

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7227916号
(P7227916)

(45)発行日 令和5年2月22日(2023.2.22)

(24)登録日 令和5年2月14日(2023.2.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 271/07 (2006.01)

C 0 7 D 271/07

C S P

C 0 7 D 413/06 (2006.01)

C 0 7 D 413/06

C 0 7 D 417/06 (2006.01)

C 0 7 D 417/06

C 0 7 D 285/08 (2006.01)

C 0 7 D 285/08

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04

1 0 5 A

請求項の数 15 (全156頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-552993(P2019-552993)

(86)(22)出願日 平成30年5月2日(2018.5.2)

(65)公表番号 特表2020-518555(P2020-518555
A)

(43)公表日 令和2年6月25日(2020.6.25)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/061180

(87)国際公開番号 WO2018/202694

(87)国際公開日 平成30年11月8日(2018.11.8)

審査請求日 令和3年4月26日(2021.4.26)

(31)優先権主張番号 17169277.5

(32)優先日 平成29年5月3日(2017.5.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 519015818

エーエックスエックスエーエム ソシエタ
ペル アツィオーニ
イタリア国 2 0 0 9 1 ミラノ、ブレッ
ソ、メウッチ通り 3

(74)代理人 100091683

弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(74)代理人 100179316

弁理士 市川 寛奈

(72)発明者 パヴァレリョ, バオロ

イタリア国 2 0 0 9 1 ミラノ、ブレッ
ソ、メウッチ通り 3, シー/オー エー
エックスエックスエーエム ソシエタ ペ
ル アツィオーニ

(72)発明者 ソダーノ, マリアンジェラ

最終頁に続く

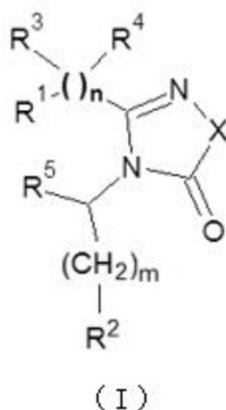
(54)【発明の名称】 複素環 P 2 X 7 アンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



(ここで、式(I)の化合物は、その任意の立体化学的異性体を含み、式中、 R^1 は、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、フェニル、ピリジン、オキサゾール、ピラゾール、もしくはチアゾールから選択される脂肪族環、芳香族環、ヘテロ脂肪族環、もしくはヘテロ芳香族環から独立して選択され、前記

部分の各々は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される 1 つ以上の置換基によって任意により置換され得、1 つ以上のハロゲン原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルによって任意により置換されるフェニル基によって任意により置換され、または前記報告された脂肪族環、芳香族環、ヘテロ脂肪族環またはヘテロ芳香族環は、別の芳香族環、ヘテロ芳香族環またはヘテロ脂肪族環と縮合され得る

R^2 は、単環式または二環式脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、芳香族環またはヘテロ芳香族環、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ、アルケニルまたはアルキニル鎖から独立して選択され、1 つ以上のハロゲン原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $SO-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_4$ アルキル、によって任意により置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される 1 つ以上の置換基によって任意により置換され；

10

n は、1 または 2 であり；

m は、0、1 または 2 であり；

R^3 および R^4 は、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキルであり得；

X は、 O または S であり；

R^5 は、 $-H$ もしくは 1 つ以上のフッ素原子によって任意により置換された $-CH_3$ である）、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物：

(式中、 R^2 は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、チアゾール、フラン、オキサゾール、オキサジアゾール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ピラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ、脂肪族、芳香族またはヘテロ芳香族二環式環、 $C_3 \sim C_5$ アルキニル鎖から独立して選択され、前記部分の各々は、1 つ以上のハロゲン原子、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシによって任意により置換された 1 つ以上の $C_1 \sim C_4$ アルキルによって任意により置換され得る) またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物：

(式中、 R^1 は、独立して、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、フェニル、ピリジン、オキサゾール、ピラゾールまたはチアゾールからなる群から選択され、前記基の各々は、メチル、メトキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、またはメチルによって任意により置換されるフェニル基によって任意により置換され、前記報告された脂肪族環、芳香族環またはヘテロ脂肪族環またはヘテロ芳香族環の各々は、別の芳香族環またはヘテロ芳香族環と縮合され得；

30

R^2 は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、チアゾール、フラン、オキサゾール、オキサジアゾール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ピラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、脂肪族二環式環、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、または $C_3 \sim C_5$ アルキニル鎖から独立して選択され；前記脂肪族環、芳香族環およびヘテロ脂肪族環の各々は、メチル、メトキシ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチル基によって任意により置換されており、

40

n は、1 または 2 であり；

m は、0、1 または 2 であり；

R^3 および R^4 は、独立して、 $-H$ 、 F 、 CH_3 、 $-OH$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

X は、 O または S であり；

R^5 は、 H または $-CH_3$ である）、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、3, 3-ジフルオロシクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、ピペリジニル、3, 3-ジフルオロピペリジニル、4, 4-ジフルオロピペリジニル、4, 4-ジフルオロ-2-メチルピペリジニル、3-(4-メチルフェニル)ピペリジニル、4H, 5H, 6H, 7H-

50

チエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル、ピロリジニル、4-フェニルピペラジニル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-, 3-または4-ピリジン、2-メチルピリジン-3-イル、ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル、トリメチル-1H-ピラゾール-4-イルおよび4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イルから独立して選択され；

10

R²は、2-フェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、フェニル、2-, 3-, 4-フルオロフェニル、2-, 4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-, 4-トリフルオロメチルフェニル、2-, 4-メチルフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2-ブromo-5-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジン、2-メチルピリジン-3-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル、ナフタレン-1-イル、キノリン-5-イル、1, 3-チアゾール-2-y、1, 3-チアゾール-5-イル、4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル、5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル、1, 2-オキサゾール-3-イル、1, 2-オキサゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3-オキサゾール-5-イル、ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル、3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル、1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル、フラン-3-イル、5-（トリフルオロメチル）フラン-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-5-イル、5-フルオロピリミジン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペント-3-エン-1-イル、シクロヘキシル、1-フルオロシクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2, 2-ジメチルシクロヘキシル、4, 4-ジメチルシクロヘキシル、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキシル、3, 3-ジフルオロシクロペンチル、6, 6-ジフルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、ピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル、ピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-イル、オキサン-2-イル、オキサン-3-イル、オキサン-4-イル、1, 4-ジオキサン-2-イル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブター-1-イニル、プロブ-1-イニル、ピペリジン-1-イル、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イルから独立して選択され；

20

30

40

nは、1または2であり；

mは、0、1、または2であり；

R³およびR⁴は、独立して、-H、-CH₃、-OHおよび-OCH₂CH₃であり；

Xは、OまたはSであり；

R⁵は、-Hもしくは-CH₃である）、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

R³およびR⁴が両方ともHである、請求項1～4のいずれか一項に記載の式（I）の化合物。

【請求項6】

XがOである、請求項1～5のいずれか一項に記載の式（I）の化合物。

50

【請求項 7】

n が 1 である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

m が 0 である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

R⁵ が、H または -CH₃ である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物であって、

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

10

-4- [(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル]-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4- [(4-メトキシフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(3, 5-ジメトキシフェニル)メチル]-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(2-ブromo-5-フルオロフェニル)メチル]-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-3-ベンジル-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

20

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(3-メトキシフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4- [(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(2, 4-ジクロロフェニル)メチル]-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4- (1-フェニルエチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [1- (4-フルオロフェニル)エチル]-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

30

-4- (シクロヘキシルメチル)-3- [(4-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(2, 3-ジクロロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-3- [(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-3- { [2-クロロ-3- (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } -4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

40

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(2, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-ビス [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(2-フルオロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

-4- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3- [(2-クロロフェニル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

50

－ 3 － [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

50

50

) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - { [5 - (トリフルオロ
 メチル) フラン - 2 - イル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - メチルフェニル
) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - メトキシフェニ
 ル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (シクロブチルメチル)
 - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - {1, 4 - ジオキサスピ
 ロ [4. 5] デカン - 8 - イルメチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - オン
 - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチ
 ル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - { [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - 4 - [(4 -
 フルオロフェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニ
 ル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチ
 ル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル]
 - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] -
 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル] - 4 - [(4 -
 フルオロフェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 オン
 - 3 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - [(4 - フルオロフ
 ェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 4,
 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メ
 チル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - フルオロフェニ
 ル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (シクロヘキシルメチル
) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (シクロプロピルメチル
) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4, 4 - ジフルオロ
 シクロヘキシル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (シクロペンチルメチル
) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4, 4 - ジメチルシ
 クロヘキシル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(2 - メチルシクロヘ
 キシル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - {ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イルメチル} - 3 - [(2 - クロロ - 6

10

20

30

40

50

-フルオロフェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (オキサン - 3 - イルメ
 チル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (ペント - 2 - イン - 1
 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - {ピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - イルメチル} - 3 - [(2 - クロロ - 6
 - フルオロフェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (シクロヘプチルメチル
) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 10
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (オキサン - 4 - イルメ
 チル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (オキサン - 2 - イルメ
 チル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メ
 チル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(1 - フルオロシクロ
 ヘキシル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(2, 2 - ジフルオロ
 シクロヘキシル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 20
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (1, 4 - ジオキサン -
 2 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(2, 2 - ジメチルシ
 クロヘキシル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (メトキシメチル) - 4
 , 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (エトキシメチル) - 4
 , 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (プロポキシメチル) - 4 30
 , 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4,
 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル]
 - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - ベンジル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2
 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - メトキシフェニル) メチル] 40
 - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒド
 ロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒド
 ロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4, 5 -
 ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - { [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - 4 - (シクロ
 ヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - (シクロヘキシルメチル 50

-) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - {[2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロフェニル)メチル] - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(2, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 7
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 10
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - イル] - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)エチル] - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 20
 - 3 - ベンジル - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(3 - メトキシフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - [(3, 3 - ジフルオロシクロペンチル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - ビス(シクロヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)メチル] - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 30
 - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)メチル] - 3 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 3 - {[2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル](ヒドロキシ)メチル} - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 40
 - 4 - ベンジル - 3 - {[2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル](ヒドロキシ)メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)メチル] - 3 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン
 - 4 - [(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)メチル] - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン 50

－ 3 － [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン

50

- 3 - (シクロヘキシルメチル) - 4 - [1 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - [1 - (4-フルオロフェニル)エチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - [(2-フルオロフェニル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 4 - {[2-クロロ-3 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - {[5 - (トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル} - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - [(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 4 - [(2-クロロフェニル)メチル] - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - [(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - (2-フェニルエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
- 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - ({6, 6-ジフルオロビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル}メチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
- 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - (3-シクロヘキシルプロピル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - [3 - (ピペリジン-1-イル)プロピル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - [2 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - [3 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - (シクロペント-3-エン-1-イルメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メチル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
- 3 - [(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル] - 4 - [(4-フルオロシクロヘキシル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
- 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - (1-フェニルエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - {[6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル} - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 3 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 4 - [(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

- 4 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
 - 4 - [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 3 - (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

50

－４－〔（４－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－５－イルメチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－５－イルメチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－（シクロヘキシルメチル）－３－〔４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－５－イルメチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル〕－３－〔４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－チエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－５－イルメチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

10

－４－〔（４－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－（シクロヘキシルメチル）－３－〔（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル〕－３－〔（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

20

－４－〔（４－フルオロフェニル）メチル〕－３－（ピペリジン－１－イルメチル）－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔（ピペリジン－１－イル）メチル〕－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

－４－〔（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔〔３－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－イル〕メチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（４－フルオロフェニル）メチル〕－３－〔〔３－（４－メチルフェニル）ピペリジン－１－イル〕メチル〕－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

30

－４－〔（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル〕－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－イルメチル）－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル〕－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－イルメチル）－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－〔（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル〕－３－（ピロリジン－１－イルメチル）－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン

－４－（４－フルオロベンジル）－３－〔（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル〕－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

40

－４－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－３－〔（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル〕－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

－４－（シクロヘキシルメチル）－３－〔（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル〕－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

－４－〔（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル〕－３－〔（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル〕－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

－４－〔（３，３－ジフルオロシクロペンチル）メチル〕－３－〔（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル〕－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

