 μL, 4.49 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL, 1 mmol) を加え、1 日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製 HiFlash カラムアミノタイプ: クロロホルム/メタノール = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た (11 mg, 収率 34%)。

【1777】

合成例^b 20

9-シクロヘキシル-3H-イミダゾ [4, 5-h] [1, 6] ナフチリジン-6 (9H) -オン

参考合成例^b 48 で得られた 9-シクロヘキシル-3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -3H-イミダゾ [4, 5-h] [1, 6] ナフチリジン-6 (9H) -オン (57.5 mg, 0.144 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン (4 mL)、メタノール (1 mL)、エチレンジアミン (200 μL, 3.00 mmol) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL, 1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 (v/v)) で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (23.0 mg, 収率 59%)。

【1778】

合成例^b 21 ~ 47

rac-1- [(3R, 4R) -1- (イソブチルスルホニル) -4-メチルピペリジン-3-イル] -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } -1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オンの代わりに、参考合成例^b 51、54、59 ~ 71、73 又は 75 ~ 85 で得られた化合物を用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 10 の反応を実施して、合成例^b 21 ~ 47 の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 13 ~ 表^b 15 に示す。

【1779】

10

20

30

40

【表 1 5 8】
(表^b 1 3)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
21	rac-1-[(3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-9-bromo-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	34%
22	rac-1-[(3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-9-chloro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	69%
23	rac-1-[(3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	60%
24	rac-1-[(3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-3-bromo-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	2.3% (two steps)
25	rac-2-[[[(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl]benzonitrile	colorless solid	44%
26	rac-3-[[[(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl]benzonitrile	colorless solid	52%
27	rac-(3R,4R)-ethyl 4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate	colorless solid	53%
28	rac-(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)-N-[2-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-1-carboxamide	colorless solid	75%
29	rac-(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-1-carboxamide	colorless solid	36%
30	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	37%
31	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	66%
32	rac-1-[(3R,4R)-1-[2-(4-fluorophenyl)acetyl]-4-methylpiperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	79%
33	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	57%

10

20

30

40

【表 1 5 9】
(表^b 1 4)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
34	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	70%
35	rac-(3R,4R)-benzyl 4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate	colorless oil	56%
36	rac-(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxamide	pale yellow solid	81%
37	rac-(3R,4R)-4-methyl-N-(3-methylisothiazol-5-yl)-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidine-1-carboxamide	pale yellow solid	90%
38	rac-1-[(3R,4R)-1-(cyclopentanecarbonyl)-4-methylpiperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	pale yellow solid	76%
39	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	pale yellow solid	42%
40	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	85%
41	rac-1-[(3R,4R)-4-methyl-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	57% (two steps)
42	rac-3-[[(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl]benzonitrile	pale yellow solid	88%
43	rac-2-[[(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl]benzonitrile	pale yellow solid	88%
44	rac-4-[[(3R,4R)-4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl]benzonitrile	yellow solid	41%
45	rac-(3R,4R)-tert-butyl 4-methyl-3-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate	colorless solid	53%

10

20

30

40

【表 160】
(表^b 15)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
46	rac-1-[(3R,4R)-1-(4-fluorophenethyl)-4-methylpiperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless oil	12% (two steps)
47	rac-1-[(3R,4R)-1-cyclopentyl-4-methylpiperidin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	55% (two steps)

10

【1782】

合成例^b 48

1- { 1- [4- (t e r t -ブチル) シクロヘキサンカルボニル] - 4-メチルピペリジン-3-イル} - 1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オン

rac-1- [(3R, 4R) - 1- (イソブチルスルホニル) - 4-メチルピペリジン-3-イル] - 7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オンの代わりに、参考合成例^b 86で得られた参考合成例^b 86a又は86bを用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 10の反応を実施して、表題化合物の2種類の異性体である合成例^b 48a (無色無定形物, 5.0 mg, 71%) 又は合成例^b 48b (無色無定形物, 4.1 mg, 56%) を得た。

20

【1783】

合成例^b 49～53

rac-1- [(3R, 4R) - 1- (イソブチルスルホニル) - 4-メチルピペリジン-3-イル] - 7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H-ピロロ [2, 3-h] [1, 6] ナフチリジン-4 (7H) -オンの代わりに、参考合成例^b 90、92～95で得られた化合物を用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 10の反応を実施して、合成例^b 49～53の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 16に示す。

30

【1784】

【表 1 6 1】
(表^b 1 6)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
49	1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	colorless solid	40%
50	4-{[4-(2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzonitrile	colorless solid	69%
51	1-{1-[[(5-chlorothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl]}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	colorless solid	59%
52	1-{1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	colorless solid	80%
53	1-cyclohexyl-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	colorless solid	21%

10

20

【1 7 8 5】

合成例^b 5 4 ~ 5 8

rac-1-[(3R,4R)-1-(イソブチルスルホニル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オンの代わりに、参考合成例^b 9 8 及び 1 0 0 ~ 1 0 3 で得られた化合物を用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 1 0 の反応を実施して、合成例^b 5 4 ~ 5 8 の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 1 7 に示す。

30

【1 7 8 6】

【表 1 6 2】
(表^b 1 7)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
54	1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	colorless solid	53%
55	1-{1-[(5-chlorothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	pale yellow solid	95%
56	1-{1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	98%
57	4-{[4-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzonitrile	yellow solid	69%
58	3-fluoro-4-{[4-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}benzonitrile	yellow solid	98%

10

20

【1 7 8 7】

合成例^b 5 9 ~ 6 7

rac-1-[(3R, 4R)-1-(イソブチルスルホニル)-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オンの代わりに、参考合成例^b 1 0 8 及び 1 1 0 ~ 1 1 6 及び 1 2 1 で得られた化合物を用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 1 0 の反応を実施して、合成例^b 5 9 ~ 6 7 の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 1 8 に示す。

【1 7 8 8】

【表 163】

(表^b 18)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
59	1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	colorless solid	99%
60	1-[1-(benzylsulfonyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	colorless solid	47%
61	1-[1-(pyridin-3-ylmethyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	colorless solid	43%
62	4-[[4-(2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl]benzonitrile	brown solid	72%
63	1-[1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl]-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	brown solid	77%
64	4-(2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxamide	brown solid	86%
65	1-[1-(3,3,3-trifluoropropanoyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	colorless solid	32%
66	1-[1-(thiazol-5-ylmethyl)piperidin-4-yl]-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	colorless solid	92%
67	rac-1-[(3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl]-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(7H)-one	brown solid	56%

10

20

30

【1789】

合成例^b 68

1-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2(7H)-オン

合成例^b 59で得られた1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2(7H)-オン(25.6 mg, 0.0708 mmol)と5%パラジウム-炭素(30 mg)のエタノール溶液に10重量%塩化水素-メタノール(2滴)を加え、水素雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(9 mg, 収率 46%)。

【1790】

合成例^b 69~85

rac-1-[(3R,4R)-1-(イソブチルスルホニル)-4-メチルピペリジ

40

50

ン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ
[2,3-h][1,6]ナフチリジン-4(7H)-オンの代わりに、参考合成例^b1
24及び128～144で得られた化合物を用いる以外は、実質的に同様に合成例^b10
の反応を実施して、合成例^b69～85の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形
態及び収率を表^b19及び表^b20に示す。

【1791】

【表 1 6 4】

(表^b 1 9)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
69	1-(trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexyl)-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	pale yellow solid	38%
70	1-(trans-4-methoxycyclohexyl)-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	brown solid	42%
71	1-(1-([5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
72	1-{1-[(5-nitrofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	Yellow oil	33%
73	ethyl 5-{[4-(4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}furan-2-carboxylate	yellow amorphous	quant
74	1-[1-(3,4-difluorobenzyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	Yellow oil	80%
75	1-[1-(3,4-dichlorobenzyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
76	1-(1-([6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
77	1-{1-[(2-chlorothiazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	Yellow oil	69%
78	1-{1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	96%
79	1-{1-[(5-nitrothiophen-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	brown solid	27%
80	1-{1-[(5-bromofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
81	1-{1-[(5-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
82	1-{1-[(4-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant

10

20

30

40

【1 7 9 2】

【表 165】

(表^b 20)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
83	1-{1-[(2-bromothiazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
84	1-{1-[(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	quant
85	1-{1-[(1H-indol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-4(7H)-one	yellow solid	38%

10

合成例^b 86

1 - { 1 - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 4 (7 H) - オン

参考合成例^b 99で得られた 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 4 (7 H) - オン (30 mg, 0.075 mmol) のジクロロメタン溶液に、4 - (クロロメチル) - 2 - メチルチアゾール塩酸塩 (13.3 mg, 0.0901 mmol) とトリエチルアミン (16 μ L, 0.11 mmol) を加え、40℃で 1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮した。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 = 9 / 1 (v / v)) で粗精製し、得られた粗精製物のジクロロメタン溶液 (2 mL) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣のジクロロメタン (2 mL) とメタノール (1 mL) 混合溶液に、エチレンジアミン (200 μ L) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、1 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、減圧下濃縮し、表題化合物を褐色油状物として得た (6.3 mg, 収率 22%) 。

20

30

【1793】

合成例^b 87

1 - [1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 4 (7 H) - オン

参考合成例^b 144で得られた 1 - [1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 4 (7 H) - オンのジクロロメタン溶液 (2 mL) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣のジクロロメタン (2 mL) とメタノール (1 mL) 混合溶液に、エチレンジアミン (200 μ L) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、1 日間攪拌した。析出してきた固体をろ取し、表題化合物を無色個体として得た (22.8 mg, 収率 73%) 。

40

【1794】

合成例^b 88 - 107

rac-1-[(3R,4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,2,4,7-テトラヒドロピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d][1,3]オキサジンの代わりに、参考合成例^b 145 - 157, 167, 169, 170, 173, 174, 177 又は 178で得た化合物を使用する以外は、実質的に同様に合成例^b 14の反応を実施して、合成例^b 88 - 107の化合物を合成した。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 21及び22に示す。

【1795】

50

【表 1 6 6】

(表^b 2 1)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
88	1-[1-(2-aminoethyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	brown solid	90%
89	1-{1-[(5-bromothiophen-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	77%
90	1-{1-[2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	26%
91	1-[1-(cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	24%
92	1-[1-(2-methylbutyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	4%
93	1-{1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	13%
94	2-[4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]acetonitrile	Colorless solid	3%
95	1-[1-(2, 2, 2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	38%
96	5-[4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]pentanenitrile	Colorless solid	88%
97	1-[1-(6, 6, 6-trifluorohexyl)piperidin-4-yl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	29%
98	4-[4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]butanenitrile	Colorless solid	4%

10

20

30

40

【1 7 9 6】

【表 1 6 7】

(表^b 2 2)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
99	1-{1-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	40%
100	3-[4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl]propanenitrile	Colorless solid	43%
101	1-[trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexyl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	74%
102	1-(trans-4-{[(2, 2, 2-trifluoroethyl)amino]methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	75%
103	3-[trans-4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]acrylonitrile	Colorless solid	53%
104	1-((1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	41%
105	1-((1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Brown oil	25%
106	1-((1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl)-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	Colorless solid	55%
107	1-((1R, 2s, 3S, 5s, 7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl)-1H-pyrrolo[2, 3-h][1, 6]naphthyridin-4(7H)-one	Colorless solid	69%

10

20

30

【1 7 9 7】

合成例^b 108

1-[1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4(3H, 7H)-ジオン

参考合成例^b 91で得た1-(ピペリジン-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[3', 2':5, 6]ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4(3H, 7H)-ジオン塩酸塩(30.0 mg, 0.0664 mmol)と4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(36.8 mg, 0.198 mmol)のアセトニトリル(1.5 mL)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(79.5 μL, 0.462 mmol)と混合し、60℃で15時間攪拌した。さらに、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(36.8 mg, 0.198 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(34.1 μL, 0.198 mmol)を加えて30.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで氷冷し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=3/97→12/88(v/v))で精製した。得られた粗精製物をジクロロメタン(1.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下にトルエンで共沸蒸留した。残渣をメタノール(2 mL)に溶解し、エチレンジアミン(75 μL, 1.12 mmol)と1 Mの水酸化ナトリウム水溶液(0.8 mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、1-ブタノールで4回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社製の高フラッシュカラムア

40

50

ミノ型：メタノール／クロロホルム＝0/1 → 9/91 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た(1.5 mg, 収率 6% (3段階))。

【1798】

合成例^b 109

4-({2-[4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

合成例^b 88で得た1-[1-(2-アミノエチル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン (20.0 mg, 0.0609 mmol)と4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (24.3 mg, 0.122 mmol)のメタノール(1 mL)及び酢酸 (100 μL) 混合溶液に、2-ピコリンボラン(13.0 mg, 0.122 mmol)を加えて室温で17時間攪拌した。反応混合物に1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性化し、クロロホルムと2-プロパノールの混合液により4回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール／クロロホルム＝0/1 → 1/0 (v/v)) で精製し、表題化合物を無色固体として得た(18.0 mg, 収率57%)

10

【1799】

合成例^b 110

1-(1-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノエチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに、シクロプロパンカルバルデヒドを用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 109の反応を実施し、表題化合物を無色固体として得た(5.5 mg, 収率 23%)。 .

20

【1800】

合成例^b 111

1-{1-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン

合成例^b 109で得た4-({2-[4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(16.9 mg, 0.0330 mmol)のジクロロメタン(1 mL)とメタノール(1 mL)の混合液に、トリフルオロ酢酸(100 μL, 1.31 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌し、さらに、トリフルオロ酢酸(400 μL, 5.23 mmol)を加え、室温で2.5時間、さらに、トリフルオロ酢酸(500 μL, 6.53 mmol)を加え、室温で4.5時間、さらに、トリフルオロ酢酸(2 mL, 26.1 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社製の高フラッシュカラムアミノ型：メタノール／酢酸エチル＝1/4 → 4/1 (v/v))で精製し、表題化合物を無色固体として得た(4.21 mg, 収率 30%)。

30

【1801】

合成例^b 112

1-{t r a n s -4-[(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル]シクロヘキシル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン

40

参考合成例^b 168で得たt r a n s -4-(2,4-ジオキソ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-yl)シクロヘキサカルバルデヒド (30.0 mg, 0.067 mmol)のメタノール(0.5 mL)と酢酸 (50 μL) 混合溶液に、(R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン(14.3 mg, 0.088 mmol)と2-ピコリンボラン(9.4 mg, 0.088 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、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、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル／メタノール＝10/1 (v/v))で精製し、無色の固体化合物を得た。得られた無色の固体をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.4 mL)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られる残渣にメタノール(0.7 mL), エチレンジアミン(30

50

μL) 及び1 M水酸化ナトリウム水溶液 (30 μL) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られる固体を水とメタノールで洗浄し、表題化合物を無色の固体として得た (20.0 mg, 収率 52% (3段階)).

【1802】

合成例^b 113-132

(R)-3-ヒドロキシ-ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、4,4-ジフルオロピペリジン、3,3'-イミノジプロピオニトリル、シクロプロピルメチルアミン、(R)-3-シアノピロリジン、3,3-ジメチルアゼチジン、2-メチルアミノエタノール、2-(フェニルメチル)アミノ-エタノール、1-トリフルオロメチル-1-シクロプロピルアミン、N-(2-アミノエチル)モルホリン、2-(アゼチジン-3-イル)アセトニトリル塩酸塩、2,2-ジメチルシクロプロピルアミン塩酸塩、1-アミノメチルシクロヘキサノール、アミノアセトニトリル塩酸塩、4-トリフルオロメチルピペリジン、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩、テトラヒドロフリルメチルアミン、2-メトキシエタンアミン又は参考合成例^b 179で得た3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(ピロリジン-3-イル)プロパン-2-オールを用いる以外は実質的に同様に合成例^b 112の反応を実施し、合成例^b 113-132の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 23及び24に示す。

【1803】

【表 1 6 8】

(表^b 2 3)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
113	1-{trans-4-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)methyl]cyclohexyl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	62% (3steps)
114	1-{trans-4-[(1, 1-dioxidothiomorpholino)methyl]cyclohexyl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	33% (3steps)
115	1-{trans-4-[(4, 4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]cyclohexyl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	68% (3steps)
116	3, 3'-([trans-4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl)methyl]azanediyldipropanenitrile	Colorless solid	63% (3steps)
117	1-(trans-4-{[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	45% (3steps)
118	(R)-1-{[trans-4-(2, 4-dioxo-2, 3, 4, 7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl]methyl}pyrrolidine-3-carbonitrile	Colorless solid	63% (3steps)
119	1-{trans-4-[(3, 3-dimethylazetidin-1-yl)methyl]cyclohexyl}-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Brown oil	47% (3steps)
120	1-(trans-4-{[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	52% (3steps)
121	1-(trans-4-{[benzyl(2-hydroxyethyl)amino]methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	56% (3steps)
122	1-[trans-4-({[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]amino}methyl)cyclohexyl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4 (3H, 7H)-dione	Colorless solid	43% (3steps)

10

20

30

40

【1 8 0 4】

【表 1 6 9】

(表^b 2 4)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
123	1-(trans-4-{{(2-morpholinoethyl)amino}methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	17% (3steps)
124	2-(1-{{trans-4-(2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl}methyl}azetidin-3-yl)acetonitrile	Colorless solid	5% (3steps)
125	1-(trans-4-{{(2,2-dimethylcyclopropyl)amino}methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	35% (3steps)
126	1-[trans-4-{{(1-hydroxycyclohexyl)methyl}amino}methyl]cyclohexyl]-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	23% (3steps)
127	2-({trans-4-(2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl)cyclohexyl}methyl}amino)acetonitrile	Colorless solid	46% (3steps)
128	1-(trans-4-{{4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl}methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	70% (3steps)
129	1-(trans-4-{{3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl}methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Brown oil	55% (3steps)
130	1-[trans-4-{{(tetrahydrofuran-2-yl)methyl}amino}methyl]cyclohexyl]-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	72% (3steps)
131	1-(trans-4-{{(2-methoxyethyl)amino}methyl}cyclohexyl)-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	19% (3steps)
132	1-[trans-4-{{[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)propyl]amino}methyl}cyclohexyl]-1H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4(3H,7H)-dione	Colorless solid	61% (3steps)

10

20

30

40

【1 8 0 5】

合成例^b 133

trans-4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド

合成例^b 101で得た1-[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン (35.0 mg, 0.111 mmol)のトル

50

エン (1 mL) とジメチルスルホキシド (0.25 mL) 混合溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (37.4 mg, 0.133 mmol) を加えて 50°C で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温で30分間攪拌した。沈殿した固体をろ取し、表題化合物を無色の固体として得た (26.7 mg, 収率 77%)。

【1806】

合成例^b 134

3-[t r a n s -4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]プロパンニトリル

参考合成例^b 170で得た3-[t r a n s -4-(2,4-ジオキソ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]アクリロニトリル (16.2 mg, 0.0347 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に5% パラジウム-炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。反応残渣をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られる残渣にメタノール (0.7 mL), エチレンジアミン (30 μL) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 μL) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られる固体を水とメタノールで洗浄し、表題化合物を無色の固体として得た (2.73 mg, 収率 25% (3段階))。

【1807】

合成例^b 135

2-シアノ-N-{[t r a n s -4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド

参考合成例^b 169で得た1-(4-{[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン (25.0 mg, 0.048 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、2-シアノ酢酸 (10 mg, 0.071 mmol), O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (27 mg, 0.071 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (16 μL, 0.095 mmol) を加えて室温で3日間攪拌した。反応混合物に 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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=19/1 (v/v)) で精製し、黄色の油状物を得た。得られた黄色油状物をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (150 μL) を加え、室温で1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にメタノール (1 mL), エチレンジアミン (50 μL) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 μL) を加え、室温で1日間攪拌した。沈殿した固体をろ取し、表題化合物を無色の固体として得た (2.70 mg, 収率 14% (3段階))。

【1808】

合成例^b 136

1-(t r a n s -4-{[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン

参考合成例^b 169で得た1-(4-{[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン (30 mg, 0.048 mol) のメタノール (1 mL) と酢酸 (100 μL) 混合溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (37%) (20 μL) と2-ピコリンボラン (15 mg, 0.14 mmol) を加えて、室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=19/1 (v/v)) で精製し、無色固体の化合物を得た。得られた無色固体をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (150 μL) を加えて室温で1日間攪拌した。反応混合物を減

圧下濃縮し、得られた残渣にメタノール(1 mL), エチレンジアミン(50 μ L) 及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(50 μ L) を加え、室温で1日間攪拌した。沈殿した固体をろ取し、表題化合物を無色固体として得た(24.95 mg, 定量的収率 (3段階)).

【1809】

合成例^b 137

2-(1-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-3(2H,4H,7H)-イル)アセトニトリル

参考合成例^b95で得た1-シクロヘキシル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(3H,7H)-ジオン(20 mg, 0.048 mmol)

のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、炭酸カリウム(10 mg, 0.072 mmol) と 2-クロロアセトニトリル(5.0 μ L, 0.072 mmol)を加え、80Cで1日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。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/ヘキサン=1/4 $\rightarrow$ 1/3(v/v))で精製し、黄色油状物の化合物を得た。得られた黄色油状物をジクロロメタン(1 mL)に溶解しトリフルオロ酢酸(150 μ L)を加えて室温で1日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にメタノール(1 mL), エチレンジアミン(50 μ L) 及び1 M 水酸化ナトリウム水溶液(50 μ L) を加え、室温で1日間攪拌した。沈殿した固体をろ取し、表題化合物を無色固体として得た(24.5 mg, 収率79% (3段階))。

10

【1810】

合成例^b 138-154

2-クロロアセトニトリルの代わりに、ヨードメタン,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, 2-ブromoエタノール, 3-ブromoプロパン-1-オール, 4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩, クロロ(メトキシ)メタン, 1-ブromo-4-フルオロブタン, 1-ブromo-2-メトキシエタン, 2-ブromoプロパニトリル, (クロロメチル)(メチル)スルファン, ブromoシクロペンタン, (ブromoメチル)シクロプロパン, 2-(ブromoメチル)テトラヒドロフラン, 3-(クロロメチル)-3-メチルオキセタン, 2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド, 2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩又は4-ブromoピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 137の反応を実施し、合成例^b 138-154の化合物を得た。合成した化合物の名称、形態及び収率を表^b 25、26に示す。

20

30

【1811】

【表 1 7 0】

(表^b 2 5)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
138	1-cyclohexyl-3-methyl-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	59% (3steps)
139	1-cyclohexyl-3-(2, 2, 2-trifluoroethyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	49% (3steps)
140	1-cyclohexyl-3-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	61% (3steps)
141	1-cyclohexyl-3-(3-hydroxypropyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	31% (3steps)
142	1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	68% (3steps)
143	1-cyclohexyl-3-(methoxymethyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	49% (3steps)
144	1-cyclohexyl-3-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	55% (3steps)
145	1-cyclohexyl-3-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	60% (3steps)
146	2-(1-cyclohexyl-2, 4-dioxo-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-3(2H, 4H, 7H)-yl)propanenitrile	Colorless solid	72% (3steps)
147	1-cyclohexyl-3-[(methylthio)methyl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	80% (3steps)

10

20

30

【1 8 1 2】

【表 1 7 1】

(表^b 2 6)

Ex	Compound Name	Morphology	Yield
148	1-cyclohexyl-3-cyclopentyl-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	55% (3steps)
149	1-cyclohexyl-3-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	99% (3steps)
150	1-cyclohexyl-3-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	83% (3steps)
151	1-cyclohexyl-3-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	56% (3steps)
152	2-(1-cyclohexyl-2, 4-dioxo-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidin-3(2H, 4H, 7H)-yl)-N, N-dimethylacetamide	Colorless solid	64% (3steps)
153	1-cyclohexyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	30% (3steps)
154	1-cyclohexyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[3', 2':5, 6]pyrido[4, 3-d]pyrimidine-2, 4(3H, 7H)-dione	Colorless solid	15% (3steps)

10

20

【1 8 1 3】

合成例^b 155

N-{[t r a n s -4-(2,4-ジオキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド

2-シアノ酢酸の代わりに、3,3,3-トリフルオロプロパン酸を用いる以外は、実質的に同様に合成例^b 135の反応を実施し、表題化合物を無色の固体として得た(1.95 mg, 収率8% (3段階))。

【1 8 1 4】

以下の表^b 2 7～表^b 4 4に参考合成例^b 及び合成例^b で得られた化合物の化学構造式を示す。又、以下の表^b 4 5～表^b 7 7に参考合成例^b 及び合成例^b で得られた化合物の物性値を示す。

【1 8 1 5】

30

40

【表 172】

(表^b 27)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

【1816】

【表 173】

(表^b 28)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

【表 174】

(表^b 29)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	

10

20

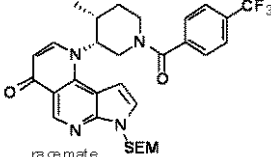
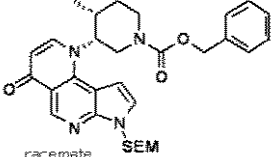
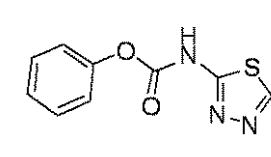
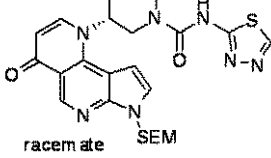
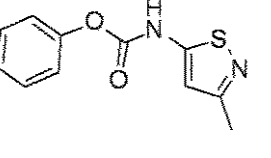
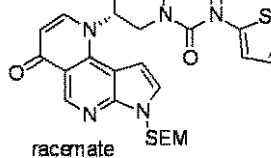
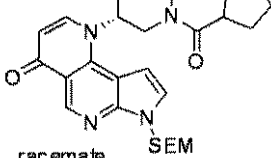
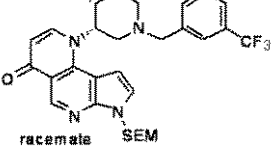
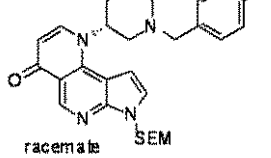
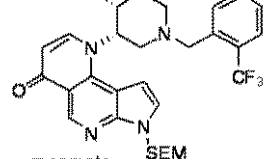
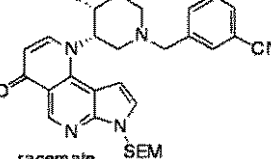
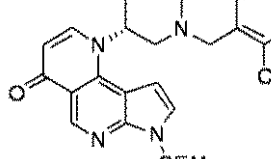
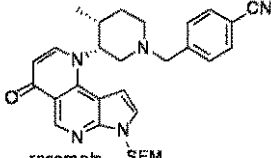
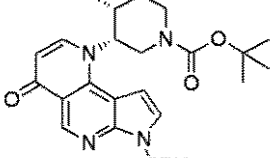
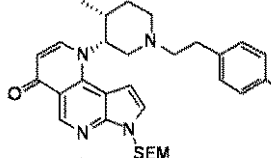
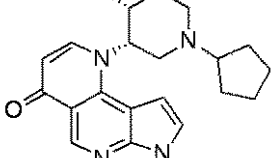
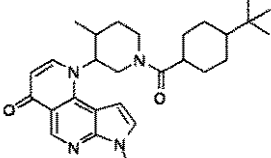
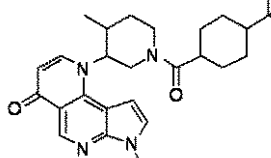
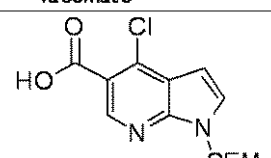
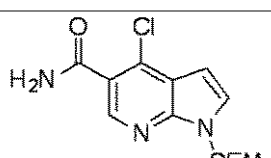
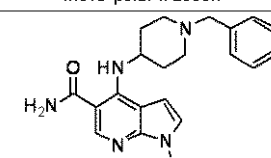
30