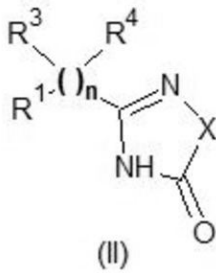
である、化合物。

【請求項１１】

50

式（ⅠⅠ）の化合物を式（ⅠⅠⅠ）の化合物と反応させることを含む、請求項 1 に定義される式（Ⅰ）の化合物を調製するためのプロセスであって、

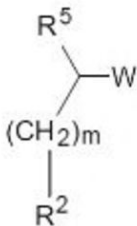
【化 2】



10

式中、n、X、および R¹、R³、および R⁴ の意味は、請求項 1 に定義したとおりであり、

【化 3】



20

式中、R²、R⁵ および m の意味は、請求項 1 で定義したとおりであり、W は好適な脱離基であり、任意により、得られた式（Ⅰ）の化合物をその付加塩に変換すること、および／またはその立体化学的異性体を調製することを含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物と、薬学的に許容可能な希釈剤および／または担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬品として使用するための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物。

【請求項 1 4】

P2X7 受容体媒介状態または疾患から選択される状態または疾患の治療に使用するための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物。

【請求項 1 5】

神経変性障害、認知障害、精神障害、神経障害性疼痛、慢性疼痛、筋骨格系の炎症過程、肝線維症、消化管障害、尿生殖路障害、眼疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、癌および増殖性疾患の予防および／または治療に使用するための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、P2X7 受容体（P2X7）拮抗特性を有する式（Ⅰ）の新規複素環化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物を調製するための化学プロセス、および動物、特にヒトの P2X7 受容体活性に関連する疾患の治療または予防におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

P2X7 は、P2X イオンチャネル型受容体のファミリーに属する。P2X7 は、細胞

50

外ヌクレオチド、特にアデノシン三リン酸（ATP）によって活性化される。P2X7は、特定の局在化（特にCNSおよび免疫担当細胞）、活性化するのに必要とされる高濃度のATP（mMの範囲）、および刺激を長期間または繰り返すときに大きい細孔を形成する能力により、他のP2Xファミリーのメンバーと区別されている。P2X7は、リガンド依存性イオンチャネルであり、主に炎症、および／または免疫プロセスに関与することが公知である様々な細胞タイプ、特にマクロファージ、マスト細胞、リンパ球（TおよびB）に存在する。ATPなどの細胞外ヌクレオチドによるP2X7受容体の活性化により、インターロイキン-1 β （IL-1 β ）の放出、巨細胞の形成（マクロファージ／ミクログリア細胞）、脱顆粒（マスト細胞）、およびL-セレクトインの脱落（リンパ球）をもたらす。P2X7受容体は、抗原提示細胞（APC）、ケラチノサイト、唾液腺房細胞（耳下腺細胞）、肝細胞、赤血球、赤白血病細胞、単球、線維芽細胞、骨髄細胞、ニューロン、腎メサングウム細胞にも存在する。P2X7受容体は、神経系の疼痛センサとしても公知である。P2X7欠損マウスを使用した実験では、これらの欠損マウスが、アジュバント誘発性の炎症性疼痛および部分的な神経結紮により誘発された神経障害性疼痛の両方の発生から保護されていたため、痛みの発生におけるP2X7の役割が示される。P2X7またはその下流のエフェクター（IL-1 β など）が、アルツハイマー病などのいくつかの神経障害の病態生理に関与しているというエビデンスも増えている（非特許文献1）。P2X7は、シナプス後および／またはシナプス前ニューロンおよびグリアでの活性化を通じて、CNS内の神経伝達に重要な機能を有すると考えられている。原位置ハイブリッド形成を使用して、P2X7受容体mRNAがラット脳全体に広く分布しているというデータが明らかになった。具体的には、P2X7 mRNAの高発現領域は、嗅覚前核、大脳皮質、梨状皮質（Pir）、外側中隔核（LS）、CA1、CA3、CA4の海馬錐体細胞層、橋核、外楔状核、および内側前庭核内に発見された。P2X7ハイブリッド形成シグナルは、三叉神経運動核、顔面神経核、舌下神経核、および脊髄の前角の運動ニューロンでも観察された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】国際公開第2004/099146号

国際公開第2009/108551号

国際公開第2009/132000号

国際公開第2015/119018号

国際公開第2015/099107号

【非特許文献】

【0004】

【文献】J. I. Diaz-Hernandezら、Neurobiol. Aging 2012年、1816-1828: In vivo P2X7 inhibition reduces A β plaques in AD through GSK3 β
Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts「Protective groups in organic synthesis」John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、さまざまな疾患状態の治療においてP2X7拮抗薬を使用するには、治療上の理論的根拠がある。これらの状態には、これらに限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、脳虚血、頭部外傷、髄膜炎、睡眠障害、気分および不安障害、HIV誘発神経炎症、ならびに慢性の神経障害性および炎症性疼痛などのCNSに関連する疾患が挙げられる。さらに、これらに限定されないが、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、アレルギー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞

性肺疾患、気道過敏症、敗血症性ショック、気管支炎、糸球体腎炎、過敏性腸症候群、脂肪肝疾患、肝線維症、皮膚損傷、肺気腫、筋ジストロフィー、線維症、アテローム性動脈硬化、火傷、クローン病、潰瘍性大腸炎、加齢性黄斑変性症、悪性細胞の成長および転移、シェーグレン症候群、筋芽細胞性白血病、糖尿病、骨粗鬆症、虚血性心疾患などの末梢炎症性障害および自己免疫疾患は、P2X7受容体の関与が示唆されているすべての例である。P2X7の臨床的重要性を考慮して、P2X7受容体の機能を調節する化合物を同定することは、新しい治療薬の開発への興味深い手段であることを示す。

【課題を解決するための手段】

【0006】

P2X7阻害剤は、さまざまな特許出願に記載されている：

特許文献1では、P2X7受容体のベンズアミド阻害剤および炎症性疾患の治療におけるそれらの使用を開示している。

特許文献2では、ヘテロアリールアミド類似体およびP2X7受容体媒介状態でのそれらの使用を開示している。

特許文献3では、キノリンおよびイソキノリン置換P2X7受容体拮抗薬、およびP2X7受容体媒介状態でのそれらの使用を開示している。

特許文献4では、P2X7受容体アンタゴニストとしてのチアゾールおよびオキサゾール誘導体、およびP2X7受容体媒介状態でのそれらの使用を開示している。

特許文献5では、ピリミジノン置換P2X7受容体アンタゴニストおよびP2X7受容体媒介状態でのそれらの使用を開示している。

【0007】

しかし、P2X7を効率的に拮抗することができ、かつ脳など、P2X7媒介病態の部位である異なる標的器官に送達できる化合物について、未だ満たされていないニーズがある。こうした化合物が、本明細書で提供される。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は適用プロトコルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

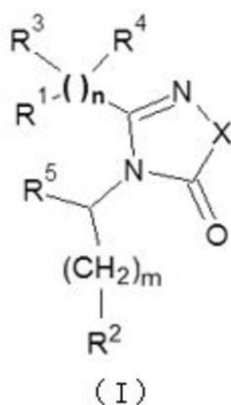
本発明の様々な実施形態を以下に提示する。

【0010】

本発明は、以下の式(I)のオキサジアゾロン化合物：

【0011】

【化1】



(式中、R¹は、水素、アミン、単環式または二環式脂肪族環、芳香族環、ヘテロ脂肪族環またはヘテロ芳香族環から独立して選択され、1つ以上のハロゲン原子、ハロゲン、C₁～C₄アルコキシ基またはフェニル基によって任意により置換されたC₁～C₄アルキル基から選択される1つ以上の置換基によって任意により置換され、C₁～C₄アルキル基

によって任意により置換され；

R^2 は、単環式または二環式脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、芳香族環またはヘテロ芳香族環、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルケニルまたはアルキニル鎖から独立して選択され、任意により1つ以上のハロゲン原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $SO-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ によって任意により置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1つ以上の置換基によって置換され；

n は、1 または 2 であり、好ましくは、 n は、1 であり；

m は、0、1 または 2 であり、好ましくは、 m は、0 であり；

R^3 および R^4 は、独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキルであり得；好ましくは、両方とも $-H$ であり；

X は、 O または S であり；

R^5 は、任意により1つ以上のフッ素原子で置換された $-H$ または $-CH_3$ であり；好ましくは、 R^5 は、水素である）またはその任意の立体化学的異性体などのその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0012】

前述の定義で使用されているとおり；

用語「ハロ」、「ハロゲン」および「ハライド」は、同義的に使用され得、置換基フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを指す。

【0013】

上記で使用される「立体化学的異性体」という用語は、式 (I) の化合物が有し得るすべての可能な異性体を定義する。特に言及がないまたは示されていない限り、化合物の化学的表示は、すべての可能な立体化学的異性体の混合物を示し、これらの混合物は、基本分子構造のすべてのジアステレオマーおよび鏡像異性体を含む。より具体的には、立体中心は R または S 配置を有する。二価の環状（部分）飽和ラジカル上の置換基は、シスまたはトランス配置のいずれかを有し得る。

【0014】

式 (I) の化合物の立体化学的異性体は、明らかに本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

【0015】

式 (I) の化合物およびそれらの調製に使用される中間体の絶対立体化学配置は、例えば X 線回折などの周知の方法を使用しながら、当業者によって容易に決定される。

【0016】

さらに、式 (I) のいくつかの化合物およびそれらの調製に使用されるいくつかの中間体は、多型を呈し得る。本発明は、上記の状態の治療に有用な特性を有するあらゆる多形態態を包含することを理解されたい。

【0017】

上記の薬学的に許容可能な塩は、式 (I) の化合物が形成することができる治療的に活性な非毒性の酸付加塩形態を含むことを意味する。これらの薬学的に許容可能な酸付加塩は、塩基形態をこうした適切な酸で処理することにより都合よく得られ得る。適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸または臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸などの有機酸である。

【0018】

逆に、この塩形態は、適切な塩基での処理により遊離塩基形態に変換することができる。

【0019】

式 (I) の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。本明細書で

10

20

30

40

50

は、「溶媒和物」という用語を使用して、本発明の化合物および1つ以上の薬学的に許容可能な溶媒分子、例えば、水またはエタノールを含む分子会合を説明する。用語「水和物」は、溶媒が水である場合に使用される。

【0020】

好ましくは、 R^1 は、水素原子、モノまたは置換アミン、またはシクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、フェニル、ピリジン、オキサゾール、ピラゾールもしくはチアゾールから選択される脂肪族環、芳香族環、ヘテロ脂肪族環またはヘテロ芳香族環から独立して選択され、これらの部分の各々は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基により選択される1つ以上の置換基によって任意により置換され得、1つ以上のハロゲン原子、ハロゲン、任意により $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基もしくはフェニル基によって任意により置換され得、または上記で報告された脂肪族環、芳香族環、ヘテロ脂肪族環またはヘテロ芳香族環は、別の芳香族環、ヘテロ芳香族環またはヘテロ脂肪族環と縮合させ得る。

10

【0021】

好ましくは、 R^2 は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、チアゾール、フラン、オキサゾール、オキサジアゾール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ピラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシ、脂肪族、芳香族またはヘテロ芳香族二環式環、 $C_1 \sim C_4$ アルキル鎖または $C_3 \sim C_5$ アルキニル鎖から独立して選択され、これらの部分の各々は、1つ以上のハロゲン原子、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシによって任意により置換された1つ以上の $C_1 \sim C_4$ アルキルによって任意により置換され得る。

20

【0022】

好ましくは、 R^3 および R^4 は、独立して、H、F、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_2CH_3$ であり、より好ましくは両方ともHである。

【0023】

Xは、好ましくはOである。

【0024】

本発明の好ましい実施形態は、上記で定義される式(I)の化合物に関し、式中：

R^1 は、独立して、水素原子から選択されるか、またはシクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、アンミン、フェニル、ピリジン、オキサゾール、ピラゾールまたはチアゾールからなる群から選択され、これら基の各々は、メチル、メトキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、またはメチルによって任意により置換されるフェニル基によって任意により置換され、上記の報告された脂肪族環、芳香族環またはヘテロ脂肪族環またはヘテロ芳香族環の各々は、別の芳香族環またはヘテロ芳香族環と縮合され得；

30

R^2 は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、チアゾール、フラン、オキサゾール、オキサジアゾール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ピラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、脂肪族二環式環、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル鎖または $C_3 \sim C_5$ アルキニル鎖から独立して選択され；上記の脂肪族環、芳香族環およびヘテロ脂肪族環の各々は、メチル、メトキシ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチル基によって任意により置換されており、

40

nは、1または2であり、好ましくは、nは、1であり；

mは、0、1または2であり、好ましくは、mは、0であり；

R^3 および R^4 は、独立して、 $-H$ 、F、 CH_3 、 $-OH$ または $-OCH_2CH_3$ であり、好ましくは、それらは両方とも水素であり；

Xは、OまたはSであり；好ましくはOであり；

R^5 はHまたは $-CH_3$ であり、好ましくは、 R^5 はHである。

【0025】

本発明の別の好ましい実施形態は、上記で定義される式(I)の化合物に関し、式中：

R^1 は、独立して、水素原子、3,3-ジフルオロシクロペンチル、シクロヘキシル、4

50

、4-ジフルオロシクロヘキシル、ピペリジニル、3, 3-ジフルオロピペリジニル、4, 4-ジフルオロピペリジニル、4, 4-ジフルオロ-2-メチルピペリジニル、3-(4-メチルフェニル)ピペリジニル、4H, 5H, 6H, 7H-チエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル、ピロリジニル、4-フェニルピペラジニル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-, 3-または4-ピリジン、2-メチルピリジン-3-イル、ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル、トリメチル-1H-ピラゾール-4-イルおよび4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イルから選択される；

R²は、独立して、2-フェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、フェニル、2-, 3-, 4-フルオロフェニル、2-, 4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-, 4-トリフルオロメチルフェニル、2-, 4-メチルフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2-ブromo-5-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジン、2-メチルピリジン-3-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、ナフタレン-1-イル、キノリン-5-イル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-5-イル、4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル、5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル、1, 2-オキサゾール-3-イル、1, 2-オキサゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3-オキサゾール-5-イル、ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル、フラン-3-イル、5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-5-イル、5-フルオロピリミジン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンタ-3-エン-1-イル、シクロヘキシル、1-フルオロシクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2, 2-ジメチルシクロヘキシル、4, 4-ジメチルシクロヘキシル、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキシル、3, 3-ジフルオロシクロペンチル、6, 6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル、オキサン-2-イル、オキサン-3-イル、オキサン-4-イル、1, 4-ジオキサン-2-イル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、水素、メチル、エチル、プロピル、2-メチルプロピル、ブター-1-イニル、プロプ-1-イニル、ピペリジン-1-イル、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イルから選択され；

nは、1または2であり、好ましくは、nは、1であり；

mは、0、1または2であり、好ましくは、mは、0であり；

R³およびR⁴は、独立して、-H、-CH₃、-OHおよび-OCH₂CH₃であり、好ましくは、R³およびR⁴は両方とも水素であり；

Xは、OまたはSであり；好ましくは、Xは、Oであり；

R⁵は-Hまたは-CH₃であり、好ましくは、R⁵は-Hである。

10

20

30

40

50

【0026】

最も好ましくは、本発明による式（I）の化合物は、以下からなる群から選択される。

【0027】

【表1】

実施例	IUPAC名
1	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
2	4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
3	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
4	4-[(3,5-ジメトキシフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
5	4-[(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
6	3-ベンジル-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
7	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
8	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
9	4-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
10	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
11	4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
12	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0028】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例	IUPAC名
13	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
14	3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
15	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
16	3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
17	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
18	ビス[4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン]
19	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
20	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
21	4-ベンジル-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
22	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
23	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
24	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0029】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例	IUPAC名
25	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
26	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
27	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
28	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
29	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
30	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(キノリン-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
31	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
32	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
33	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
34	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
35	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0030】

10

20

30

40

50

【表 4】

実施例	IUPAC名
36	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
37	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
38	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリミジン-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
39	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリミジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
40	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,3-オキサゾール-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
41	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
42	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
43	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
44	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(フラン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
45	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
46	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0031】

10

20

30

40

50

【表 5】

実施例	IUPAC名
47	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
48	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
49	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
50	4-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
51	4-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
52	4-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
53	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
54	ビス[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
55	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
56	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
57	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0032】

10

20

30

40

50

【表 6】

実施例	IUPAC名
58	4- { [2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - 3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
59	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- [(2, 3-ジクロロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
60	4- [(2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル] - 3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
61	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
62	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- (ピリジン-2-イルメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
63	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
64	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- { [2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] メチル} - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
65	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- [(4-クロロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
66	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- { [5- (トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
67	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- [(4-メチルフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
68	3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] - 4- [(4-メトキシフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【 0 0 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 7】

実施 例	I U P A C 名
69	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロブチルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
70	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
71	3-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
72	3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
73	3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
74	3-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
75	3-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
76	3-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
77	3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)プロパン-2-イル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
78	3-[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
79	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
80	3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0034】

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例	IUPAC名
81	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
82	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
83	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロブロピルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
84	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
85	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロペンチルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
86	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
87	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メチルシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
88	4-{ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチル}-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
89	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(オキササン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
90	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ペント-2-イン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
91	4-{ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメチル}-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0035】

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例	IUPAC名
92	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘプチルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
93	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(オキサシロ-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
94	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(オキサシロ-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
95	4-(ブタ-2-イン-1-イル)-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
96	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1-フルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
97	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2,2-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
98	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,4-ジオキサシロ-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
99	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
100	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(メトキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
101	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(エトキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
102	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(プロポキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
104	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0036】

10

20

30

40

50

【表 10】

実施例	IUPAC名
105	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
107	3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
108	3-ベンジル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
109	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
110	4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
111	4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
112	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
113	3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
114	3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
115	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
116	4-(シクロヘキシルメチル)-3-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
117	3-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
118	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
119	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0037】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	IUPAC名
120	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
121	3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)プロパン-2-イル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
122	3-[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
123	4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
125	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
126	3-ベンジル-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
127	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
128	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
129	ビス(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
130	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
131	3-(シクロヘキシルメチル)-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
132	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
133	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0038】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

実施例	IUPAC名
134	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
135	3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](ヒドロキシ)メチル}-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
136	4-ベンジル-3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](ヒドロキシ)メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
137	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
138	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,3-ジクロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
139	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
140	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
141	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
142	3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-(2-シクロヘキシルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
143	3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
144	4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
145	3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-(4-フルオロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0039】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

実施例	IUPAC名
146	3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
147	3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
148	3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
149	3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
150	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
151	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
152	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
153	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
154	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
155	3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
156	3-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0040】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

実施例	IUPAC名
157	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
158	3-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
159	3-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
160	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
161	3-ベンジル-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
162	3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
163	3-(シクロヘキシルメチル)-4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
164	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
165	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
166	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
167	4-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
168	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0041】

10

20

30

40

50

【表 15】

実施例	IUPAC名
169	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
170	4-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
171	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
172	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
173	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(6,6-ジフルオロピシクロ[3.1.0]-ヘキサン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
174	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
175	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
176	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
177	4-ブチル-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
178	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(2-メチルプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
179	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(3-シクロヘキシルプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
180	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0042】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

実施例	IUPAC名
181	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
182	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
183	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロペント-3-エン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
184	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
185	3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
186	3-(ジエトキシメチル)-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
187	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(ジエトキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
188	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
189	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
190	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
191	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0043】

10

20

30

40

50

【表 17】

実施例	IUPAC名
192	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-yl]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
193	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
194	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
195	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
196	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
197	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
198	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
199	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
200	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
201	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
202	3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン

【0044】

10

20

30

40

50

【表 18】

実施例	IUPAC名
203	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
204	3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
205	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
206	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
207	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
208	3-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
209	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
210	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
211	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
212	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
213	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0045】

10

20

30

40

50

【表 19】

実施例	IUPAC名
214	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
215	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
216	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
217	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
218	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
219	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
220	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
221	3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
222	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
223	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
224	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0046】

10

20

30

40

50

【表 20】

実施例	IUPAC名
225	3-[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
226	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロ-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
227	3-[(4,4-ジフルオロ-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
228	3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
229	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
230	4-(シクロヘキシルメチル)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
231	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
232	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
233	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
234	4-(シクロヘキシルメチル)-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
235	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0047】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

実施例	IUPAC名
236	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
237	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
238	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
239	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
240	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
241	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(ピペリジン-1-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
242	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-{[3-(4-メチルフェニル)-ピペリジン-1-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
243	4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-{[3-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
244	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
245	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
246	4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0048】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

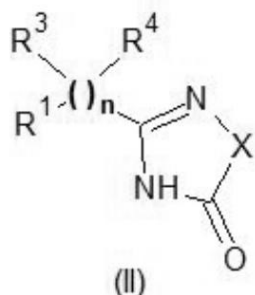
実施例	IUPAC名
247	4-(4-フルオロベンジル)-3-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
248	4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-3-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
249	4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
250	4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
251	4-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-3-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0049】

式(I)の化合物は、一般に、式(II)の化合物：

【0050】

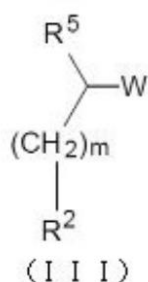
【化2】



(式中、n、X、および R^1 、 R^3 、および R^4 の意味は、上記定義のとおりである)と、式(III)の化合物：

【0051】

【化3】



式中、 R^2 、 R^5 およびmの意味は、上記で定義したとおりであり、Wは好適な脱離基である)とを反応させること、任意により、得られた式(I)の化合物をその付加塩に変換すること、および／またはその立体化学的異性体を調製することにより調製され得る。

【0052】

式（ⅠⅠ）の化合物と式（ⅠⅠⅠ）の化合物との反応は、少なくとも1つの反応不活性溶媒中で、および任意により少なくとも1つの好適なカップリング試薬および／またはそれらの好適な塩基の存在下で実施され得る。

【0053】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物中のWは、例えばハロ（例えば、クロロ、ブromo）などの適切な脱離基であり、または場合によっては、Wは、アルコールおよび同様の反応性脱離基であり得る。式（ⅠⅠ）の化合物と式（ⅠⅠⅠ）の化合物との反応は、例えば、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、THFまたはDMFなどの反応不活性溶媒中で、および任意により、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはナトリウムメトキシドなどの好適な塩基の存在下で実施され得る。攪拌することで、反応速度が向上し得る。この反応は、室温から反応混合物の還流温度までの範囲の温度で都合よく実施され得る。

10

【0054】

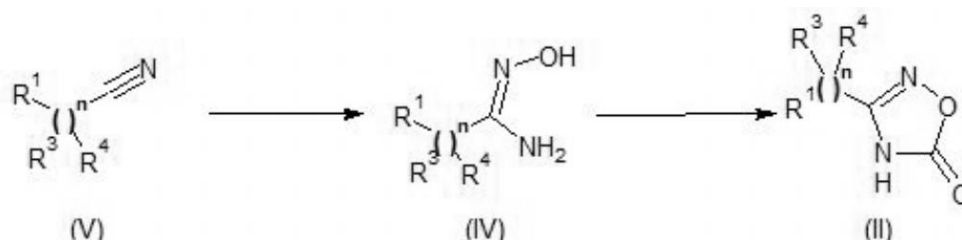
式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、当技術分野で公知である。

【0055】

式（ⅠⅠ）の化合物は、以下のスキームに従って調製され得る：

【0056】

【化4】



20

【0057】

式（ⅠⅠ）の化合物（式中、n、R¹、R³、およびR⁴は、式（Ⅰ）で定義されたとおりである）は、それぞれのN'-ヒドロキシエタンイミドアミド誘導体（ⅠⅤ）の環化により得ることができる。

【0058】

反応は、1，4-ジオキサンなどの好適な溶媒中、環化剤としてのCDIおよび塩基としてのDBUの存在下で、好ましくは105℃の温度で行われる。

30

【0059】

式（ⅠⅤ）の化合物（式中、n、R¹、R³、およびR⁴は、式（Ⅰ）で定義されているとおりである）は、溶媒などのEtOHを使用し、好ましくは、室温から還流までの温度で、塩基としてK₂CO₃の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより、適切なニトリル誘導体（Ⅴ）から調製され得る。

【0060】

ニトリル誘導体（Ⅴ）、出発物質および中間体のいくつかは既知の化合物であり、市販されているか、または当技術分野で一般的に公知である従来の反応手順に従って調製され得る。