40

【1818】

【表 175】

(表^b 30)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
70	 racemate SEM	71	 racemate SEM	72	 racemate SEM
73	 racemate SEM	74	 racemate SEM	75	 racemate SEM
76	 racemate SEM	77	 racemate SEM	78	 racemate SEM
79	 racemate SEM	80	 racemate SEM	81	 racemate SEM
82	 racemate SEM	83	 racemate SEM	84	 racemate SEM
85	 racemate SEM	86a	 less polar fraction	86b	 more polar fraction
87	 racemate SEM	88	 racemate SEM	89	 racemate SEM

10

20

30

40

【1819】

【表 176】

(表^b 31)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
90		91		92	
93		94		95	
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	

【1820】

【表 177】

(表^b 32)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
111		112		113	
114		115		116	
117		118		119	
120		121		122	
123		124		125	
126		127		128	
129		130		131	

【1821】

【表 178】

(表^b 33)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
132		133		134	
135		136		137	
138		139		140	
141		142		143	
144					

10

20

30

【1822】

【表 179】

(表^b 34)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159 a	
159 b		160		161	
162		163		164	
165		166		167	
168		169		170	

【1823】

【表 180】

(表^b 35)

Rf	Structure	Rf	Structure	Rf	Structure
171		172		173	
174		175		176	
177		178		179	

10

20

【 1824】

【表 181】

(表^b 36)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
1		2		3	
4		5		6a	
6b		7		8	
9		10		11	
12		13		14	
15		16		17	
18		19		20	

10

20

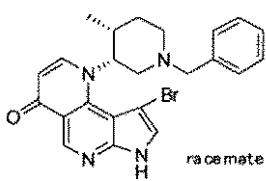
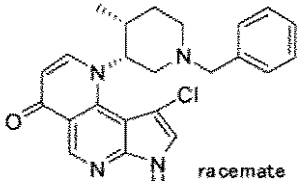
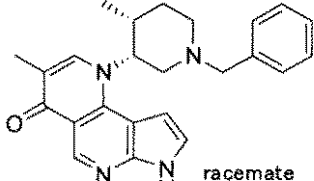
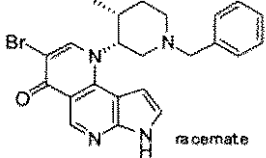
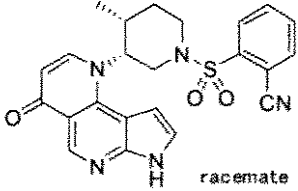
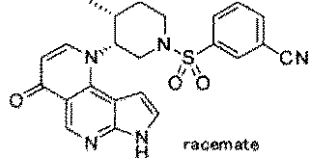
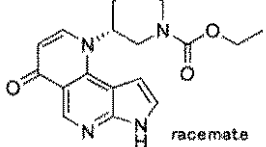
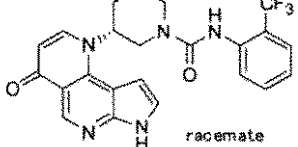
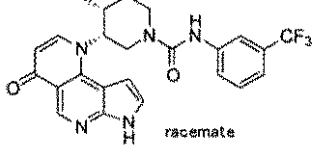
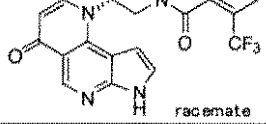
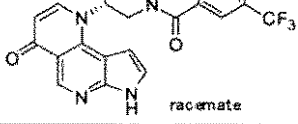
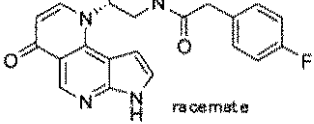
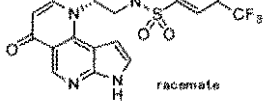
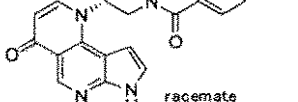
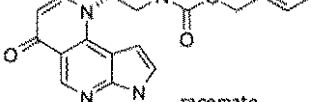
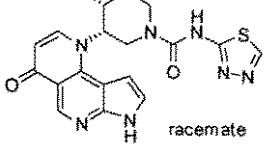
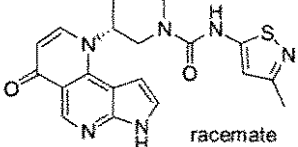
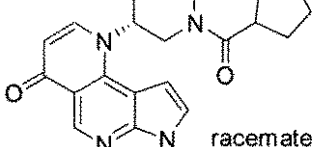
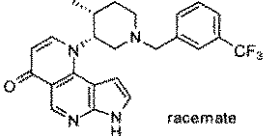
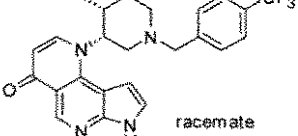
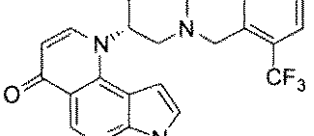
30

40

【1825】

【表 182】

(表^b 37)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
21	 racemate	22	 racemate	23	 racemate
24	 racemate	25	 racemate	26	 racemate
27	 racemate	28	 racemate	29	 racemate
30	 racemate	31	 racemate	32	 racemate
33	 racemate	34	 racemate	35	 racemate
36	 racemate	37	 racemate	38	 racemate
39	 racemate	40	 racemate	41	 racemate

【1826】

10

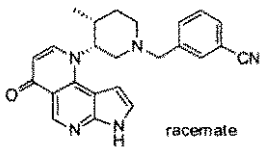
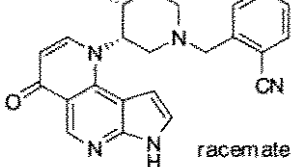
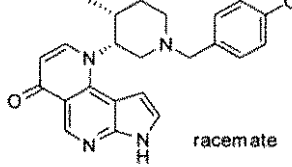
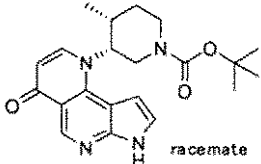
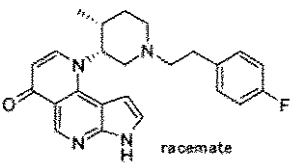
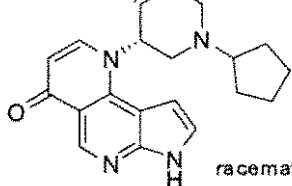
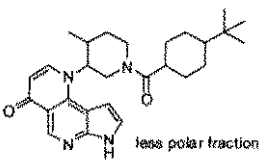
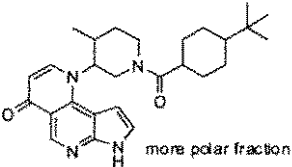
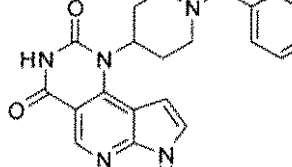
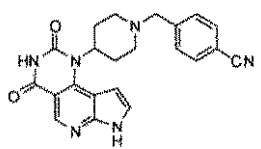
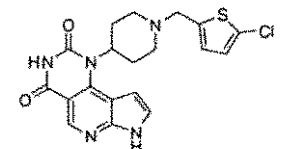
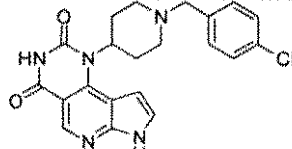
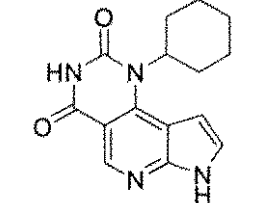
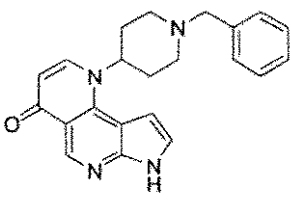
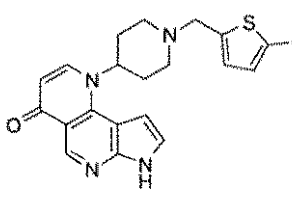
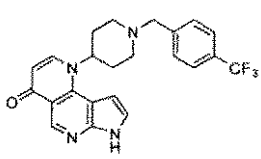
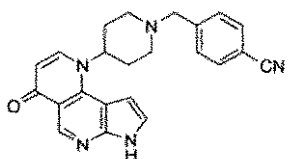
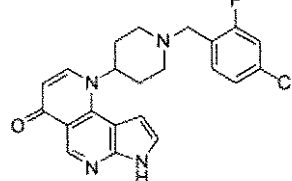
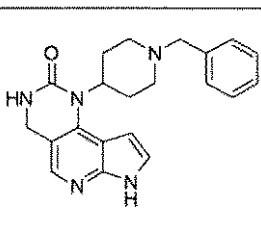
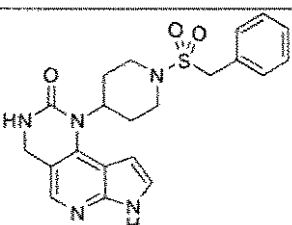
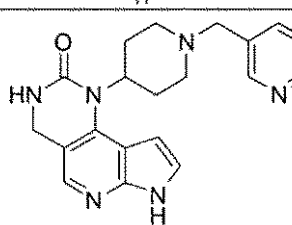
20

30

40

【表 183】

(表^b 38)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
42	 racemate	43	 racemate	44	 racemate
45	 racemate	46	 racemate	47	 racemate
48a	 less polar fraction	48b	 more polar fraction	49	
50		51		52	
53		54		55	
56		57		58	
59		60		61	

10

20

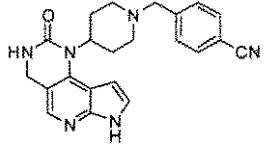
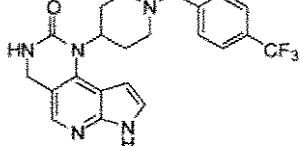
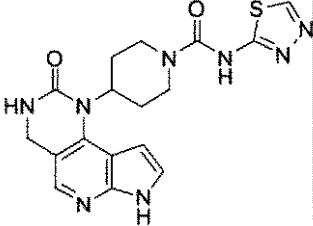
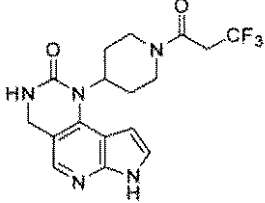
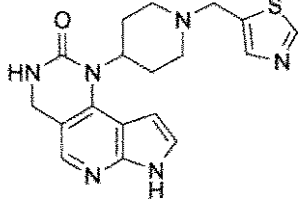
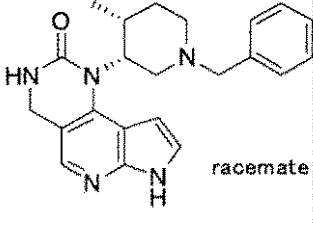
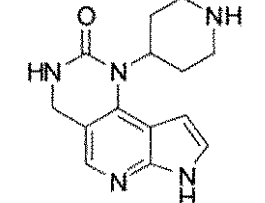
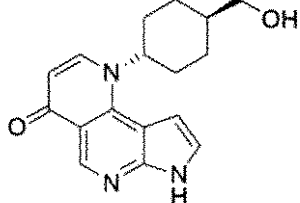
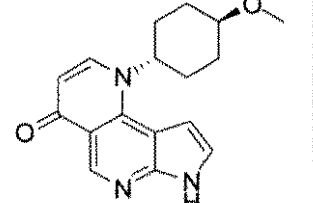
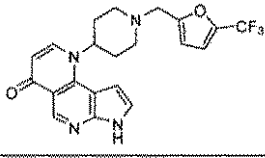
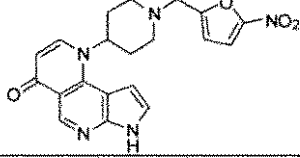
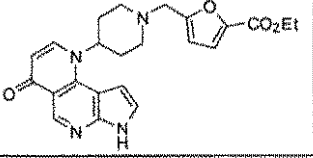
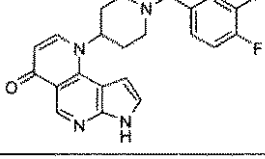
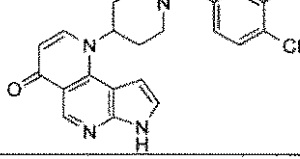
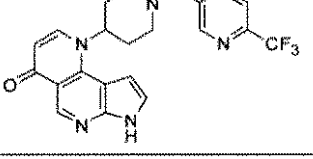
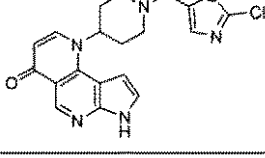
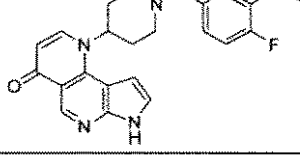
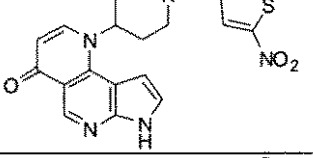
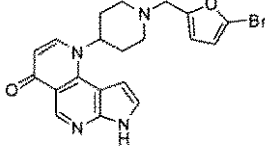
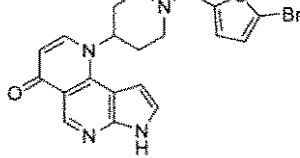
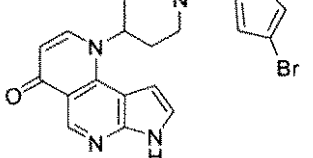
30