40

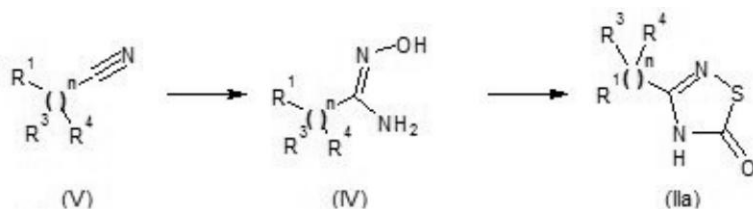
【0061】

また、式（ⅠⅠa）の化合物は、以下のスキームに従って調製され得る：

【0062】

50

【化 5】



【0063】

式 (IIa) の化合物 (式中、 n 、 R^1 、 R^3 、および R^4 は、式 (I) で定義されたとおりである) は、それぞれの N' -ヒドロキシエタンイミドアミド (IV) の環化により得ることができる。

10

【0064】

反応は、好ましくは室温で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートの存在下で、ルイス酸として、1, 1' -チオカルボニルジイミダゾールを使用して、THF などの好適な溶媒中で行われる。

【0065】

式 (IV) の化合物 (式中、 n 、 R^1 、 R^3 、および R^4 は、式 (I) で定義されているとおりである) は、溶媒などの EtOH を使用し、好ましくは、室温から還流までの温度で、塩基として K_2CO_3 の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより、適切なニトリル誘導体 (V) から調製され得る。

20

【0066】

ニトリル誘導体 (V)、出発物質および中間体のいくつかは既知の化合物であり、市販されているか、または当技術分野で一般的に公知である従来の反応手順に従って調製され得る。

【0067】

本プロセスは、キラル補助剤ベースの合成 (炭水化物、キラルアミンまたは環状ケチミンを使用) および／または触媒不斉ストレッカー合成 (グアニジン、キラルシッフ塩基または BINOL ベースの触媒を使用) を使用する不斉反応を任意によりさらに含む。

【0068】

上記のプロセスで調製される式 (I) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、これは、当該分野で公知の分離手順に従って互いに分離され得る。ラセミ形態で得られる式 (I) のこれらの化合物は、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩形態に変換され得る。前記ジアステレオマー塩形態は、その後、例えば選択的または分別晶析化により分離され、エナンチオマーは、アルカリによりそのラセミ形態から遊離される。式 (1) の化合物の鏡像異性体を分離する代替的様式としては、キラル固定相を用いた液体クロマトグラフィーを伴う。こうした純粋な立体化学的異性体は、反応が立体特異的に生じるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導され得る。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、この化合物は、立体特異的な調製方法により合成される。これらの方法は、有利には、鏡像異性的に純粋な出発物質を使用する。

30

【0069】

式 (I) の化合物、それらの薬学的に許容可能な塩および立体異性体は、薬理学的実施例に示すように、P2X7 受容体拮抗特性を有する。式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に変換するための当技術分野で既知の基変換反応の他の例は、カルボン酸エステルに対応するカルボン酸またはアルコールへの加水分解、対応するカルボン酸またはアミンへのアミドの加水分解であり、アルコールは、エステルおよびエーテルに変換され得、一級アミンは、二級または三級アミンに変換され得、二重結合は、水素化されて、対応する単結合になり得る。出発物質および中間体のいくつかは、既知の化合物であり、市販されているか、または当技術分野で一般的に公知である従来の反応手順に従って調製され得る。上記のプロセスで調製される式 (I) の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物の形

40

50

態で合成され得、これは、当該分野で公知の分離手順に従って互いに分離され得る。ラセミ形態で得られる式（I）のこれらの化合物は、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩形態に変換され得る。前記のジアステレオマー塩形態は、その後、例えば選択的または分別晶析化により分離され、エナンチオマーは、アルカリによりそのラセミ形態から遊離される。式（I）の化合物の鏡像異性体を分離する代替的様式としては、キラル固定相を用いた液体クロマトグラフィーを伴う。こうした純粋な立体化学的異性体は、反応が立体特異的に生じるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体からも誘導され得る。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、この化合物は、立体特異的な調製方法により合成される。これらの方法は、有利には、鏡像異性的に純粋な出発物質を使用する。式Iの化合物ならびに本明細書に記載の出発物質および／または中間体の調製において、反応条件に敏感な特定の基を保護することが有用であり得る。本発明の化合物および保護される官能基の調製において行われる反応による、任意の保護の有用性の評価、ならびに好適な保護剤の選択は、当業者の一般的な知識の範囲内である。任意の保護基の除去は、従来の技術に従って実施される。有機化学における保護基の使用に関する一般的な参照については、非特許文献2を参照されたい。

10

【0070】

式（I）の化合物の塩の調製は、既知の方法に従って実施される。したがって、式（I）の本化合物は、特に、P2X7受容体、特にP2X7受容体拮抗活性により媒介される状態または疾患の治療における医薬品として有用である。続いて、本発明の化合物は、P2X7受容体活性、特にP2X7受容体拮抗活性により媒介される状態または疾患の治療のための医薬品を製造するために使用され得る。

20

【0071】

本発明はまた、P2X7受容体媒介状態または疾患から選択される状態または疾患を治療するための薬剤を製造するための式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。一実施形態では、本発明は、医薬品として使用するため、またはP2X7受容体媒介状態または疾患から選択される状態または疾患の治療において使用するための式（I）の化合物を提供する。さらに、本発明は、哺乳動物対象におけるP2X7受容体活性によって媒介される状態の治療方法も提供し、その方法は、こうした治療を必要とする哺乳動物に治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。上記の作用機序を考慮すると、本発明の化合物は、様々な起源の神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、およびレヴィス小体、前頭側頭型認知症およびタウオパチーなどの他の認知症の状態；筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、パーキンソン病および他のパーキンソン症候群；HIV誘発神経炎症；本態性振戦；他の脊髄小脳変性症およびシャルコー・マリー・トゥース神経障害などの治療に有用である。本発明の化合物は、てんかんなどの神経学的状態、単純部分発作、複雑な部分発作、二次性発作、さらに不在発作、ミオクローヌス発作、間代性発作、強直発作、強直間代発作、およびアトニック発作などの治療にも有用である。

30

【0072】

本発明の化合物は、認知障害および精神障害の治療にも有用である。精神障害としては、これらに限定されないが、大うつ病、気分変調、躁病、双極性障害I型、双極性障害II型などの双極性障害、循環障害、急速交代型、日内交代型躁病、狂躁病、軽躁病、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害、人格障害、多動性行動を伴う注意障害、多動性行動を伴わない注意障害、妄想障害、短期精神病性障害、共有型精神病性障害、身体疾患による精神病性障害、障害物質誘発性精神病性障害または特に明記されていない精神病性障害、全般性不安障害など、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、衝動制御障害、恐怖症、解離状態などの不安障害、さらには煙中毒、薬物中毒およびアルコール依存症が挙げられる。特に、双極性障害、精神病、不安および依存症。

40

【0073】

本発明の化合物は、神経障害性疼痛の予防または治療に有用である。神経障害性疼痛症候群としては、これらに限定されないが、糖尿病性神経障害；坐骨神経痛；非特異的な腰

50

痛；多発性硬化症の疼痛；線維筋痛症；H I V 関連神経障害；神経痛（例えば、帯状疱疹後神経痛および三叉神経痛、モートン神経痛）、カウザルギー；ならびに身体的外傷、切断、幻肢、癌、毒性または慢性炎症状態により生じる疼痛；中枢痛（例えば、視床症候群に観察されるものなど）、反射性交感神経性ジストロフィーとも称される複合性局所疼痛症候群（C R P S）などの複合型の中枢型および抹消型疼痛が挙げられる。

【0074】

本発明の化合物は、慢性痛の治療にも有用である。慢性痛としては、これらに限定されないが、炎症または炎症関連の状態、変形性関節症、関節リウマチ、急性外傷またはトラウマ、上背部痛もしくは腰痛（神経根障害などの、全身性、局所もしくは原発性脊椎疾患によるもの）、骨痛（変形性関節症、骨粗鬆症、骨転移によるものもしくは不明な理由）、骨盤の痛み、脊髄損傷関連の痛み、心臓の胸痛、非心臓性胸痛、脳卒中後の中枢性疼痛、筋膜炎、鎌状赤血球疼痛、癌疼痛、ファブリー病、A I D S 疼痛、老人性疼痛または頭痛による疼痛、顎関節症候群、痛風、線維症または胸部出口症候群、特に、関節リウマチおよび変形性関節症により生じる慢性痛が挙げられる。

【0075】

本発明の化合物は、急性傷害、疾病、スポーツ医学傷害、手根管症候群、火傷、筋骨格の捻挫および緊張、筋腱の緊張、頸腕疼痛症候群、消化不良、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、月経困難症、子宮内膜症または手術（開心術またはバイパス手術など）、術後疼痛、腎臓結石疼痛、胆嚢疼痛、胆石疼痛、分娩疼痛、および歯痛によって引き起こされる急性疼痛の治療にも有用である。

【0076】

本発明の化合物は、片頭痛、緊張型頭痛、変形性片頭痛または進化性頭痛、群発頭痛、ならびに続発性頭痛障害（感染症、代謝障害または他の全身疾患などに由来のものなど）、他の急性頭痛、発作性片頭痛、上記の一次および二次頭痛の悪化により生じるものなどの頭痛の治療にも有用である。

【0077】

本発明の化合物は、めまい、耳鳴り、筋肉のけいれん、および他の障害、例えば、これらに限定されないが、心血管疾患（不整脈、心筋梗塞または狭心症、高血圧、心虚血、脳虚血など）、内分泌障害疾患（先端巨大症や尿崩症など）などの疾患の治療にも有用であり、これらの障害の病態生理は、内因性物質（カテコールアミン、ホルモン、成長因子など）の過剰または過剰分泌または他の不適切な細胞分泌を伴う。

【0078】

本発明の化合物は、炎症性肝疾患、例えば、慢性ウイルスB型肝炎、慢性ウイルスC型肝炎、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎および肝移植拒絶などの肝疾患の選択的治療にも有用である。

【0079】

本発明の化合物は、すべての身体系に影響を及ぼす炎症プロセスを阻害する。したがって、筋肉骨格系の炎症プロセスの治療に有用であり、以下には、例を列挙しているが、すべての標的障害を網羅するものではない：関節炎の状態、例えば、強直性脊椎炎、頸部関節炎、線維筋痛、痛風、若年性関節リウマチ、腰仙関節炎、変形性関節症、骨粗鬆症、乾癬性関節炎、リウマチ性疾患；皮膚および関連組織に影響を及ぼす障害：湿疹、乾癬、皮膚炎および日焼けなどの炎症状態；呼吸器系の障害：喘息、アレルギー性鼻炎および呼吸促進症候群、喘息および気管支炎などの炎症が関与する肺障害；慢性閉塞性肺疾患；免疫系および内分泌系の障害：関節周囲炎の結節、甲状腺炎、再生不良性貧血、強皮症、重症筋無力症、多発性硬化症および他の脱髄障害、脳脊髄炎、サルコイドーシス、腎炎症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎。

【0080】

本発明の化合物は、これらに限定されないが、胃腸（G I）管障害、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、回腸炎、直腸炎、セリアック病、腸疾患、顕微鏡的大腸炎またはコーゲン性大腸炎、好酸球性胃腸炎、直腸結腸切除および回腸後吻合後に生じる囊炎などの

10

20

30

40

50

炎症性腸疾患、腹痛および／または腹部不快感に関連する障害を含む過敏性腸症候群、例えば、幽門痙攣、神経性消化不良、痙性結腸、痙性大腸炎、痙性腸、腸神経症、機能性大腸炎、粘膜炎、下剤性大腸炎および機能性消化不良；萎縮性胃炎、変形性胃炎（*gastritis variationalis*）、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、胸焼け、ならびに消化管の他の損傷の治療、例えば、ヘリコバクターピロリ、胃食道逆流症、胃不全麻痺、（例えば、糖尿病性胃不全麻痺）；ならびに他の機能性腸疾患、例えば、非潰瘍性消化不良（*NUD*）など；嘔吐、下痢、および内臓の炎症の治療にも有用である。

【0081】

本発明の化合物は、尿生殖路の障害、例えば、過活動膀胱、前立腺炎（慢性細菌性および慢性非細菌性前立腺炎）、プロスタディニア、間質性膀胱炎、尿失禁および良性前立腺過形成、付属器炎、骨盤の炎症、バルトリン腺炎および膣炎の治療にも有用である。特に、過活動膀胱および尿失禁。

10

【0082】

本発明の化合物は、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎および眼組織の急性損傷、加齢性黄斑変性症または緑内障、結膜炎などの眼疾患の治療にも有用である。

【0083】

本発明の化合物は、型を制限するサブタイプおよび過食症／排出型などの神経性無食欲症など；サブタイプ排出型および非排出型などの神経性過食症；肥満；強迫性摂食障害；過食症などの摂食障害、および、特に明記されていない摂食障害の治療にも有用である。

【0084】

20

本発明の化合物は、アレルギー性皮膚炎、気道の過敏性、慢性閉塞性肺疾患（*COPD*）、気管支炎、敗血症性ショック、シェーグレン症候群、糸球体腎炎、アテローム性動脈硬化、悪性細胞の成長および転移、筋芽細胞性白血病、糖尿病、髄膜炎、骨粗鬆症、火傷、虚血性心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、静脈瘤、緑内障の治療にも有用である。

【0085】

本明細書で使用する「治療する」および「治療」という用語は、こうした用語が適用される疾患、障害もしくは状態またはこうした病気、障害または状態の1つ以上の症状の逆転、緩和、進行の阻害、または予防など、治療的、緩和的および予防的治療を指す。

【0086】

さらに、本発明は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体および治療有効量の式（*I*）の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0087】

本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分としての、塩基または酸付加塩形態の特定の化合物の有効量は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体との密接な混合物中で組み合わせられ、投与するために所望される調製物の形態に応じて、さまざまな形態を取り得る。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口投与、直腸投与、経皮投与または非経口注射に好適である単位剤形であることが望ましい。

【0088】

例えば、経口剤形で組成物を調製する際、例えば懸濁液、シロップ、エリキシル、および溶液などの経口液体調製物の *CASe* 中の水、グリコール、油、アルコールなどの通常の液体医薬担体か、または、粉末、丸薬、カプセル、錠剤の *CASe* 中のデンプン、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの固形医薬担体のいずれかが使用され得る。投与が容易であるために、錠剤およびカプセル剤は、最も有利な経口投与単位形態であり、その内部には、*CASe* 固形医薬品担体が明らかに採用される。非経口注射組成物の場合、医薬担体は、主に滅菌水であるが、活性成分の溶解性を向上させるために他の成分が含まれ得る。

40

【0089】

注射可能な溶液は、例えば、生理食塩水、グルコース溶液または両方の混合物である薬学的担体を使用することにより調製され得る。注射可能な懸濁液は、適切な液体担体、懸濁化剤などを使用して調製され得る。経皮投与に好適である組成物中では、医薬担体は、

50

皮膚に重大な有害作用を引き起こすことのないわずかな割合の好適な添加剤と任意により組み合わせた浸透促進剤および／または好適な湿潤剤を任意により含み得る。これらの添加剤は、皮膚への活性成分の投与を促進するため、および／または所望の組成物の調製に役立つように選択され得る。これらの局所組成物は、様々な方法で、例えば、経皮パッチ、スポットオン（spot-on）または軟膏として投与され得る。式（１）の化合物の付加塩は、対応する塩基形態よりも水溶性が高いため、水性組成物の調製に明らかにより好適である。

【００９０】

本発明の医薬組成物の投与を容易にするため、および投与量を均一にするための投与単位形態で配合することが特に有利である。

【００９１】

本明細書で使用される「投与単位形態」は、単位投与量として好適である物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生じさせるように計算された所定量の有効成分を含む。こうした投与単位形態の例は、錠剤（割線付き錠またはコーティング錠など）、カプセル、丸薬、粉末パケット、ウエハー、注射用溶液または懸濁液、小さじ一杯、大さじ一杯など、およびこれらの分離された倍数である。

【００９２】

経口投与の場合、本発明の医薬組成物は、例えば、錠剤（嚥下形態および咀嚼形態の両方）、カプセルまたはゲルキャップなどの固形投与形態の形態を取り得、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウムなど）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、テイル（tail）、シリカなど）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン、デンプングリコール酸ナトリウムなど）、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤および担体を用いて従来手段により調製されたものであり得る。こうした錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングされ得る。

【００９３】

経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形をとってもよく、またはそれらは、使用前に水および／または別の好適な液体担体と混合するための乾燥製品として配合され得る。こうした液体調製物は、従来手段により、任意により、懸濁化剤（例：ソルビトールシロップ、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、または水添食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性担体（例えば、アーモンド油、油性エステル、またはエチルアルコール）、甘味料、香料、マスキング剤、および防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、ソルビン酸）など、他の薬学的に許容可能な添加剤と共に調製され得る。

【００９４】

本発明の医薬組成物に有用な薬学的に許容可能な甘味料は、好ましくは、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、シクラミン酸ナトリウム、アリタルン（alitarné）、ジヒドロカルコン甘味料、モネリン、ステビオシドスクラロース（４，１'，６'ートリクロロ-４，１'，６'ートリデオキシガラクトスクロース）、または好ましくは、サッカリン、ナトリウムまたはカルシウムサッカリン、および任意により、ソルビトール、マンニトール、フルクトース、スクロース、マルトース、イソマルト、グルコース、水素化グルコースシロップ、キシリトール、キャラメルまたは蜂蜜などの少なくとも１つのバルク甘味料などの少なくとも１つの強力な甘味料を含む。強力な甘味料は、低濃度で適宜使用される。例えば、サッカリンナトリウムのＣＡＳ＃では、濃度は、最終配合物の約０．０４％～０．１％（重量／体積）の範囲であり得る。バルク甘味料は、約１０％～約３５％、好ましくは約１０％～１５％（重量／体積）の範囲のより高い濃度で効率よく使用され得る。低投与量配合物中の苦味成分を隠すことができる薬学的に許容可能な香料は、好ましくはチェリー、ラズベリー、カシス、またはイチゴ香料などのフルーツ香料である。２つの香料を組み合わせることで、非常に良い結果が得られ得る。高用量の配合物では、

10

20

30

40

50

キャラメルチョコレート、ミントクール、ファンタジーなど、より強い薬学的に許容可能な香料が必要とされ得る。

【0095】

各香料は、約0.05%～1%（重量／体積）の範囲の濃度で最終組成物中に存在し得る。強い香料の組み合わせが、有利に使用される。好ましくは、配合物の状況下で味および／または色のいかなる変化または損失も受けない香料が使用される。

【0096】

式（I）の化合物は、注射、簡便には静脈内、筋肉内または皮下注射、例えばボーラス注射または連続静脈内注入による非経口投与用に配合され得る。追加された防腐剤など、注射用配合物は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与容器で提示され得る。これらは、油性または水性賦形剤中の懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態を取り得、等張化剤、懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの配合剤を含み得る。あるいは、活性成分は、使用前に、好適な賦形剤、例えば、発熱物質非含有無菌水などと混合するために、粉末形態で存在し得る。

【0097】

式（I）の化合物は、例えば、カカオバターおよび／または他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む、坐剤または保持浣腸剤（retention enemas）などの直腸組成物に配合され得る。

【0098】

リガンド依存性イオンチャネルの媒介に関連する疾患の治療における当業者は、以下に示される試験結果から式（I）の化合物の治療有効量を容易に決定する。一般に、治療有効用量は、治療を受ける患者の体重の約0.001mg/kg～約50mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg～約10mg/kgであることが企図される。1日を通して適切な間隔で2つ以上の部分投与量の形態で、治療上有効な投与量を投与することが適切であり得る。部分投与量は、例えば、各々が単位剤形あたり約0.1mg～約1000mg、より具体的には約1～約500mgの活性成分を含む単位剤形として配合され得る。

【0099】

本明細書で使用する化合物の「治療有効量」とは、個体または動物に投与したときに、個体または動物において十分に高いレベルの化合物をもたらし、識別可能なP2X7受容体拮抗反応を引き起こす化合物の量である。

【0100】

正確な投与量および投与頻度は、当業者に周知のように、使用される式（I）の特定の化合物、治療される特定の状態、治療される状態の重症度、特定の患者の年齢、体重および全身状態、ならびに患者が服用している可能性がある他の医薬品によって異なる。さらに、「治療有効量」は、治療された患者の応答に応じて、かつ／または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少または増加し得る。したがって、上記の有効な1日量の範囲は、単なる指針である。

【0101】

命名法および構造

一般に、本出願で使用される命名法は、ChemSketch（登録商標）（ACDLabs）に基づいており、IUPACの体系的な命名法に従って生成される。本明細書に示す化学構造は、ISIS（登録商標）バージョン2.2を使用して作成した。本明細書の構造中の炭素、酸素、硫黄、または窒素原子に示す任意のオープンな原子価（open valency）は、特に明記しない限り、水素原子の存在を示す。窒素含有ヘテロアリアル環は、窒素原子上に、オープンな原子価で示され、R¹、R²、R³などの変数が、ヘテロアリアル環に示され、こうした変数は、オープンな原子価窒素に結合または連結され得る。任意の構造内に、キラル中心が存在するが、キラル中心に、特定の立体化学が示されていない場合、その構造内にキラル中心に関連する両方のエナンチオマーが含まれる。本明細書に示される構造が、複数の互変異性形態で存在し得る場合、その構造に、こうし

10

20

30

40

50

た互変異性体がすべて含まれる。本明細書において、構造内に表される原子は、こうした原子のすべての天然に存在する同位体を包含することを意図している。したがって、例えば、本明細書で表される水素原子は、重水素およびトリチウムを含むことを意味し、炭素原子は、 ^{13}C および ^{14}C 同位体を含むことを意味する。

【0102】

略語

以下のスキームおよび実施例の説明で使用され得る略語は次のとおりである：

CC：カラムクロマトグラフィー；DCM：ジクロロメタン；DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル；DMF：ジメチルホルムアミド；EP：石油エーテル；EtOAc：酢酸エチル；EtOH：エタノール；hrs：時間；MeCN：アセトニトリル；min：分；N：正常；NMR：核磁気共鳴；PPh₃：トリフェニルホスフィン；PPh₃O：トリフェニルホスフィンオキシド；r. t.：室温；THF：テトラヒドロフラン；LC-MS：液体クロマトグラフィー-質量分析；K₂CO₃：炭酸カリウム；Na₂SO₄：硫酸ナトリウム；HPLC：高速液体クロマトグラフィー；o. n.：一晚；CH₃ONa：ナトリウムメトキシド；NaCl：塩化ナトリウム；CDI：1, 1'-カルボニルジイミダゾール；DBU：1, 5-ジアザビシクロ(5. 4. 0)ウンデセ-5-エン；HCl：塩酸；Y：収率

【0103】

実験部分

以下の実施例は、本発明を説明するものである。特に明記しない限り、すべての詳細（特にパーセンテージおよび量）は重量に関連する。

【0104】

中間体の合成

出発物質として使用される置換ニトリル誘導体のほとんどは、化学品のプロバイダーから購入した。

【0105】

10

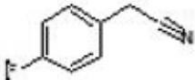
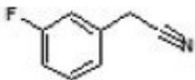
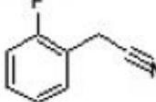
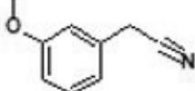
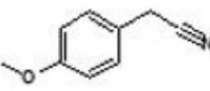
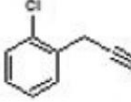
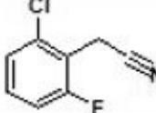
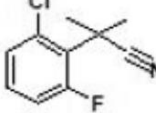
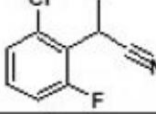
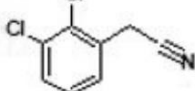
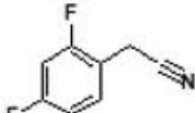
20

30

40

50

【表 2 3】

ニトリル誘導体の構造	C A S 番 号
	459-22-3
	501-00-8
	326-62-5
	19924-43-7
	104-47-2
	2856-63-5
	75279-55-9
	149489-22-5
	1260829-70-6
	3218-45-9
	656-35-9