40

【1827】

【表 184】

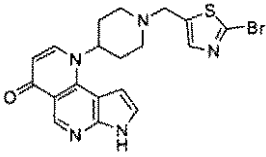
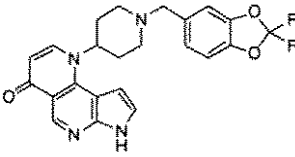
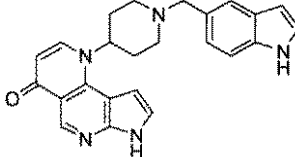
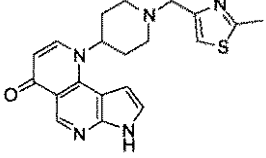
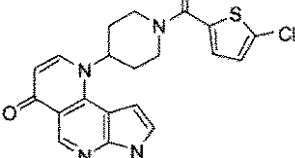
(表^b 39)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
62		63		64	
65		66		67	
68		69		70	
71		72		73	
74		75		76	
77		78		79	
80		81		82	

【1828】

【表 185】

(表^b 40)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
83		84		85	
86		87			

【1829】

【表 186】

(表^b 41)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	

【1830】

【表 187】

(表^b 42)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	

【1831】

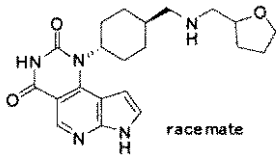
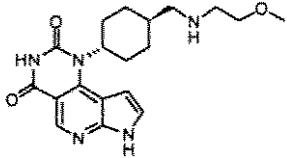
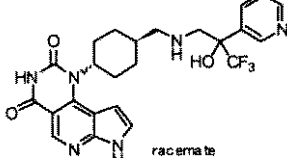
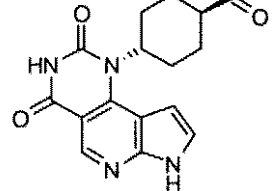
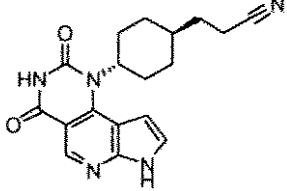
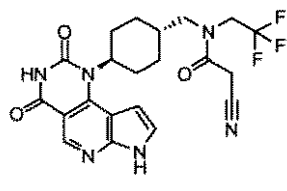
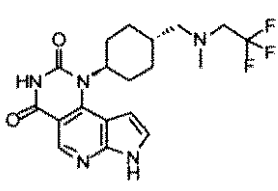
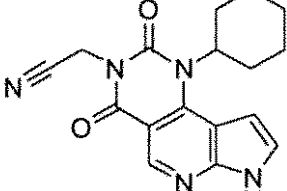
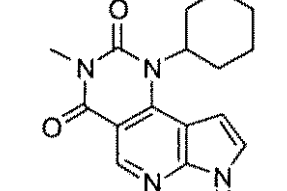
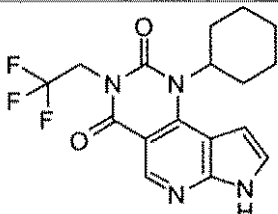
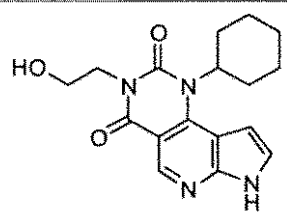
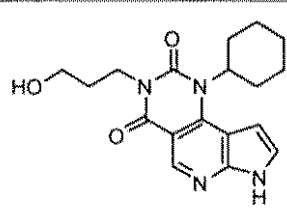
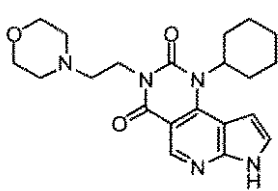
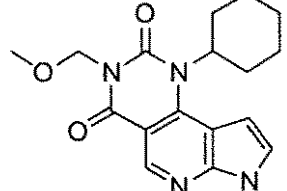
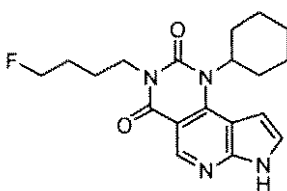
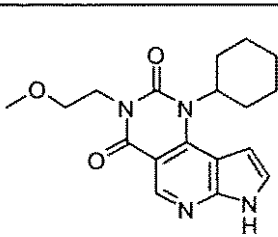
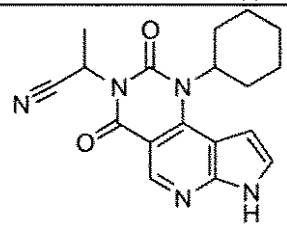
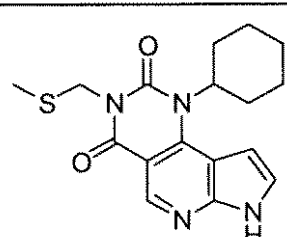
10

20

30

【表 188】

(表^b 43)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
130	 racemate	131		132	 racemate
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146	 racemate	147	

【1832】

10

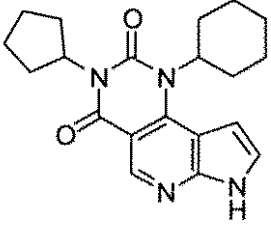
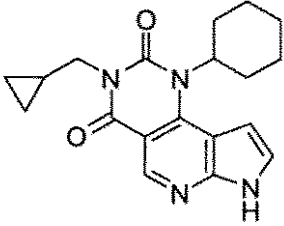
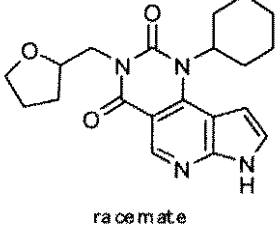
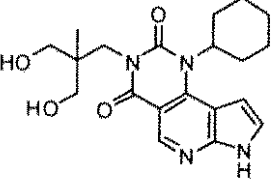
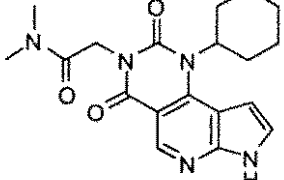
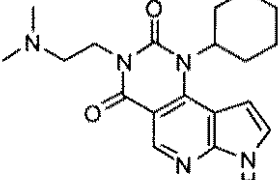
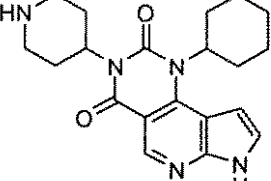
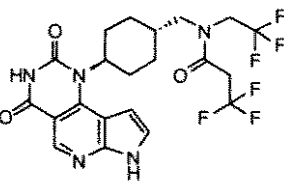
20

30

40

【表 189】

(表^b 44)

Ex	Structure	Ex	Structure	Ex	Structure
148		149		150	 racemate
151		152		153	
154		155			

10

20

【1833】

【表 190】

(表^b 45)

Rf	Data	
1	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 3.31 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 5.36 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 4.76 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 167 [M+H] ⁺	
2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.56-1.83 (m, 3H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.61-2.85 (m, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.4, 1H), 4.13-4.26 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.38 Hz, 3H), 12.4 (bs, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 263 [M+H] ⁺	10
3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (d, 3H), 1.41-1.53 (m, 3H), 1.90-2.18 (m, 2H), 2.65-2.89 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.47 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 205 [M+H] ⁺	
4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 6.55 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.64 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 135.0 [M+H] ⁺	20
5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 6.63 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 10.4 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.16 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 153, 155 [M+H] ⁺	
6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 18H), 1.84 (septet, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 6.65 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 6.91 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 309, 311 [M+H] ⁺	30
7	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 6.73 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (br t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 12.5 (bs, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.19 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 181, 183 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 179, 181 [M-H] ⁻	
8	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.29-1.56 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 3.94-4.06 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.62 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H), 11.0 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.02 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 244 [M+H] ⁺	40
9	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.91 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 1.25-1.75 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.90-4.05 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.58 (br d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 374 [M+H] ⁺	

【1834】

【表 191】

(表^b 46)

Rf	Data
11	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.90-1.00 (m, 2H), 1.10-1.80 (m, 6H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.43 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.86 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 388 [M+H] ⁺
12	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.37-1.54 (m, 6H), 1.74-1.92 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.83-4.04 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.74-6.94 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.02 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 375 [M+H] ⁺
13	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.92 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.23-1.50 (m, 3H), 1.57-1.84 (m, 2H), 1.84-2.02 (m, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.00-4.23 (m, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 401 [M+H] ⁺
14	LC/MS: condition 1, retention time = 3.46 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 385 [M+H] ⁺
15	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.06 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.48 (br s, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 5.4, 6.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 121 [M+H] ⁺
16	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.07 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.50 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 199, 201 [M+H] ⁺
17	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 6.40-6.50 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 197, 199 [M+H] ⁺
18	LC/MS: condition 1, retention time = 1.36 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 213, 215 [M+H] ⁺
19	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 361, 363, 365 [M+H] ⁺
20	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.30-1.70 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.42 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 424, 426 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 1 9 2】

(表^b 4 7)

Rf	Data
21	LC/MS: condition 1, retention time = 5.01 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 388 [M+H] ⁺
23	LC/MS: condition 1, retention time = 4.01 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 402 [M+H] ⁺
24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.06 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.50-1.95 (m, 6H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 3.56 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.85-5.00 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.64 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 398 [M+H] ⁺
25	LC/MS: condition 1, retention time = 5.46 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 387, 389 [M+H] ⁺
26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30-1.60 (m, 4H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.95-4.10 (m, 1H), 6.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 11.82 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 294 [M+H] ⁺
28	LC/MS: condition 1, retention time = 4.87 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 434 [M+H] ⁺
29	LC/MS: condition 1, retention time = 4.26 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 390 [M+1] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 388 [M-1] ⁻
30	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.05 (s, 9H), 0.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.35-1.45 (m, 5H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 3.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.90-4.05 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.55-5.70 (m, 2H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.02 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 389 [M+H] ⁺
31	LC/MS: condition 1, retention time = 4.97 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 417 [M+H] ⁺
32	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.06 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.50-2.00 (m, 6H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.56 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.70-4.85 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 399 [M+H] ⁺
33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.06 (s, 9H), 0.85-1.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (s, J = 3.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.87 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 325, 327 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 8 3 6】

【表 193】

(表^b 48)

Rf	Data
34	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.60-1.85 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.30-4.40 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H), 8.66 (s, 1H), 10.70 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H).
35	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.08 (s, 9H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.70-2.00 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 4H), 5.35-5.45 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.5, 15.0 Hz, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.54 (bs, 1H), 9.41 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 503 [M+H] ⁺
36	LC/MS: condition 1, retention time = 3.06 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 413 [M+H] ⁺
37	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.93 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.15-2.45 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.15-3.35 (m, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.55-3.75 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 5.35-5.45 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 533 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 577 [M+HCOO] ⁻
38	LC/MS: condition 1, retention time = 0.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 349 [M+H] ⁺
39	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.87-0.95 (m, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.59-1.80 (m, 2H), 1.87-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.85-2.89 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 4H), 4.28-4.39 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.0 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 479 [M+H] ⁺
40	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.43-1.96 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.78-2.93 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 4H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.77 (dd, <i>J</i> = 20.8, 12.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.95 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.87 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.04 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 481 [M+H] ⁺
41	LC/MS: condition 1, retention time = 2.91 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 363 [M+H-SEM] ⁺
42	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.30 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 198, 200 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 196, 198 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 1 9 4】

(表^b 4 9)

Rf	Data
43	LC/MS: condition 1, retention time = 0.54 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 214, 216 [M+H] ⁺
44	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.74 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 232, 234, 236 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 230, 232, 234 [M-H] ⁻
46	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.94 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.62 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 326, 328 [M+H] ⁺
47	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.03 (s, 9H), 0.93 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.22-1.78 (m, 6H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.87-5.03 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 389 [M+H] ⁺
48	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.95 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.58-2.24 (m, 9H), 3.65 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40-6.55 (m, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.66 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 399 [M+H] ⁺

10

20

【1 8 3 8】

【表 195】

(表^b 50)

Rf	Data
49	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.92 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.19 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 403, 405 [M+H] ⁺
50	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.72 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 4H), 4.60-4.80 (m, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 10.8, 16.2 Hz, 2H), 7.21-7.43 (m, 6H), 8.65 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.86 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 571, 573 [M+H] ⁺
51	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.08 (s, 9H), 0.20 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 13.8, 10.5 Hz, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 581, 583 [M+H] ⁺
52	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.91 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.52 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 5.00 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 359, 361 [M+H] ⁺
53	LC/MS: condition 1, retention time = 3.67 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 527, 529 [M+H] ⁺
54	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.10 (s, 9H), 0.27 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.41-1.56 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 5H), 5.35-5.42 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 9.34 (s, 1H), 9.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.60 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 537, 539 [M+H] ⁺
55	LC/MS: condition 1, retention time = 4.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 311, 313 [M+H] ⁺
56	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (quint, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.81 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 341, 343 [M+H] ⁺
57	LC/MS: condition 1, retention time = 5.21 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 339, 341 [M+H] ⁺
58	LC/MS: condition 1, retention time = 3.71 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 507 [M+H] ⁺