【 0 1 0 6 】

10

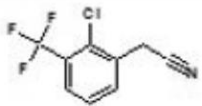
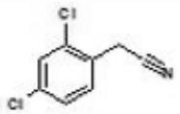
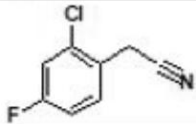
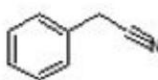
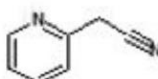
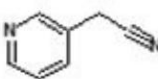
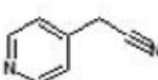
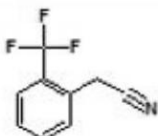
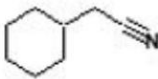
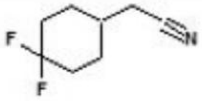
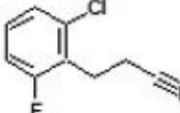
20

30

40

50

【表 2 4】

ニトリル誘導体の構造	C A S 番号
	22902-81-4
	6306-60-1
	75279-56-0
	140-29-4
	2739-97-1
	6443-85-2
	13121-99-8
	3038-47-9
	4435-14-7
	959600-88-5
	1057676-61-5*

【 0 1 0 7 】

10

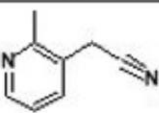
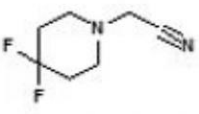
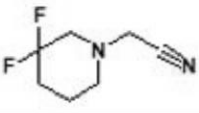
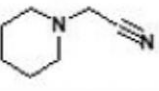
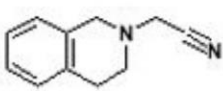
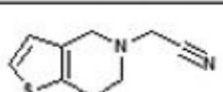
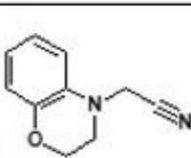
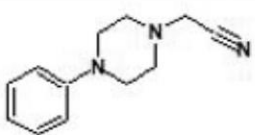
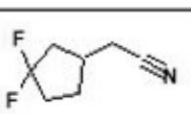
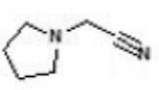
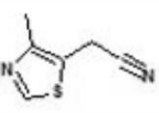
20

30

40

50

【表 2 5】

ニトリル誘導体の構造	C A S 番号
	101166-73-8
	824413-96-9
	1893257-09-7
	3010-03-5
	91349-97-2
	1016871-73-0
	308851-73-2
	65884-01-7
	1701764-04-6
	29134-29-0
	50382-33-7

【 0 1 0 8 】

10

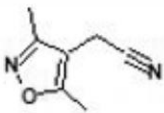
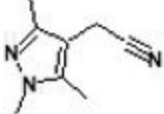
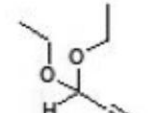
20

30

40

50

【表 2 6】

ニトリル誘導体の構造	C A S 番号
	35166-42-8
	113619-01-5
	6136-93-2

10

【0109】

出発物質として使用されるいくつかのニトリル誘導体は、この一般的な手順に従って合成されたものである：

【0110】

K_2CO_3 (1.5 当量) を日和見アミン (1.0 当量) およびプロモアセトニトリル (1.1 当量) を含む ACN (10 mL) 溶液に加え、混合物を室温で攪拌した。次に、沈殿した塩を濾別し、濾液を減圧蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ($DCM/ACOE t$ 1:1 v/v) で精製し、純粋なニトリル誘導体を得た ($y = 61 \sim 97\%$)。

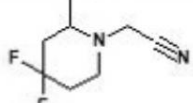
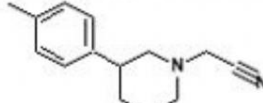
20

【0111】

この手順を用いて、対応する市販の出発物質から始めて、中間体 0 a ($y = 64\%$)、0 b ($y = 70\%$) を調製した。

【0112】

【表 2 7】

中間体	構造	中間体	構造
0a		0b	

30

【0113】

N' -ヒドロキシエタンイミドアミド誘導体 (IV) の調製 (典型的な手順)
 ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.5 当量) および K_2CO_3 (2.5 当量) を $EtOH$ (20~40 mL) に溶解し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、好適なニトリル誘導体 (1.0 当量) (V) を添加し、反応混合物を 12 時間加熱還流した。沈殿した固形物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を CC ($DCM/EtOAc$ 1:1 v/v) で精製し、純粋な N' -ヒドロキシエタンイミドアミドを得た ($y = 35 \sim 97\%$)。

40

【0114】

この手順を使用して、中間体 1 a ($y = 64\%$)、1 b ($y = 70\%$)、1 c ($y = 72\%$)、1 d ($y = 80\%$)、1 e ($y = 55\%$)、1 f ($y = 82\%$)、1 g ($y = 79\%$)、1 h ($y = 72\%$)、1 i ($y = 46\%$)、1 j ($y = 68\%$)、1 k ($y = 69\%$)、1 l ($y = 82\%$)、1 m ($y = 96\%$)、1 n ($y = 71\%$)、1 o ($y = 79\%$)、1 p ($y = 94\%$)、1 q ($y = 95\%$)、1 r ($y = 72\%$)、1 s ($y = 97\%$)、1 u ($y = 71\%$)、1 v ($y = 47\%$)、1 w ($y = 76\%$)、1 x ($y = 92\%$)、1 y ($y = 56\%$)、1 z ($y = 91\%$)、1 a a ($y = 76\%$)、1 b b (y

50

= 90%)、1 c c (y = 79%)、1 d d (y = 72%)、1 e e (y = 87%)、1 f f (y = 85%)、1 g g (y = 61%)、1 h h (y = 69%)、1 i i (y = 66%)、1 j j (y = 88%)、1 k k (y = 95%)、1 l l (y = 90%)、1 m m (y = 84%) は、対応する市販のニトリル誘導体から出発して調製した。

【0115】

【表28】

中間体	構造	中間体	構造
1a		1b	
1c		1d	
1e		1f	
1g		1h	
1i		1j	
1k		1l	
1m		1n	
1o		1p	
1q		1r	

【0116】

10

20

30

40

50

【表 29】

中間体	構造	中間体	構造
1s		1u	
1v		1w	
1x		1y	
1z		1aa	
1bb		1cc	
1dd		1ee	
1ff		1gg	
1hh		1ii	
1jj		1kk	
1ll		1mm	

【0117】

1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン (II) の調製 (典型的な手順)
 好適な中間体 IV (1.0 当量) を含む 1, 4-ジオキサン (10~30 mL) 溶液に、
 CDI (1.5 当量) および DBU (1.1 当量) を室温で加え、混合物を 105℃で 3
 時間攪拌した。冷却後、混合物を水で希釈し、EtOAc で洗浄し、3N HCl で pH
 2 に調整し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄
 で乾燥させ、真空濃縮した。粗残渣を CC (ヘキサン/EtOAc 1:1 v/V) によ
 り精製し、純粋な 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを得た (y = 20~
 98%)。

【0118】

この手順を使用して：

中間体 2a (y = 87%) は、1a から調製した；
 中間体 2b (y = 86%) は、1b から調製した；
 中間体 2c (y = 85%) は、1c から調製した；
 中間体 2d (y = 61%) は、1d から調製した；
 中間体 2e (y = 88%) は、1e から調製した；

中間体 2 f (y = 59%) は、1 f から調製した；
中間体 2 g (y = 85%) は、1 g から調製した；
中間体 2 h (y = 61%) は、1 h から調製した；
中間体 2 i (y = 41%) は、1 i から調製した；
中間体 2 j (y = 90%) は、1 j から調製した；
中間体 2 k (y = 76%) は、1 k から調製した；
中間体 2 l (y = 77%) は、1 l から調製した；
中間体 2 m (y = 76%) は、1 m から調製した；
中間体 2 n (y = 76%) は、1 n から調製した；
中間体 2 o (y = 61%) は、1 o から調製した；
中間体 2 p (y = 48%) は、1 p から調製した；
中間体 2 q (y = 20%) は、1 q から調製した；
中間体 2 r (y = 46%) は、1 r から調製した；
中間体 2 s (y = 98%) は、1 s から調製した；
中間体 2 u (y = 72%) は、1 u から調製した；
中間体 2 v (y = 72%) は、1 v から調製した；
中間体 2 w (y = 75%) は、1 w から調製した；
中間体 2 x (y = 60%) は、1 x から調製した；
中間体 2 y (y = 40%) は、1 y から調製した；
中間体 2 z (y = 82%) は、1 z から調製した；
中間体 2 a a (y = 86%) は、1 a a から調製した；
中間体 2 b b (y = 89%) は、1 b b から調製した；
中間体 2 c c (y = 67%) は、1 c c から調製した；
中間体 2 d d (y = 44%) は、1 d d から調製した；
中間体 2 e e (y = 52%) は、1 e e から調製した；
中間体 2 f f (y = 84%) は、1 f f から調製した；
中間体 2 g g (y = 61%) は、1 g g から調製した；
中間体 2 h h (y = 56%) は、1 h h から調製した；
中間体 2 i i (y = 83%) は、1 i i から調製した；
中間体 2 j j (y = 40%) は、1 j j から調製した；
中間体 2 k k (y = 57%) は、1 k k から調製した；
中間体 2 l l (y = 57%) は、1 l l から調製した；
中間体 2 m m (y = 50%) は、1 m m から調製した。
【0119】

10

20

30

40

50

【表 30】

中間体	構造	中間体	構造
2a		2b	
2c		2d	
2e		2f	
2g		2h	
2i		2j	
2k		2l	
2m		2n	
2o		2p	
2q		2r	
2s		2u	

【0120】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

中間体	構造	中間体	構造
2v		2w	
2x		2y	
2z		2aa	
2bb		2cc	
2dd		2ee	
2ff		2gg	
2hh		2ii	
2jj		2kk	
2ll		2mm	

【0121】

1, 2, 4-チアジアゾール-5(4H)-オン(IIa)の調製(典型的な手順)
 好適な中間体VI(1.0当量)とTCDI(1.5当量)の混合物を含むTHF(20 mL)を室温で30分間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発させた。得られた残渣をTHF(20 mL)に溶解し、その溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(3.0当量)を加え、得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。その抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発させた。生成物を精製せずに次のステップで使用した。このようにして、純粋な1, 2, 4-チアジアゾール-5(4H)-オンが得られた(y = 66~82%)。

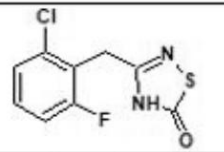
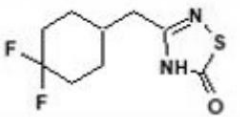
【0122】

この手順を使用して：
 中間体3a(y = 66%)は、中間体1gから調製した；

中間体 3 b ($y = 82\%$) は、中間体 1 v から調製した。

【 0 1 2 3 】

【表 3 2】

中間体	構造
3a	
3b	

【 0 1 2 4 】

最終化合物の合成の一般的な手順

方法 A

実施例 1 ～ 7 の調製

中間体 2 (1.0 当量)、好適な市販のアルコール (1.0 当量)、および PPh_3 (4.0 当量) を含む THF (5 ～ 10 mL) 溶液に、 0°C で、40 重量 % の DEAD 溶液 (4.0 当量) を含むトルエンを滴下した。反応混合物は、室温で、不活性雰囲気下において 24 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した。残渣を最小量のジエチルエーテルに溶解し、 -20°C で冷却して白色沈殿物 (PPh_3O および還元 DEAD) を形成し、これを濾別した。濾液は、減圧濃縮した。粗生成物を HPLC により精製し、純粋な所望の化合物が得られた ($y = 9\% \sim 66\%$)。

【 0 1 2 5 】

この手順に従って、好適な中間体およびアルコールを使用して以下の化合物を調製した。

【 0 1 2 6 】

【表 3 3】

実施例	収率	中間体	アルコール
実施例 1	60%	中間体 2a	2-クロロ-6-フルオロベンジルアルコール (CAS:56456-50-9)
実施例 2	34%	中間体 2a	2,4-ジメトキシベンジルアルコール (CAS:7314-44-5)
実施例 3	9%	中間体 2a	4-メトキシベンジルアルコール (CAS:105-13-5)
実施例 4	66%	中間体 2a	3,5-ジメトキシベンジルアルコール (CAS:705-76-0)
実施例 5	39%	中間体 2a	2-ブロモ-5-フルオロベンジルアルコール (CAS:202865-66-5)
実施例 6	26%	中間体 2o	2-クロロ-6-フルオロベンジルアルコール (CAS:56456-50-9)
実施例 7	16%	中間体 2d	2-クロロ-6-フルオロベンジルアルコール (CAS:56456-50-9)

【 0 1 2 7 】

方法 B

実施例 8 ～ 49 の調製

中間体 2 (1.0 当量) を含む MeCN / DMF (5 : 1 v / v 5 ～ 10 mL / 1 ～ 3 mL) の冷 (0°C) 溶液に、 K_2CO_3 (2.5 当量) を加え、その後、好適な市販の利用可能なハロゲン化物 (1.2 当量) を加えた。反応物を室温まで加温し、同じ温度で一晩攪拌した。水の添加により反応をクエンチさせ、EtOAc で抽出した。有機層を合わ

せ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をHPLCにより精製し、純粋な所望の化合物が得られた ($y = 1.4\% \sim 83\%$)。

【0128】

この手順に従って、好適な中間体および反応物を使用して以下の化合物を調製した。

【0129】

【表34】

実施例	収率	中間体	反応物
8	68%	2a	5-(クロロメチル)-4-メチル-1,3-チアゾール (CAS:10014-52-5)
9	50%	2a	2,4-ジクロロベンジルクロリド (CAS:94-99-5)
10	40%	2a	(1-クロロエチル)ベンゼン (CAS:872-65-1)
11	59%	2a	1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン (CAS:65130-46-3)
12	66%	2a	(ブロモメチル)シクロヘキサン (CAS:2550-36-9)
13	49%	2j	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)
14	56%	2n	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)
15	56%	2k	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)
16	48%	2l	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)
17	64%	2m	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)
18	70%	2g	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)
19	61%	2c	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS:55117-15-2)

【0130】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

実施例	収率	中間体	反応物
20	61%	2f	2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド(CAS:55117-15-2)
21	46%	2g	ベンジルクロリド(CAS:100-44-7)
22	67%	2g	2-クロロベンジルクロリド(CAS:611-19-8)
23	37%	2g	2-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド(CAS:21742-00-7)
24	56%	2g	3-(クロロメチル)-2-メチルピリジン(CAS:120277-68-1)
25	83%	2g	(1-クロロメチル)-4-フルオロ-2-メチルベンゼン(CAS:80141-92-0)
26	73%	2g	3-フルオロベンジルクロリド(CAS:456-42-8)
27	57%	2g	2-メチルベンジルクロリド(CAS:552-45-4)
28	66%	2g	1-(クロロメチル)-2-メトキシベンゼン(CAS:7035-02-1)
29	33%	2g	1-(クロロメチル)-ナフタレン(CAS:86-52-2)
30	80%	2g	5-(クロロメチル)キノリン(CAS:110333-07-8)
31	33%	2g	5-(クロロメチル)-4-メチル-1,3-チアゾール(CAS:10014-52-5)
32	66%	2g	2-クロロメチル-オキサゾール(CAS:185246-17-7)
33	14%	2g	5-(クロロメチル)チアゾール塩酸塩(CAS:131052-44-3)
34	50%	2g	2-(クロロメチル)チアゾール(CAS:3364-78-1)
35	30%	2g	1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(CAS:860807-20-1)
36	78%	2g	4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(CAS:19788-37-5)
37	35%	2g	5-クロロメチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(CAS:386715-33-9)
38	21%	2g	5-(クロロメチル)ピリミジン塩酸塩(CAS:1337879-54-5)
39	64%	2g	2-(クロロメチル)ピリミジン塩酸塩(CAS:936643-80-0)
40	33%	2g	5-(クロロメチル)オキサゾール(CAS:172649-57-9)
41	27%	2g	2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(CAS:3914-42-9)
42	28%	2g	3-ピコリルクロリド塩酸塩(CAS:6959-48-4)
43	15%	2g	4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(CAS:1822-51-1)
44	20%	2g	3-(クロロメチル)-フラン(CAS:14497-29-1)
45	50%	2g	2-(クロロメチル)-5-フルオロピリミジン(CAS:1196151-61-7)
46	54%	2g	5-(クロロメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール(CAS:852227-86-2)
47	77%	2g	2-(クロロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール(CAS:19225-92-4)
48	51%	2g	1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン(CAS:65130-46-3)
49	40%	2g	1-(1-クロロエチル)ベンゼン(CAS:672-65-1)

方法 C

実施例 50～80 の調製

中間体 2 (1.0 当量) を含む MeCN / DMF (5 : 1 v / v 5 ~ 10 mL / 1 ~ 3 mL) の冷 (0℃) 溶液に K₂CO₃ を加え (1.1 当量)、その後、市販のハロゲン化合物 (0.8 当量) を加えた。反応物を室温まで加温した後、同じ温度で 3 時間撹拌した。水の添加により反応をクエンチさせ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を HPLC により精製し、純粋な所望の化合物が得られた (y = 12% ~ 97%)。

【0131】

この手順に従って、好適な中間体および反応物を使用して以下の化合物を調製した。

【0132】

【表36】

実施例	収率	中間体	反応物
50	62%	2a	1-(ブロモエチル)-2,3-ジクロロベンゼン(CAS:57915-78-3)
51	55%	2a	2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミド(CAS:45767-66-6)
52	46%	2a	2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(CAS:261763-22-8)
53	65%	2a	2,4-ジフルオロベンジルブロミド(CAS:23915-07-3)
54	58%	2a	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
55	71%	2g	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
56	94%	2g	2-フルオロベンジルブロミド(CAS:446-48-0)
57	90%	2g	3-メトキシベンジルブロミド(CAS:874-98-6)
58	75%	2g	2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(CAS:261763-22-8)
59	57%	2g	1-(ブロモエチル)-2,3-ジクロロベンゼン(CAS:57915-78-3)
60	70%	2g	2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミド(CAS:45767-66-6)
61	62%	2g	2,4-ジフルオロベンジルブロミド(CAS:23915-07-3)
62	51%	2g	2-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(CAS:31106-82-8)
63	88%	2g	4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(CAS:402-49-3)
64	72%	2g	3-ブロモメチル-2-メチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン(CAS:917396-30-6)
65	81%	2g	4-クロロベンジルブロミド(CAS:622-95-7)
66	90%		2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)フラン(CAS:17515-77-4)
67	73%	2g	1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼン(CAS:104-81-4)
68	97%	2g	1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン(CAS:2746-25-0)
69	12%	2g	ブロモメチル-シクロブタン(CAS:17247-58-4);反応条件室温で96時間
70	25%	2g	8-(ブロモメチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(CAS:74286-87-6);反応条件60℃で5日間。
71	51%	2j	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
72	61%	2l	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
73	50%	2n	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)

【0133】

【表37】

実施例	収率	中間体	反応物
74	57%	2m	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
75	78%	2c	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
76	93%	2f	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
77	74%	2h	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
78	50%	2i	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
79	30%	2r	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)
80	71%	2k	4-フルオロベンジルブロミド(CAS:459-46-1)

【0134】

方法D

実施例81～134、実施例139～147および実施例150～251の調製
 中間体2または3(1.0当量)を含むDMF(5～12mL)の冷(0℃)溶液にCH

3 ONa (1.5 または 3.0 当量) を加え、この混合物を同じ温度で 10 分間攪拌した。次に、好適な市販のハロゲン化物 (2.5 または 5.0 当量) を加え、反応混合物を室温まで加温し、好適な温度で不定の時間攪拌した (特定の例を参照されたい)。水の添加により反応をクエンチさせ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を HPLC により精製し、純粋な所望の化合物が得られた (y = 3% ~ 96%)。

【0135】

この手順を使用して化合物：

実施例 81 (収率 89%) は、中間体 2b および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した；反応条件：室温で一晩。

10

実施例 82 (収率 64%) は、中間体 2g および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した；反応条件：70℃で一晩。

実施例 83 (収率 74%) は、中間体 2g および (ブロモメチル) シクロプロパン (CAS: 7051-34-5) から調製した；反応条件：室温で一晩。

実施例 84 (収率 67%) は、中間体 2g および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した；反応条件：70℃で一晩。

実施例 85 (収率 58%) は、中間体 2g および (ブロモメチル) シクロペンタン (CAS: 3814-30-0) から調製した；反応条件：80℃で一晩。

実施例 86 (収率 50%) は、中間体 2g および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジメチルシクロヘキサン (CAS: 1432681-20-3)；反応条件：60℃で 24 時間。

20

実施例 87 (収率 28%) は、中間体 2g および 1-(ブロモメチル)-1,1-メチルシクロヘキサン (CAS: 408307-48-2) から調製した；反応条件：60℃で 2 週間。

実施例 88 (収率 18%) は、中間体 2g および 2-(ブロモメチル)-ビシクロ [2.2.1] ヘプタン (CAS: 55932-58-6) から調製した；反応条件：室温で 2 週間、次いで 60℃で 7 日間。

実施例 89 (収率 36%) は、中間体 2g および 3-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (CAS: 116131-44-3) から調製した；反応条件：室温で 5 日間。

実施例 90 (収率 68%) は、中間体 2g および 1-ブromo-2-ペンチン (CAS: 16400-32-1) から調製した；反応条件：室温で 2 時間。

30

実施例 91 (収率 34%) は、中間体 2g および 1-(ブロモメチル)-ビシクロ [2.2.1] ヘプタン (CAS: 61192-17-4) から調製した；反応条件：70℃で 5 日間。

実施例 92 (収率 23%) は、中間体 2g および (ブロモメチル) シクロヘプタン (CAS: 3814-32-2) から調製した；反応条件：室温で 9 日間。

実施例 93 (収率 35%) は、中間体 2g および 4-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (CAS: 125552-89-8) から調製した；反応条件：室温で 5 日間。

実施例 94 (収率 24%) は、中間体 2g および 2-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (CAS: 34723-82-5) から調製した；反応条件：室温で 5 日間。

40

実施例 95 (収率 84%) は、中間体 2g および 1-ブromo-2-ブチン (CAS: 3355-28-0) から調製した；反応条件：室温で 3 時間。

実施例 96 (収率 3%) は、中間体 2g および 1-(ブロモメチル)-1-フルオロシクロヘキサン (CAS: 17171-00-5) から調製した；反応条件：70℃で 7 日間。

実施例 97 (収率 19%) は、中間体 2g および 2-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 1817326-97-4) から調製した；反応条件：70℃で 5 日間。

実施例 98 (収率 14%) は、中間体 2g および 2-(クロロメチル)-1,4-ジオキサン (CAS: 21048-16-8) から調製した；反応条件：60℃で 1 ヶ月。

50

実施例 99 (収率 25%) は、中間体 2 g および 2- (ブロモメチル) -1, 1-ジメチルシクロヘキサン (CAS: 1501249-61-1) から調製した; 反応条件: 60°C で 7 日間。

実施例 100 (収率 37%) は、中間体 2 g および ブロモメトキシメタン (CAS: 13057-17-5) から調製した; 反応条件: 室温で 5 日間。

実施例 101 (収率 70%) は、中間体 2 g および ブロモメトキシエタン (CAS: 53588-92-4) から調製した; 反応条件: 室温で一晩。

実施例 102 (収率 37%) は、中間体 2 g および 1- (ブロモメトキシ) -プロパン (CAS: 59375-50-7) から調製した; 反応条件: 室温で 4 日間。

実施例 104 (収率 65%) は、中間体 2 p および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間。

10

実施例 105 (収率 90%) は、中間体 2 s および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間。

実施例 107 (収率 77%) は、中間体 2 b および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で 3 時間。

実施例 108 (収率 79%) は、中間体 2 o および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間。

実施例 109 (収率 93%) は、中間体 2 d および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間。

実施例 110 (収率 28%) は、中間体 2 p および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 室温で 24 時間、次いで 60°C で 24 時間。

20

実施例 111 (収率 29%) は、中間体 2 r および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 室温で一晩、次いで 80°C で 3 時間。

実施例 112 (収率 88%) は、中間体 2 e および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60°C で一晩。

実施例 113 (収率 59%) は、中間体 2 l および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°C で一晩。

実施例 114 (収率 84%) は、中間体 2 n および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°C で一晩。

30

実施例 115 (収率 31%) は、中間体 2 j および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60°C で 48 時間。

実施例 116 (収率 50%) は、中間体 2 s および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60°C で一晩。

実施例 117 (収率 61%) は、中間体 2 f および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60°C で一晩。

実施例 118 (収率 29%) は、中間体 2 m および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60°C で一晩。

実施例 119 (収率 80%) は、中間体 2 k および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°C で一晩。