【1839】

【表 1 9 6】

(表^b 5 1)

Rf	Data
59	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.10 (s, 9H), 0.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.35-2.58 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 5.33-5.41 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 9.9, 15.0 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 8.51 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 517 [M+H] ⁺
60	LC/MS: condition 1, retention time = 4.24 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 581, 583 [M+H] ⁺
61	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 9.40 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.56 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 578 [M+H] ⁺
62	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.88-0.96 (m, 5H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.10-2.29 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 3.42-3.64 (m, 4H), 3.70-3.82 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 578 [M+H] ⁺
63	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.82-0.99 (m, 2H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.24-3.42 (m, 1H), 3.57 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.66-3.84 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.10-4.29 (m, 4H), 5.12-5.22 (m, 1H), 5.76-5.84 (m, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 485 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 529 [M+HCOO] ⁻
64	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.08 (s, 9H), 0.92 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 1H), 2.70-2.88 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.65-3.82 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 5.21-5.38 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.60 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 600 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 598 [M-H] ⁻

【表 197】

(表^b 52)

Rf	Data
65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.09 (s, 9H), 0.80-0.92 (m, 2H), 0.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.70-1.84 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 1H), 3.37-3.59 (m, 2H), 3.78-3.91 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 4.50-4.63 (m, 1H), 5.09-5.20 (m, 1H), 5.47 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.17-7.40 (m, 3H), 7.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.66 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 600 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 598 [M-H] ⁻
66	LC/MS: condition 3, retention time = 2.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 585 [M+H] ⁺
67	LC/MS: condition 3, retention time = 2.68 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 585 [M+H] ⁺
68	LC/MS: condition 3, retention time = 2.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 549 [M+H] ⁺
69	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.06 (s, 9H), 0.82-0.99 (m, 5H), 1.80-1.96 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 1H), 2.51-2.68 (m, 1H), 3.07-3.26 (m, 1H), 3.42-3.63 (m, 4H), 3.70-3.81 (m, 1H), 5.39-5.48 (m, 1H), 5.80 (dd, 10.5, 12.9 Hz, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.42 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.82 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 621 [M+H] ⁺
70	LC/MS: condition 1, retention time = 2.69 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 585 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 629 [M+HCOO] ⁻
71	LC/MS: condition 3, retention time = 2.72 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 547 [M+H] ⁺
72	LC/MS: condition 1, retention time = 2.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 222 [M+H] ⁺
73	LC/MS: condition 1, retention time = 3.86 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 540 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 538 [M-H] ⁻
74	LC/MS: condition 1, retention time = 3.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 235 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 233 [M-H] ⁻
75	LC/MS: condition 1, retention time = 3.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 553 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 551 [M-H] ⁻
76	LC/MS: condition 1, retention time = 4.34 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 509 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 553 [M+HCOO] ⁻
77	LC/MS: condition 1, retention time = 1.26 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 571 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 198】

(表^b 53)

Rf	Data
78	LC/MS: condition 1, retention time = 4.21 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 571 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 615 [M+HCOO] ⁻
79	LC/MS: condition 1, retention time = 4.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 571 [M+H] ⁺
80	LC/MS: condition 1, retention time = 3.89 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 528 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 572 [M+HCOO] ⁻
81	LC/MS: condition 1, retention time = 4.45 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 528 [M+H] ⁺
82	LC/MS: condition 1, retention time = 3.89 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 528 [M+H] ⁺
83	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.15 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 1H), 3.25-3.45 (m, 1H), 3.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.64-3.90 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 1H), 5.10-5.22 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 13.2 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.55 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 513 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 557 [M+HCOO] ⁻
84	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.04 (s, 9H), 0.87-1.08 (m, 5H), 1.71-2.10 (m, 2H), 2.40-3.30 (m, 8H), 3.58-3.72 (m, 2H), 5.40-5.54 (m, 1H), 5.80-5.94 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.99-7.15 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.14 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 535 [M+H] ⁺
85	LC/MS: condition 3, retention time = 1.89 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 481 [M+H] ⁺
86a	LC/MS: condition 3, retention time = 3.17 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 579 [M+H] ⁺
86b	LC/MS: condition 3, retention time = 3.09 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 579 [M+H] ⁺
87	LC/MS: condition 3, retention time = 2.66 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 327, 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 325, 327 [M-H] ⁻
88	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.06 (s, 9H), 0.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 326, 328 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1842】

【表 199】

(表^b 54)

Rf	Data
89	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.60-1.84 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.21-2.38 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.92-4.10 (m, 1H), 5.57 (s, 4H), 6.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 480 [M+H] ⁺
90	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.93 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 1H), 2.94-3.22 (m, 4H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.68-4.85 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 8.03 (s, 1H), 9.04 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.18 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 506 [M+H] ⁺
91	LC/MS: condition 3, retention time = 1.90 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 416 [M+H] ⁺
92	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.94 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 3.00-3.18 (m, 4H), 3.57 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.70-4.84 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 531 [M+H] ⁺
93	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.93-3.26 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.66-4.83 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.66-6.80 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.21 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 546, 548 [M+H] ⁺
94	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.93 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.95-3.16 (m, 4H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.40-7.68 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.43 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 574 [M+H] ⁺
95	LC/MS: condition 3, retention time = 2.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 415 [M+H] ⁺
96	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.88 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).
97	LC/MS: condition 1, retention time = 3.32 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 479 [M+H] ⁺
98	LC/MS: condition 1, retention time = 3.18 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 489 [M+H] ⁺
99	LC/MS: condition 1, retention time = 2.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 399 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1843】

【表 200】

(表^b 55)

Rf	Data
100	LC/MS: condition 1, retention time = 3.50 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 529, 531 [M+H] ⁺
101	LC/MS: condition 1, retention time = 3.50 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 557 [M+H] ⁺
102	LC/MS: condition 1, retention time = 3.26 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 514 [M+H] ⁺
103	LC/MS: condition 1, retention time = 2.98 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 532 [M+H] ⁺
104	LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 335 [M+H] ⁺
105	LC/MS: condition 1, retention time = 3.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 465 [M+H] ⁺
106	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.07 (s, 9H), 0.85-0.98 (m, 2H), 1.52-1.79 (m, 2H), 2.04-2.38 (m, 4H), 2.79-2.95 (m, 2H), 3.44-3.62 (m, 4H), 3.89-4.06 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.82 (s, 1H).
107	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : -0.03 (s, 9H), 0.92 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.70-1.91 (m, 2H), 2.12-2.51 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.54-3.78 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.02-4.19 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.53 (m, 5H), 7.84 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 466 [M+H] ⁺
108	LC/MS: condition 1, retention time = 3.24 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 492 [M+H] ⁺
109	LC/MS: condition 1, retention time = 2.96 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 402 [M+H] ⁺
110	LC/MS: condition 1, retention time = 4.45 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 556 [M+H] ⁺
111	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.81-1.06 (m, 2H), 1.55-2.05 (m, 3H), 2.05-2.29 (m, 1H), 2.93-3.20 (m, 4H), 3.46-3.70 (m, 4H), 4.11-4.28 (m, 1H), 4.29-4.49 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.47 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.41 (m, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.45-8.67 (m, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.92 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 493 [M+H] ⁺
112	LC/MS: condition 1, retention time = 3.26 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 517 [M+H] ⁺
113	LC/MS: condition 1, retention time = 3.48 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 560 [M+H] ⁺
114	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.03 (s, 9H), 0.87-1.05 (m, 2H), 1.50-1.89 (m, 4H), 2.02-2.28 (m, 2H), 2.92-3.25 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.30-3.72 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.87 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 529 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1844】

【表 2 0 1】

(表^b 5 6)

Rf	Data
115	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.80-1.03 (m, 2H), 1.53-1.77 (m, 4H), 1.93-2.13 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 2H), 3.55 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.90-4.07 (m, 1H), 4.31-4.53 (m, 2H), 4.82-4.98 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.35-6.48 (m, 1H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.17 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 512 [M+H] ⁺
116	LC/MS: condition 1, retention time = 2.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 499 [M+H] ⁺
117	LC/MS: condition 1, retention time = 0.52 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 349 [M+H] ⁺
118	LC/MS: condition 1, retention time = 3.57 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 479 [M+H] ⁺
119	LC/MS: condition 1, retention time = 2.91 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 481 [M+H] ⁺
120	LC/MS: condition 1, retention time = 3.42 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 480 [M+H] ⁺
121	LC/MS: condition 1, retention time = 3.36 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 506 [M+H] ⁺
122	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.19 (m, 4H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.74-1.96 (m, 4H), 2.55-2.68 (m, 1H), 3.45 (d, J = 6.3 Hz, 2H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.29 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 130 [M+H] ⁺
123	LC/MS: condition 3, retention time = 2.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 418 [M+H] ⁺
124	LC/MS: condition 3, retention time = 2.16 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 428 [M+H] ⁺
125	LC/MS: condition 1, retention time = 3.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 230 [M+H] ⁺
126	LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 130 [M+H] ⁺
127	LC/MS: condition 1, retention time = 4.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 418 [M+H] ⁺
128	LC/MS: condition 1, retention time = 4.08 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 428 [M+H] ⁺
129	LC/MS: condition 1, retention time = 3.58 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 547 [M+H] ⁺
130	LC/MS: condition 1, retention time = 3.52 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 524 [M+H] ⁺
131	LC/MS: condition 1, retention time = 3.38 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 551 [M+H] ⁺
132	LC/MS: condition 1, retention time = 3.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 525 [M+H] ⁺
133	LC/MS: condition 1, retention time = 3.56 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 557, 558, 559 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 8 4 5】

【表 2 0 2】

(表^b 5 7)

Rf	Data
134	LC/MS: condition 1, retention time = 3.46 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 558 [M+H] ⁺
135	LC/MS: condition 1, retention time = 3.44 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 530, 532 [M+H] ⁺
136	LC/MS: condition 1, retention time = 3.56 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 575 [M+H] ⁺
137	LC/MS: condition 1, retention time = 3.28 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 540 [M+H] ⁺
138	LC/MS: condition 1, retention time = 3.30 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 557, 559 [M+H] ⁺
139	LC/MS: condition 1, retention time = 3.56 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 573, 575 [M+H] ⁺
140	LC/MS: condition 1, retention time = 3.50 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 573, 575 [M+H] ⁺
141	LC/MS: condition 1, retention time = 3.44 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 574, 576 [M+H] ⁺
142	LC/MS: condition 1, retention time = 3.46 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 569 [M+H] ⁺
143	LC/MS: condition 1, retention time = 3.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺
144	LC/MS: condition 1, retention time = 4.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 543, 545 [M+H] ⁺

10

20

【 1 8 4 6 】

【表 203】

(表^b 58)

Rf	Data
145	LC/MS: condition 3, retention time = 2.21 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 559 [M+H] ⁺
146	LC/MS: condition 3, retention time = 2.32 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 590, 592 [M+H] ⁺
147	LC/MS: condition 3, retention time = 2.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 544 [M+H] ⁺
148	LC/MS: condition 3, retention time = 2.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 470 [M+H] ⁺
149	LC/MS: condition 3, retention time = 2.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 486 [M+H] ⁺
150	LC/MS: condition 3, retention time = 2.02 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 528 [M+H] ⁺
151	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.04 (s, 9H), 0.91-0.97 (m, 2H), 1.98 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.73-4.81 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.35 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 455 [M+H] ⁺
152	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.05 (s, 9H), 0.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.98-3.21 (m, 6H), 3.56 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.71 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 498 [M+H] ⁺
153	LC/MS: condition 3, retention time = 2.00 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 497 [M+H] ⁺
154	LC/MS: condition 3, retention time = 2.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 554 [M+H] ⁺
155	LC/MS: condition 3, retention time = 1.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 483 [M+H] ⁺
156	LC/MS: condition 3, retention time = 2.05 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 500 [M+H] ⁺
157	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: -0.04 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.01-3.17 (m, 4H), 3.56 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.72 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.97 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 469 [M+H] ⁺
158	LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 168 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1847】

【表 204】

(表^b 59)

Rf	Data
159a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.52-1.80 (m, 9H), 2.05-2.25 (m, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 4.90-5.15 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 302 [M+H] ⁺
159b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.41-1.53 (m, 3H), 1.53-1.91 (m, 7H), 2.01-2.25 (m, 3H), 3.73-3.86 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.28-7.43 (m, 5H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.63 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 302 [M+H] ⁺
160	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.20 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.72 (s, 1H), 1.92-1.96 (m, 5H), 2.83 (s, 1H), 4.26 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 168 [M+H] ⁺
161	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.27 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.41-1.63 (m, 6H), 1.76-2.02 (m, 5H), 2.75-2.80 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 168 [M+H] ⁺
162	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.48 (s, 9H), 4.70 (s, 4H).
163	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (s, 9H), 4.58-4.65 (m, 2H), 4.68-4.74 (m, 2H), 5.36-5.41 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.44 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 195 [M+H] ⁺
164	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44 (s, 9H), 2.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.79-2.94 (m, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 8.8, 8.3 Hz, 2H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.20 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 197 [M+H] ⁺
165	LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 97 [M+H] ⁺
166	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.95 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 5.63 (br s, 4H), 6.62 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.99 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 419 [M+H] ⁺
167	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.97 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 445 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 205】

(表^b 60)

Rf	Data
168	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.95 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.78 (br s, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.79 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.52 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 443 [M+H] ⁺
169	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.96 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.30 (br s, 1H), 1.67 (br s, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.78 (br s, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 526 [M+H] ⁺
170	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.06 (s, 9H), 0.92 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.72 (br s, 2H), 6.30-6.74 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.65 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 446 [M+H] ⁺
171	LC/MS: condition 3, retention time = 2.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 457 [M+H] ⁺
172	LC/MS: condition 3, retention time = 2.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 457 [M+H] ⁺
173	LC/MS: condition 3, retention time = 2.46 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 483 [M+H] ⁺
174	LC/MS: condition 3, retention time = 2.28 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 483 [M+H] ⁺
175	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.04 (s, 9H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.53-1.88 (m, 8H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.05-4.20 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 456 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 500 [M+HCOO] ⁻
176	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : -0.05 (s, 9H), 0.91 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.40-1.62 (m, 4H), 1.73-2.13 (m, 6H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 4.07 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 456 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> ; 500 [M+HCOO] ⁻

10

20

30

40

【表 2 0 6】

(表^b 6 1)

Rf	Data
177	LC/MS: condition 3, retention time = 2.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
178	LC/MS: condition 3, retention time = 2.15 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 466 [M+H] ⁺
179	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.78 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 207 [M+H] ⁺

10

【1 8 5 0】

【表 207】

(表^b 62)

Ex	Data
1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-2.00 (m, 10H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.13 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.82 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 272 [M+H] ⁺
2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10-1.90 (m, 8H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.43 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 258 [M+H] ⁺
3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50-2.00 (m, 6H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 4.90-5.05 (m, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.25 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.32 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 268 [M+H] ⁺
4	LC/MS: condition 1, retention time = 0.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 373 [M+H] ⁺
5	LC/MS: condition 1, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 283 [M+H] ⁺
6a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.87 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.60-2.00 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.51 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.77 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.86 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 409 [M+H] ⁺
6b	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.88 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.60-2.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 8.30-8.50 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.85 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 297 [M+H] ⁺
7	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.00-1.10 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.90-4.25 (m, 1H), 4.25-4.55 (m, 1H), 5.25-5.50 (m, 1H), 6.40-6.55 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.00-8.10 (m, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.92 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 350 [M+H] ⁺
8	LC/MS: condition 1, retention time = 3.09 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 365 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 363 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1851】

【表 208】

(表^b 63)

Ex	Data	
9	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.01-1.08 (m, 3H), 1.77-1.91 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.59-3.82 (m, 3H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 12.7 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 5.30-5.44 (m, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 9.21 (s, 1H). LC/MS: condition 2, retention time = 3.29 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 393 [M+] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 391 [M-] ⁻	10
10	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.02 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 1H), 5.40-5.55 (m, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.91 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.44 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 403 [M+] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 401 [M-] ⁻	20
11	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.31 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 5.50-5.60 (m, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 429 [M+] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 427 [M-] ⁻	20
12	LC/MS: condition 1, retention time = 3.51 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 304 [M+] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 302 [M-] ⁻	
13	LC/MS: condition 1, retention time = 2.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 269 [M+] ⁺	30
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.53-1.92 (m, 4H), 2.09-2.38 (m, 2H), 2.48-2.73 (m, 2H), 2.75-2.99 (m, 1H), 3.37-2.58 (m, 2H), 4.45-4.62 (m, 1H), 4.88-5.01 (m, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H).	
15	LC/MS: condition 1, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 273 [M+] ⁺	
16	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15-1.27 (m, 3H), 1.70-2.05 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 1H), 3.48-3.94 (m, 5H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.65-4.85 (m, 2H), 4.95-5.07 (m, 2H), 6.32-6.38 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 1H), 9.60-9.49 (m, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 340 [M+] ⁺	40
17	LC/MS: condition 1, retention time = 2.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 271 [M+] ⁺	
18	LC/MS: condition 1, retention time = 3.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 269 [M+] ⁺	
19	LC/MS: condition 1, retention time = 0.54 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 255 [M+] ⁺	

【表 2 0 9】

(表^b 6 4)

Ex	Data
20	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.20-2.10 (m, 10H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42-6.58 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.24 min LC/MS (ESI ⁺) <i>m/z</i> : 269 [M+1] ⁺ LC/MS (ESI ⁻) <i>m/z</i> : 267 [M-1] ⁻

10

【1 8 5 3】

【表 2 1 0】

(表^b 6 5)

Ex	Data
21	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.23 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.08-2.21 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 5.50-5.58 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.31 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 451, 453 [M+H] ⁺
22	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.31 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.60-1.85 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 6H), 9.39 (s, 1H), 9.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 11.9 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 3.09 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 407, 409 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 405, 407 [M-H] ⁻
23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 22.2, 9.6 Hz, 2H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 8.58 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.93 (br s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.00 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 387 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 385 [M-H] ⁻
24	LC/MS: condition 1, retention time = 2.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 451, 453 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 449, 451 [M-H] ⁻
25	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 0.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 2H), 5.45-5.60 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.73 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 448 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 446 [M-H] ⁻
26	LC/MS: condition 3, retention time = 1.78 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 448 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 446 [M-H] ⁻
27	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.70-1.86 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 1H), 2.68-2.84 (m, 1H), 3.28-3.50 (m, 1H), 3.68-3.88 (m, 1H), 3.88-4.02 (m, 1H), 4.05-4.38 (m, 3H), 5.15-5.25 (m, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.59 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 355 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【1 8 5 4】

【表 2 1 1】

(表^b 6 6)

Ex	Data
28	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.98 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 1H), 3.90-4.05 (m, 1H), 4.10-4.28 (m, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 5.38-5.50 (m, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.62 (m, 3H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.78 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 470 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 468 [M-H] ⁻
29	LC/MS: condition 3, retention time = 1.98 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 470 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 468 [M-H] ⁻
30	LC/MS: condition 3, retention time = 1.78 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 455 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 453 [M-H] ⁻
31	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.90 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.79-2.99 (m, 1H), 3.41-4.03 (m, 3H), 4.60-5.08 (m, 1H), 5.20-5.40 (m, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.42-7.86 (m, 6H), 9.46 (s, 1H), 12.14 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 455 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 453 [M-H] ⁻
32	LC/MS: condition 3, retention time = 1.66 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 419 [M+H] ⁺
33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.90 (s, 3H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.10-2.26 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 1H), 3.18-3.33 (m, 1H), 3.34-3.52 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 1H), 5.40-5.52 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.65-7.86 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 11.40 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.07 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 491 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 489 [M-H] ⁻
34	LC/MS: condition 3, retention time = 1.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 455 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 453 [M-H] ⁻
35	LC/MS: condition 3, retention time = 1.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 417 [M+H] ⁺
36	LC/MS: condition 1, retention time = 2.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 410 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 408 [M-H] ⁻
37	LC/MS: condition 1, retention time = 2.57 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 423 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 421 [M-H] ⁻
38	LC/MS: condition 1, retention time = 3.20 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 379 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 377 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【表 2 1 2】

(表^b 6 7)

Ex	Data
39	LC/MS: condition 1, retention time = 3.00 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 439 [M-H] ⁻
40	LC/MS: condition 1, retention time = 3.02 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 439 [M-H] ⁻
41	LC/MS: condition 1, retention time = 3.50 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 441 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 439 [M-H] ⁻
42	LC/MS: condition 1, retention time = 2.40 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 398 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 396 [M-H] ⁻
43	LC/MS: condition 1, retention time = 3.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 398 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 396 [M-H] ⁻
44	LC/MS: condition 1, retention time = 1.67 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 398 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 396 [M-H] ⁻
45	LC/MS: condition 3, retention time = 1.84 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 383 [M+H] ⁺
46	LC/MS: condition 3, retention time = 1.34 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 405 [M+H] ⁺
47	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33-2.08 (m, 10H), 2.40-2.79 (m, 4H), 2.86-3.12 (m, 2H), 5.38-5.49 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.33 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.06 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 351 [M+H] ⁺
48a	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.83 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.36-2.17 (m, 12H), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.38-3.90 (m, 2H), 4.55-4.85 (m, 1H), 5.10-5.30 (m, 1H), 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 2.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 449 [M+H] ⁺
48b	LC/MS: condition 3, retention time = 2.28 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 449 [M+H] ⁺
49	LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 376 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 374 [M-H] ⁻
50	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.79-1.90 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.62-4.87 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 401 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 399 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 8 5 6】

【表 2 1 3】

(表^b 6 8)

Ex	Data
51	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.77-1.93 (m, 2H), 2.08-2.30 (m, 2H), 2.66-2.89 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.36 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.43 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 416, 418 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 414, 416 [M-H] ⁻
52	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.78-1.90 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.61-4.79 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 444 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 442 [M-H] ⁻
53	LC/MS: condition 3, retention time = 1.79 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 285 [M+H] ⁺
54	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.05-2.48 (m, 6H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.91-5.10 (m, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.76-6.89 (m, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.1 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 359 [M+H] ⁺
55	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.98-2.22 (m, 4H), 2.30-2.68 (m, 2H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.83-5.02 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.94 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 399 [M+H] ⁺
56	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.12-2.32 (m, 4H), 2.39-2.57 (m, 2H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.09-5.25 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 5H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.65 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 427 [M+H] ⁺
57	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.98-2.43 (m, 6H), 2.95-3.09 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.86-5.01 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.50-7.68 (m, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 384 [M+H] ⁺
58	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.97-2.24 (m, 4H), 2.35-2.60 (m, 2H), 2.92-3.11 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.85-5.03 (m, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.64-7.79 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.45 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 402 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 2 1 4】

(表^b 6 9)

Ex	Data
59	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.74-1.90 (m, 2H), 1.98-2.19 (m, 2H), 2.70-3.15 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.98-4.14 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.4 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 362 [M+H] ⁺
60	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.80-1.98 (m, 2H), 2.68-3.00 (m, 4H), 3.63-3.60 (m, 2H), 4.11-4.31 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.29 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32-7.50 (m, 5H), 7.95 (s, 1H), 11.7 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.78 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 426 [M+H] ⁺
61	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.71-1.90 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.68-3.03 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.98-4.26 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.32-7.49 (m, 2H), 7.68-7.80 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.40-8.61 (m, 2H), 11.7 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 363 [M+H] ⁺
62	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.80-1.92 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.68-3.09 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.00-4.29 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 11.7 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 387 [M+H] ⁺
63	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.70-1.92 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.71-3.12 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.00-4.33 (m, 3H), 6.32 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (s, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 11.7 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.64 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 430 [M+H] ⁺
64	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.80-2.00 (m, 2H), 2.55-2.79 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.25-4.51 (m, 3H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.7 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 399 [M+H] ⁺
65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.95-2.13 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.48-3.62 (m, 2H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.80-4.98 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.33-6.51 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).
66	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.89-2.00 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 2H), 2.91-3.24 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.14-4.30 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.62 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.33 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 369 [M+H] ⁺
67	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 0.90-1.05 (m, 3H), 1.53-2.87 (m, 7H), 3.39-3.53 (m, 2H), 4.20-4.56 (m, 3H), 6.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.00-7.35 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

10

20

30

40

【表 2 1 5】

(表^b 7 0)

Ex	Data
68	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 2.11-2.22 (m, 2H), 2.92-3.18 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.42-4.65 (m, 1H), 6.44-6.49 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 272 [M+H] ⁺
69	LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 298 [M+H] ⁺
70	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40-2.10 (m, 4H), 2.15-2.60 (m, 4H), 3.22-3.62 (m, 4H), 4.88-5.21 (m, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.1 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 298 [M+H] ⁺
71	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.08-2.31 (m, 4H), 2.32-2.53 (m, 2H), 3.12-3.32 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.90-5.11 (m, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 11.6 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.89 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 417 [M+H] ⁺
72	LC/MS: condition 1, retention time = 0.55 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 394 [M+H] ⁺
73	LC/MS: condition 1, retention time = 0.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 421 [M+H] ⁺
74	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.02-2.49 (m, 6H), 3.06-3.26 (m, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 4.83-5.13 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 18.8, 3.3 Hz, 1H), 7.02-7.35 (m, 3H), 7.42-7.56 (m, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 12.8, 8.0 Hz, 1H), 11.3 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.40 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 395 [M+H] ⁺
75	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.95-2.42 (m, 6H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.86-5.04 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 3H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.42 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 427, 428, 429 [M+H] ⁺
76	LC/MS: condition 1, retention time = 0.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 428 [M+H] ⁺
77	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.79-2.60 (m, 6H), 3.15-3.38 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.92-5.17 (m, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.2 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 400, 402 [M+H] ⁺

【1 8 5 9】

【表 2 1 6】

(表^b 7 1)

78	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.98-2.70 (m, 6H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.84-5.03 (m, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.43-7.62 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 2.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 445 [M+H] ⁺
79	LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 410 [M+H] ⁺
80	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.09-2.56 (m, 6H), 3.13-3.36 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.90-5.11 (m, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.3 Hz, 2H), 6.40-6.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 427, 429 [M+H] ⁺
81	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.06-2.51 (m, 6H), 3.15-3.33 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.90-5.11 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.87 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 443, 445 [M+H] ⁺
82	LC/MS: condition 1, retention time = 0.84 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 443, 445 [M+H] ⁺
83	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.05-2.52 (m, 6H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.93-5.12 (m, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 0.50 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 443, 445 [M+H] ⁺
84	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.05-2.43 (m, 6H), 3.09-3.25 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.91-5.11 (m, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H). LC/MS: condition 1, retention time = 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 439 [M+H] ⁺
85	LC/MS: condition 1, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 398 [M+H] ⁺
86	LC/MS: condition 1, retention time = 0.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 380 [M+H] ⁺
87	LC/MS: condition 1, retention time = 3.32 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 413, 415 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 411, 413 [M-H] ⁻

10

20

30

40

【1 8 6 0】

【表 2 1 7】

(表^b 7 2)

88	LC/MS: condition 3, retention time = 0.37 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 327 [M-H] ⁻	
89	LC/MS: condition 3, retention time = 1.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 460, 462 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 458, 460 [M-H] ⁻	
90	LC/MS: condition 3, retention time = 1.33 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 414 [M+H] ⁺	10
91	LC/MS: condition 3, retention time = 0.75 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 340 [M+H] ⁺	
92	LC/MS: condition 3, retention time = 1.22 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 356 [M+H] ⁺	
93	LC/MS: condition 3, retention time = 1.03 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 398 [M+H] ⁺	
94	LC/MS: condition 3, retention time = 1.16 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 325 [M+H] ⁺	
95	LC/MS: condition 3, retention time = 1.51 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 368 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 366 [M-H] ⁻	20
96	LC/MS: condition 3, retention time = 0.61 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 367 [M+H] ⁺	
97	LC/MS: condition 3, retention time = 1.49 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 424 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 422 [M-H] ⁻	
98	LC/MS: condition 3, retention time = 0.48 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 353 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 351 [M-H] ⁻	
99	LC/MS: condition 3, retention time = 0.85 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 370 [M+H] ⁺	30
100	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.82 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.61-2.78 (m, 6H), 3.05 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 4.66 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.48 (br s, 1H), 12.36 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.43 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 339 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z: 337 [M-H] ⁻	
101	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.13 (m, 2H), 1.43 (br s, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.28 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 315 [M+H] ⁺	40
102	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.10 (m, 2H), 1.45 (br s, 1H), 1.93 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 3.23 (m, 6H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.20 min LC/MS(ESI ⁺) m/z: 396 [M+H] ⁺	

【表 2 1 8】

(表^b 7 3)

103	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.23-1.60 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.16 (br s, 1H), 2.60 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.64-5.77 (m, 1H), 6.56-6.92 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.70 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 336 [M+H] ⁺
104	LC/MS: condition 3, retention time = 1.45 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 353 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 351 [M-H] ⁻
105	LC/MS: condition 3, retention time = 1.27 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 353 [M+H] ⁺
106	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.43-1.84 (m, 7H), 2.00-2.23 (m, 4H), 2.63-2.77 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.06 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 336 [M+H] ⁺
107	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.40-1.54 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 5H), 2.03-2.18 (m, 4H), 2.63 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 12.26 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.24 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 336 [M+H] ⁺
108	LC/MS: condition 3, retention time = 0.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 399 [M+H] ⁺
109	LC/MS: condition 3, retention time = 2.16 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 512 [M+H] ⁺
110	LC/MS: condition 3, retention time = 0.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 383 [M+H] ⁺
111	LC/MS: condition 3, retention time = 0.47 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 412 [M+H] ⁺
112	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.07 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.96 (m, 5H), 2.27 (m, 3H), 2.40 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.50-2.57 (m, 3H), 2.68 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.44 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.81 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 384 [M+H] ⁺
113	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.04 (m, 2H), 1.27 (br s, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 4H), 2.22 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 4.11 (br s, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.18 (br s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.74 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 370 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 2 1 9】

(表^b 7 4)

114	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.04 (m, 2H), 1.51 (br s, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.30 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.86 (br s, 4H), 3.14 (br s, 4H), 4.61 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.17 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 432 [M+H] ⁺	
115	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.18 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.93 (m, 8H), 2.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (m, 6H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 11.39 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.19 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 418 [M+H] ⁺	10
116	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.09 (m, 2H), 1.53 (br s, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.01 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.33 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.62 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 420 [M+H] ⁺	20
117	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.09 (m, 2H), 0.39 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 1.45 (br s, 1H), 1.92 (m, 4H), 2.40 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 368 [M+H] ⁺	
118	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.09 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.93 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 7H), 4.64 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.31 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.97 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 393 [M+H] ⁺	30
119	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.04 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.28 (br s, 1H), 1.89 (m, 4H), 2.24 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.23 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 382 [M+H] ⁺	
120	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.05 (m, 2H), 1.51 (br s, 1H), 1.92 (m, 4H), 2.18 (m, 5H), 2.39 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 12.0, 5.4 Hz, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 0.75 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> ; 372 [M+H] ⁺	40

【1 8 6 3】

【表 2 2 0】

(表^b 7 5)

121	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.99 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.00 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.30 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.57 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.41 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.14 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 448 [M+H] ⁺	10
122	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.85 (s, 2H), 0.92 (s, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.28 (br s, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.45 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.88 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 422 [M+H] ⁺	
123	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.09 (m, 2H), 1.46 (br s, 1H), 1.92 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 9H), 2.60 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.40 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 427 [M+H] ⁺	20
124	LC/MS: condition 3, retention time = 1.05 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 393 [M+H] ⁺	
125	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.04 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 0.35 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.46 (br s, 1H), 1.82 (dd, <i>J</i> = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.93 (m, 5H), 2.41 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.37 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 382 [M+H] ⁺	30
126	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.05-1.27 (m, 3H), 1.36-1.58 (m, 6H), 1.94 (m, 4H), 2.41 (s, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (m, 6H), 3.93 (br s, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.35 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 426 [M+H] ⁺	
127	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.16 (m, 2H), 1.48 (br s, 1H), 1.92 (m, 4H), 2.55 (m, 5H), 3.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.34 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.02 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 353 [M+H] ⁺	40
128	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.07 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 2H), 1.95 (m, 6H), 2.15 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.36 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 450 [M+H] ⁺	

【表 2 2 1】

(表^b 7 6)

129	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.10 (m, 2H), 1.34 (br s, 1H), 1.89 (m, 4H), 2.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.20 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 438 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 436 [M-H] ⁻	10
130	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.09 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.59 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.72 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.21 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 398 [M+H] ⁺	
131	LC/MS: condition 3, retention time = 1.10 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 372 [M+H] ⁺	20
132	LC/MS: condition 3, retention time = 1.25 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 503 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 501 [M-H] ⁻	
133	LC/MS: condition 3, retention time = 1.39 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 313 [M+H] ⁺	
134	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.19 (m, 2H), 1.42 (br s, 1H), 1.56 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H). LC/MS: condition 3, retention time = 1.66 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 338 [M+H] ⁺	30
135	LC/MS: condition 3, retention time = 1.80 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 463 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 461 [M-H] ⁻	
136	LC/MS: condition 3, retention time = 1.85 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 410 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 408 [M-H] ⁻	
137	LC/MS: condition 3, retention time = 2.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 324 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 322 [M-H] ⁻	
138	LC/MS: condition 3, retention time = 2.13 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 299 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 297 [M-H] ⁻	40
139	LC/MS: condition 3, retention time = 2.49 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 367 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 365 [M-H] ⁻	
140	LC/MS: condition 3, retention time = 1.86 min LC/MS(ESI ⁺) <i>m/z</i> : 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) <i>m/z</i> : 327 [M-H] ⁻	

【表 2 2 2】

(表^b 7 7)

141	LC/MS: condition 3, retention time = 1.93 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 343 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 341 [M-H] ⁻	
142	LC/MS: condition 3, retention time = 1.61 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 398 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 396 [M-H] ⁻	
143	LC/MS: condition 3, retention time = 2.13 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 329 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 327 [M-H] ⁻	10
144	LC/MS: condition 3, retention time = 2.45 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 359 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 357 [M-H] ⁻	
145	LC/MS: condition 3, retention time = 2.19 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 343 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 341 [M-H] ⁻	
146	LC/MS: condition 3, retention time = 2.26 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 338 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 336 [M-H] ⁻	20
147	LC/MS: condition 3, retention time = 2.41 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 345 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 343 [M-H] ⁻	
148	LC/MS: condition 3, retention time = 2.83 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 353 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 351 [M-H] ⁻	
149	LC/MS: condition 3, retention time = 2.58 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 339 [M+H] ⁺	
150	LC/MS: condition 3, retention time = 2.31 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 369 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 367 [M-H] ⁻	30
151	LC/MS: condition 3, retention time = 1.95 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 387 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 385 [M-H] ⁻	
152	LC/MS: condition 3, retention time = 1.94 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 370 [M+H] ⁺	
153	LC/MS: condition 3, retention time = 1.62 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 356 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 354 [M-H] ⁻	
154	LC/MS: condition 3, retention time = 1.64 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 368 [M+H] ⁺	
155	LC/MS: condition 3, retention time = 2.07 min LC/MS(ESI ⁺) m/z; 506 [M+H] ⁺ LC/MS(ESI ⁻) m/z; 504 [M-H] ⁻	40

【1 8 6 6】

薬理学的解析

以下に、本発明の3環性ピリジン化合物の薬理学的解析について記載する。

【1 8 6 7】

評価例^b 1. 酵素アッセイ

JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2はカルナバイオサイエンス社から購入した。基質はLANCE Ultra ULight-JAK1 Peptide (パーキン

10

20

30

40

50

エルマー社製)を使用した。黒色384ウェルプレートに、アッセイバッファー(50 mM HEPES pH7.5、1 mM EGTA、1 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.01% Tween20)で希釈した化合物希釈液と酵素希釈液を分注し5分間プレインキュベーション(前培養)後、基質希釈液、次いでATP(アデノシン三リン酸)を終濃度100 μMとなるように添加して室温で2時間インキュベーションした。終濃度10 mMのEDTA(エチレンジアミン四酢酸)を含む反応停止液を添加後、LANC E Eu-W1024 Anti-phosphotyrosine (PT66)(パーキンエルマー社製)希釈液を添加し1時間インキュベーションした。ARVO-HTSにより蛍光を測定し、化合物濃度の対数値と阻害活性をプロットすることでIC₅₀値を得た。表^b78~表^b81に、合成例化合物のJAK3、JAK1、JAK2及びTyk2酵素アッセイの結果を示す。なお表中の「*」は、IC₅₀>1 μMを表す。

10

(表^b78)

合成例 ^b 番号	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
	JAK3	JAK1
1	2.0	0.38
2	1.2	0.33
3	0.22	0.017
4	0.065	0.030
6a	0.031	0.027
6b	0.25	0.19
7	0.0032	0.0017
8	0.041	0.026
9	0.010	0.0040
10	0.034	0.0081
11	0.034	0.012
12	1.3	0.13
13	1.3	0.042
16	0.11	0.038
17	0.69	0.027
18	1.2	0.045
19	2.2	0.29
20	0.51	0.28

20

30

(表^b79)

合成例 ^b 番号	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
	JAK2	TYK2
1	2.2	4.1
2	1.9	3.1
3	0.15	0.13
4	0.10	*
6a	0.046	0.63
6b	0.38	3.9
7	0.0040	0.060
8	0.075	1.5
9	0.0094	0.15

40

50

1 0	0 . 0 3 9	1 . 6
1 1	0 . 0 3 3	0 . 4 4
1 2	0 . 4 6	*
1 3	0 . 5 6	*
1 6	0 . 0 8 8	0 . 5 7
1 7	0 . 0 2 0	0 . 0 9 3
1 8	0 . 1 2	0 . 2 5
1 9	1 . 3	1 . 5
2 0	1 . 6	0 . 7 6

10

(表^b 8 0)

合成例 ^b 番号	I C ₅₀ (μ M) J A K 1	I C ₅₀ (μ M) J A K 2	I C ₅₀ (μ M) J A K 3	I C ₅₀ (μ M) T Y K 2
2 1	0 . 5 6	1 . 3	0 . 8 2	*
2 2	0 . 3 3	0 . 2 8	0 . 3 7	*
2 3	0 . 0 3 5	0 . 2 2	0 . 1 0	*
2 4	0 . 0 2 5	0 . 7 4	0 . 5 6	*
2 5	0 . 0 5 5	0 . 2 3	0 . 0 7 0	0 . 7 0
2 6	0 . 0 0 6 6	0 . 0 4 8	0 . 1 0	0 . 4 1
2 7	0 . 0 1 8	0 . 0 4 0	0 . 0 4 2	0 . 4 3
2 8	0 . 3 1	2 . 0	2 . 3	7 . 9
2 9	0 . 0 1 5	0 . 1 9	0 . 2 0	0 . 4 1
3 0	0 . 1 8	*	*	*
3 1	0 . 2 4	*	*	*
3 2	0 . 0 8 1	0 . 7 7	0 . 5 5	*
3 3	0 . 0 0 9 8	0 . 1 2	0 . 0 9 6	0 . 4 0
3 4	0 . 1 6	0 . 8 6	*	*
3 5	0 . 0 1 8	0 . 0 8 9	0 . 1 1	0 . 9 9
3 6	0 . 0 0 0 5 8	0 . 0 0 3 2	0 . 0 0 3 8	0 . 0 5 1
3 7	0 . 0 0 1 5	0 . 0 0 6 1	0 . 0 0 2 8	0 . 0 6 2
3 8	0 . 0 0 4 6	0 . 0 2 8	0 . 0 3 1	0 . 2 7
3 9	0 . 0 4 8	0 . 1 5	0 . 1 8	*
4 0	0 . 0 8 8	0 . 5 0	0 . 2 6	*
4 1	0 . 2 0	0 . 2 9	0 . 3 2	*
4 2	0 . 0 1 6	0 . 1 5	0 . 0 9 3	*
4 3	0 . 0 3 0	0 . 1 6	0 . 1 5	0 . 5 1
4 4	0 . 0 1 4	0 . 1 5	0 . 0 5 7	0 . 8 4
4 5	0 . 0 1 2	0 . 0 3 8	0 . 0 4 0	0 . 4 4
4 6	0 . 0 3 3	0 . 2 1	0 . 0 4 6	*
4 7	0 . 1 1	0 . 2 3	0 . 1 1	*
4 8 a	0 . 1 4	1 . 0	*	*
4 8 b	0 . 0 9 4	0 . 4 6	0 . 3 6	*
4 9	0 . 0 0 7 9	0 . 1 0	*	*
5 0	0 . 0 0 8 7	*	*	*
5 1	0 . 0 0 5 0	0 . 3 6	*	*

20

30

40

50

5 2	0 . 0 2 1	*	*	*	
5 3	0 . 0 0 7 4	0 . 0 4 8	0 . 0 4 7	0 . 0 4 0	
5 4	0 . 0 0 3 0	0 . 0 3 2	0 . 4 7	0 . 3 2	
5 5	0 . 0 0 1 2	0 . 0 2 0	0 . 2 1	0 . 2 2	
5 6	0 . 0 1 9	0 . 2 4	*	*	
5 7	0 . 0 1 3	0 . 2 5	*	0 . 8 6	
5 8	0 . 0 3 7	0 . 5 7	*	*	
5 9	0 . 0 4 2	0 . 1 6	2 . 1	4 . 3	
6 0	0 . 3 5	0 . 4 8	*	*	
6 1	0 . 0 7 7	0 . 2 2	5 . 4	3 . 6	10
6 2	0 . 0 5 4	0 . 3 6	*	*	
6 3	0 . 1 2	*	*	*	
6 4	0 . 0 1 2	0 . 0 2 0	0 . 2 2	0 . 1 7	
6 5	0 . 1 9	0 . 1 1	9 . 5	2 . 9	
6 6	0 . 0 8 0	0 . 1 4	*	0 . 9 9	
6 8	0 . 5 0	2 . 4	9 . 1	*	
6 9	0 . 0 3 6	0 . 4 6	*	0 . 3 0	
7 0	0 . 1 6	*	*	*	
7 1	0 . 0 0 1 9	0 . 0 3 6	0 . 4 6	0 . 3 8	
7 2	0 . 0 0 9 8	0 . 3 3	*	0 . 8 8	20
7 3	0 . 0 5 3	*	*	*	
7 4	0 . 0 0 5 0	0 . 0 6 9	0 . 8 6	0 . 8 4	
7 5	0 . 0 0 8 9	0 . 0 6 2	*	*	
7 6	0 . 0 2 8	0 . 4 5	*	*	
7 7	0 . 0 0 7 9	0 . 0 7 7	1 . 0	*	
7 8	0 . 0 0 3 9	0 . 0 6 6	*	*	
7 9	0 . 0 0 0 4 0	0 . 0 0 6 3	0 . 0 9 4	0 . 1 2	
8 0	0 . 0 0 1 6	0 . 0 2 0	0 . 3 4	0 . 2 4	
8 1	0 . 0 0 0 0 8 4	0 . 0 0 1 6	0 . 0 3 1	0 . 0 3 4	
8 2	0 . 0 0 2 1	0 . 0 2 1	0 . 3 2	0 . 3 2	30
8 3	0 . 0 0 5 2	0 . 0 4 3	0 . 6 2	0 . 8 1	
8 4	0 . 0 0 0 7 5	0 . 0 1 7	0 . 1 3	0 . 3 3	
8 5	0 . 0 7 5	0 . 6 8	*	*	
8 6	0 . 0 4 3	*	*	*	
8 7	0 . 0 2 5	0 . 3 8	*	*	

(表^b 8 1)

合成例 ^b 番号	I C ₅₀ (μM) J A K 1	I C ₅₀ (μM) J A K 2	I C ₅₀ (μM) J A K 3	I C ₅₀ (μM) T Y K 2	
8 8	0 . 0 8 2	*	*	*	
8 9	0 . 0 1 1	*	*	*	
9 0	0 . 2 2	*	*	*	
9 1	0 . 0 8 3	*	*	*	
9 2	0 . 0 9 7	*	*	*	
9 3	0 . 3 7	*	*	*	
9 4	0 . 0 3 4	*	*	0 . 9 3	
9 5	0 . 0 1 7	0 . 3 4	*	*	
9 6	0 . 0 1 9	*	*	*	50

9 7	0. 2 3	*	*	*	
9 8	0. 0 2 1	0. 6 7	*	*	
9 9	0. 0 6 9	*	*	*	
1 0 0	0. 0 0 6 6	0. 0 4 6	*	0. 4 5	
1 0 1	0. 0 1 5	0. 4 0	*	0. 4 6	
1 0 2	0. 0 0 2 8	0. 0 8 0	0. 3 2	0. 0 9 1	
1 0 3	0. 0 0 4 3	0. 0 8 3	*	0. 1 2	
1 0 4	0. 0 3 4	0. 0 4 6	0. 3 8	0. 3 8	
1 0 5	3. 2	*	*	*	
1 0 6	0. 0 4 7	0. 2 5	0. 6 1	0. 3 8	10
1 0 7	0. 3 1	0. 6 0	0. 4 1	*	
1 0 8	0. 3 7	*	*	*	
1 0 9	0. 9 2	*	*	*	
1 1 0	0. 4 2	*	*	*	
1 1 1	0. 4 4	*	*	*	
1 1 2	0. 0 0 2 6	0. 2 5	*	0. 0 3 2	
1 1 3	0. 0 0 3 3	0. 2 2	*	0. 1 9	
1 1 4	0. 0 1 0	0. 2 3	0. 5 2	0. 2 5	
1 1 5	0. 0 3 0	*	*	*	
1 1 6	0. 0 0 1 2	0. 0 1 2	0. 0 3 6	0. 0 3 9	20
1 1 7	0. 0 3 0	0. 8 5	*	0. 8 0	
1 1 8	0. 0 2 7	0. 3 4	*	*	
1 1 9	0. 0 3 9	*	*	*	
1 2 0	0. 0 2 9	0. 7 3	*	*	
1 2 1	0. 0 0 7 4	0. 2 1	*	*	
1 2 2	0. 0 0 3 2	0. 4 9	*	*	
1 2 3	0. 1 5	*	*	*	
1 2 4	0. 0 2 5	0. 6 1	*	*	
1 2 5	0. 0 2 0	0. 4 3	*	*	
1 2 6	0. 0 2 8	0. 3 6	*	*	30
1 2 7	0. 0 0 5 5	0. 1 9	*	0. 1 2	
1 2 8	0. 0 6 7	*	*	*	
1 2 9	0. 0 0 7 9	0. 1 8	0. 8 1	0. 3 6	
1 3 0	0. 0 4 8	*	*	*	
1 3 1	0. 0 3 6	*	*	0. 7 8	
1 3 2	0. 0 0 9 2	0. 3 2	*	*	
1 3 3	0. 0 1 2	0. 2 7	*	0. 4 1	
1 3 4	0. 0 0 2 0	0. 0 2 5	0. 8 1	0. 0 3 2	
1 3 5	0. 0 0 4 9	0. 0 6 0	0. 5 0	0. 3 3	
1 3 6	0. 0 0 3 2	0. 0 5 1	0. 7 5	0. 3 2	40
1 3 7	0. 0 5 7	*	0. 9 1	*	
1 3 8	0. 0 4 0	0. 4 2	0. 5 1	*	
1 3 9	0. 1 0	0. 7 7	*	*	
1 4 0	0. 0 1 8	0. 2 5	0. 7 8	0. 3 6	
1 4 1	0. 0 4 6	0. 2 3	0. 8 0	0. 6 0	
1 4 2	0. 3 4	*	*	*	
1 4 3	0. 0 7 3	0. 8 5	*	*	
1 4 4	0. 0 5 3	0. 7 0	*	*	
1 4 5	0. 0 4 7	0. 6 9	*	*	
1 4 6	0. 2 1	*	*	*	50

1 4 7	0 . 0 9 8	0 . 8 2	*	*
1 4 8	0 . 4 4	*	*	*
1 4 9	0 . 2 7	*	*	*
1 5 0	0 . 0 9 2	0 . 2 3	0 . 6 4	*
1 5 1	0 . 2 1	*	*	*
1 5 2	0 . 0 6 7	0 . 2 1	0 . 4 8	*
1 5 3	0 . 3 3	*	*	*
1 5 4	0 . 2 9	*	*	*
1 5 5	0 . 0 0 2 1	0 . 0 5 5	0 . 2 0	0 . 1 4

10

【1868】

以上に示すように、本発明の3環性ピリジン化合物はJAKに対して良好な阻害作用を示す。

【1869】

評価例^b2. ヒト全血シグナルアッセイ

本発明が対象とする疾患、特に関節リウマチで高い有効性を示すためには、ヒト全血中で良好なJAK受容体阻害作用を示すことがより好ましい。ヒト全血中でのJAK阻害作用は、例えば以下に記載するヒト全血中でのSTATリン酸化アッセイで評価可能である。

【1870】

健常人ボランティアより採取したヒト全血に、濃度を変えた化合物を添加し、30分ブレインキュベーション（前培養）する。次いで、この混液に、IL-2又はIL-6などのサイトカインを添加し、さらに15分インキュベーションする。サイトカインは、例えば、Peprotech社から入手できる。またサイトカインは、例えば終濃度100ng/mLになるように添加すれば良い。次に、混液を溶血・細胞固定化处理し、膜透過処理を実施し、さらに洗浄後、染色バッファーに懸濁する。溶血・細胞固定化处理及び膜透過処理は、例えば、BDCytofix/Cytoperm（登録商標）Solution（Becton Dickinson社（BD社製）製品）を用い、染色バッファーは、例えばStaining Buffer（BD社製品）を用い、それぞれBD社プロトコールに従い実施できる。細胞懸濁液に、蛍光標識された抗リン酸化STAT抗体および抗CD3抗体を添加し30分インキュベーションし、洗浄後、再度染色バッファーに懸濁する。蛍光標識された抗リン酸化STAT抗体および抗CD3抗体は、例えばBD社から入手でき、添加量はBD社プロトコールに従い決定できる。懸濁液中の蛍光標識された細胞の蛍光値をフローサイトメーターで測定する。得られた蛍光値の大きさは、CD3陽性細胞においてリン酸化されたSTATタンパク質の濃度に比例するため、別途化合物未添加で測定した蛍光値と、上記の蛍光値の比を算出することで、化合物によるSTATリン酸化の抑制活性が得られる。さらに、化合物濃度の対数値と抑制活性をプロットすることでIC₅₀値を算出する。

20

30

【1871】

評価例^b3. 赤白血病細胞株増殖阻害作用

JAKシグナルを経由する細胞増殖に対する、本発明の3環性ピリジン化合物の阻害活性は、ヒト赤白血病細胞株TF-1を用いて評価可能である。

【1872】

TF-1細胞はATCC（American Type Culture Collection）より入手可能である。TF-1細胞は5%FBS（Fetal Bovine Serum）、1ng/mL GM-CSF（Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor）添加RPMI1640培地でCO₂インキュベータ（5%CO₂、37℃）にて増殖維持することができる。試験時にPBS（Phosphate Buffered Saline）で洗浄したTF-1細胞を5%FBS添加RPMI1640培地に懸濁し、96ウェル培養プレートに1ウェ

40

50

ルあたり 1×10^4 個を播種する。濃度を変えた化合物を添加し、30分プレインキュベーション後に、IL-4又はIL-6などのサイトカインをそれぞれ添加する。培養プレートはCO₂インキュベータ（5%CO₂、37℃）で3日間インキュベーションする。細胞増殖度はWST-8試薬（キシダ化学社製）を用い取扱説明書に従いアッセイ可能である。例えば、WST-8試薬を培養プレートの各ウェルに添加後、CO₂インキュベータ（5%CO₂、37℃）で4時間インキュベーションすることで発色したホルマザン色素は、マイクロプレートリーダーを用いて450nmの吸光度を測定することにより検出される。化合物濃度の対数値と抑制活性をプロットすることでIC₅₀値を算出することができる。

【1873】

次に、本発明の式(I^a)で示される3環性ピリミジン化合物及び式(I^b)で示される3環性ピリジン化合物（以下、両化合物を総称して、式(I)で表される化合物という。）の製剤例を示す。

製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表される化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	HPC-L	16mg

計 1000mg

式(I)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

【1874】

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。

【1875】

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。

【1876】

製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式（I）で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	CMC-Na	15mg

10

計 150mg

式（I）で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na（カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩）を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

【1877】

製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式（I）で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000mL

20

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】

【1878】

本発明化合物は、優れたJAK阻害活性を有し、特に関節リウマチなどの自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患の予防又は治療に有用な化合物を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 D 487/14 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 487/14	

(31)優先権主張番号 特願2012-103516(P2012-103516)

(32)優先日 平成24年4月27日(2012.4.27)

(33)優先権主張国 日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2012-103517(P2012-103517)

(32)優先日 平成24年4月27日(2012.4.27)

(33)優先権主張国 日本国(JP)

(72)発明者 外山 公二

千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

(72)発明者 加門 淳司

埼玉県白岡市白岡1470 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB06 CC04 DD02 EE04 FF04 GG01 GG03 GG05

HH01 HH02 HH03 HH04

4C065 AA04 BB09 BB10 CC03 DD03 DD04 EE03 HH01 HH09 JJ01

JJ04 KK09 LL01 LL04 PP03 PP04 PP06 PP07 PP12 PP13

PP17

4C072 AA01 BB03 CC03 CC11 CC16 EE06 EE17 FF07 GG01 GG07

HH01 HH07 UU01

4C086	AA01	AA02	AA03	CB09	CB22	CB29	MA01	MA04	NA14	ZA02
	ZA16	ZA36	ZA45	ZA59	ZA62	ZA89	ZA92	ZA94	ZA96	ZB05
	ZB08	ZB11	ZB13	ZB15	ZB21	ZB26	ZB27	ZC06	ZC20	ZC35