40

実施例 120 (収率 89%) は、中間体 2 c および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°C で一晩。

実施例 121 (収率 53%) は、中間体 2 h および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°C で一晩。

実施例 122 (収率 50%) は、中間体 2 i および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°C で一晩。

実施例 123 (収率 21%) は、中間体 2 q および (ブロモメチル) シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60°C で一晩。

実施例 125 (収率 78%) は、中間体 2 b および (ブロモメチル) シクロヘキサン (C

50

AS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 70℃で一晩。

実施例126 (収率75%) は、中間体2oおよび(ブロメチル)シクロヘキサン (CAS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 60℃で一晩。

実施例127 (収率90%) は、中間体2dおよび(ブロメチル)シクロヘキサン (CAS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 60℃で一晩。

実施例128 (収率70%) は、中間体2gおよび3-(ブロメチル)-1,1-ジフルオロシクロペンタン (CAS : 1695914-13-6) から調製した ; 反応条件 : 60℃で24時間。

実施例129 (収率96%) は、中間体2uおよび(ブロメチル)シクロヘキサン (CAS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 70℃で一晩。

実施例130 (収率93%) は、中間体2uおよび2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS : 55117-15-2) から調製した ; 反応条件 : 室温で一晩。

実施例131 (収率85%) は、中間体2uおよび4-フルオロベンジルブロミド (CAS : 459-46-1) から調製した ; 反応条件 : 室温で3時間。

実施例132 (収率91%) は、中間体2vおよび2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS : 55117-15-2) から調製した ; 反応条件 : 室温で一晩。

実施例133 (収率64%) は、中間体2vおよび(ブロメチル)シクロヘキサン (CAS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 70℃で一晩。

実施例134 (収率50%) は、中間体2vおよび4-フルオロベンジルブロミド (CAS : 459-46-1) から調製した ; 反応条件 : 室温で3時間。

実施例139 (収率48%) は、中間体3aおよび4-フルオロベンジルブロミド (CAS : 459-46-1) から調製した ; 反応条件 : 室温で一晩。

実施例140 (収率24%) は、中間体3aおよび(ブロメチル)シクロヘキサン (CAS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 60℃で一晩。

実施例141 (収率44%) は、中間体3aおよび4-(ブロメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS : 858121-94-5) から調製した ; 反応条件 : 60℃で一晩。

実施例142 (収率59%) は、中間体2gおよび1-ブromo-2-シクロヘキシルエタン (CAS : 1647-26-3) から調製した ; 反応条件 : 60℃で一晩。

実施例143 (収率45%) は、中間体2gおよび1-(2-ブromoエチル)ピペリジン (CAS : 56477-57-7) から調製した ; 反応条件 : 60℃で一晩。

実施例144 (収率76%) は、中間体2wおよび2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS : 55117-15-2) から調製した ; 反応条件 : 60℃で2時間。

実施例145 (収率60%) は、中間体2wおよび4-フルオロベンジルブロミド (CAS : 459-46-1) から調製した ; 反応条件 : 室温で2時間。

実施例146 (収率69%) は、中間体2wおよび(ブロメチル)シクロヘキサン (CAS : 2550-36-9) から調製した ; 反応条件 : 50℃で48時間。

実施例147 (収率19%) は、中間体2wおよび4-(ブロメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS : 858121-94-5) から調製した ; 反応条件 : 50℃で48時間。

実施例150 (収率69%) は、中間体2cおよび4-(ブロメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS : 858121-94-5) から調製した ; 反応条件 : 50℃で48時間。

実施例151 (収率47%) は、中間体2bおよび4-(ブロメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS : 858121-94-5) から調製した ; 反応条件 : 50℃で48時間。

実施例152 (収率44%) は、中間体2aおよび4-(ブロメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS : 858121-94-5) から調製した ; 反応条件 : 50℃で48時間。

実施例153 (収率56%) は、中間体2kおよび4-(ブロメチル)-1,1-ジフ

10

20

30

40

50

ルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例154 (収率33%) は、中間体2eおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例155 (収率39%) は、中間体2lおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例156 (収率57%) は、中間体2jおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

10

実施例157 (収率48%) は、中間体2sおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例158 (収率40%) は、中間体2fおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例159 (収率42%) は、中間体2mおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

20

実施例160 (収率62%) は、中間体2dおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例161 (収率63%) は、中間体2oおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例162 (収率48%) は、中間体2nおよび4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50℃で48時間。

実施例163 (収率47%) は、中間体2uおよび1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン (CAS: 65130-46-3) から調製した; 反応条件: 室温で24時間。

30

実施例164 (収率48%) は、中間体2vおよび1-(1-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼン (CAS: 65130-46-3) から調製した; 反応条件: 室温で24時間。

実施例165 (収率72%) は、中間体2vおよび2-フルオロベンジルブロミド (CAS: 446-48-0) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例166 (収率84%) は、中間体2vおよび4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (CAS: 402-49-3) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例167 (収率71%) は、中間体2vおよび2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (CAS: 261763-22-8) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

40

実施例168 (収率75%) は、中間体2vおよび2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)フラン (CAS: 17515-77-4) から調製した; 反応条件: 室温で2時間。

実施例169 (収率74%) は、中間体2vおよび3-ブロモメチル-5-メチル-イソオキサゾール (CAS: 130628-75-0) から調製した; 反応条件: 室温で2時間。

実施例170 (収率86%) は、中間体2vおよび2-クロロベンジルクロリド (CAS: 611-19-8) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

50

実施例 171 (収率 65%) は、中間体 2v および (1-クロロメチル) - 4-フルオロ - 2-メチルベンゼン (CAS: 80141-92-0) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 172 (収率 53%) は、中間体 2v および (2-ブロモエチル) ベンゼン (CAS: 103-63-9) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 173 (収率 55%) は、中間体 2g および 3-(ブロモメチル) - 6, 6-ジフルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (CAS: 1393569-74-8) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 174 (収率 95%) は、中間体 2g およびヨードメタン (CAS: 74-88-4) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間。

実施例 175 (収率 58%) は、中間体 2g およびブロモエタン (CAS: 74-96-4) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間。

実施例 176 (収率 71%) は、中間体 2g および 1-ブロモプロパン (CAS: 106-94-5) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 177 (収率 86%) は、中間体 2g および 1-ブロモブタン (CAS: 109-65-9) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 178 (収率 38%) は、中間体 2g および 1-ブロモ - 2-メチルプロパン (CAS: 78-77-3) から調製した; 反応条件: 60°Cで 3 日間。

実施例 179 (収率 84%) は、中間体 2g および 3-シクロヘキシルプロピルブロミド (CAS: 34094-21-8) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 180 (収率 75%) は、中間体 2g および 1-(3-ブロモプロピル) ピペリジン臭化水素酸塩 (CAS: 58689-34-2) から調製した; 反応条件: 60°Cで 2 日間。

実施例 181 (収率 18%) は、中間体 2g および 1-(2-ブロモエチル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン臭化水素酸塩 (CAS: 1996969-81-3) から調製した; 反応条件: 60°Cで 2 日間。

実施例 182 (収率 26%) は、中間体 2g および 1-(3-ブロモプロピル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン臭化水素酸塩 (CAS: 1782084-16-5) から調製した; 反応条件: 60°Cで 2 日間。

実施例 183 (収率 57%) は、中間体 2g および 4-(ブロモメチル) - 1-シクロペンテン (CAS: 80864-33-1) から調製した; 反応条件: 室温で 2 時間、60°Cで一晩。

実施例 184 (収率 47%) は、中間体 2g および 1-(ブロモメチル) - 4-(トリフルオロメチル) - シクロヘキサン (CAS: 858121-96-7) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 185 (収率 56%) は、中間体 2g および 1-(ブロモメチル) - 4-フルオロシクロヘキサン (CAS: 1784609-74-0) から調製した; 反応条件: 60°Cで一晩。

実施例 186 (収率 23%) は、中間体 2kk および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で 3 時間。

実施例 187 (収率 23%) は、中間体 2kk および 2-クロロ - 6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で 3 時間。

実施例 188 (収率 18%) は、中間体 2v および 1-クロロエチルベンゼン (CAS: 672-65-1) から調製した; 反応条件: 60°Cで 1 週間。

実施例 189 (収率 76%) は、中間体 2v および 5-クロロメチル - 2-(トリフルオロメチル) ピリジン (CAS: 386715-33-9) から調製した; 反応条件: 60°Cで 3 日間。

実施例 190 (収率 83%) は、中間体 2v および 2-(クロロメチル) - 5-フルオロピリミジン (CAS: 1196151-61-7) から調製した; 反応条件: 60°Cで 3 日間。

10

20

30

40

50

実施例 191 (収率 47%) は、中間体 2v および 2-(クロロメチル)チアゾール (CAS: 3364-78-1) から調製した; 反応条件: 60℃で3日間。

実施例 192 (収率 84%) は、中間体 2v および 3-ブロモメチル-2-メチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (CAS: 917396-30-6) から調製した; 反応条件: 室温で4時間。

実施例 193 (収率 41%) は、中間体 2v および 5-(クロロメチル)チアゾール塩酸塩 (CAS: 131052-44-3) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 194 (収率 46%) は、中間体 2v および 2-クロロメチル-オキサゾール (CAS: 185246-17-7) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 195 (収率 39%) は、中間体 2v および 5-(クロロメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール (CAS: 852227-86-2) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 196 (収率 45%) は、中間体 2v および 3-(クロロメチル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール (CAS: 1192-80-9) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 197 (収率 29%) は、中間体 2v および 5-(クロロメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール (CAS: 1192-81-0) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 198 (収率 37%) は、中間体 2v および 1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (CAS: 860807-20-1) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 199 (収率 35%) は、中間体 2v および 5-(クロロメチル)オキサゾール (CAS: 172649-57-9) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 200 (収率 54%) は、中間体 2v および チアゾール、5-(クロロメチル)-4-メチル-、塩酸塩 (CAS: 1301739-54-7) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 201 (収率 35%) は、中間体 2v および 2-(クロロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール塩酸塩 (CAS: 19225-92-4); 反応条件: 室温で一晩。

実施例 202 (収率 39%) は、中間体 3b および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1); 反応条件: 室温で3時間。

実施例 203 (収率 21%) は、中間体 3b および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で一晩。

実施例 204 (収率 70%) は、中間体 2gg および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で2時間。

実施例 205 (収率 67%) は、中間体 2gg および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 206 (収率 62%) は、中間体 2gg および (ブロモメチル)シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 60℃で24時間。

実施例 207 (収率 70%) は、中間体 2gg および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 60℃で24時間。

実施例 208 (収率 72%) は、中間体 2ll および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で2時間。

実施例 209 (収率 86%) は、中間体 2ll および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 60℃で一晩。

実施例 210 (収率 28%) は、中間体 2ll および (ブロモメチル)シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 室温で2時間。

実施例 211 (収率 31%) は、中間体 2ll および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 室温で2時間。

10

20

30

40

50

実施例 2 1 2 (収率 4 1 %) は、中間体 2 m m および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 2 4 時間。

実施例 2 1 3 (収率 3 2 %) は、中間体 2 m m および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C で一晩。

実施例 2 1 4 (収率 3 9 %) は、中間体 2 m m および (ブロモメチル) シクロヘキサン (C A S : 2 5 5 0 - 3 6 - 9) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C で一晩。

実施例 2 1 5 (収率 4 6 %) は、中間体 2 m m および 4-(ブロモメチル)-1, 1-ジフルオロシクロヘキサン (C A S : 8 5 8 1 2 1 - 9 4 - 5) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C で一晩。

実施例 2 1 6 (収率 2 9 %) は、中間体 2 x および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 2 時間。

実施例 2 1 7 (収率 4 9 %) は、中間体 2 x および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C で一晩。

実施例 2 1 8 (収率 3 7 %) は、中間体 2 x および (ブロモメチル) シクロヘキサン (C A S : 2 5 5 0 - 3 6 - 9) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C にて 2 4 時間。

実施例 2 1 9 (収率 3 6 %) は、中間体 2 x および 4-(ブロモメチル)-1, 1-ジフルオロシクロヘキサン (C A S : 8 5 8 1 2 1 - 9 4 - 5) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C で 3 4 時間。

実施例 2 2 0 (収率 2 0 %) は、中間体 2 y および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 室温で一晩。

実施例 2 2 1 (収率 2 2 %) は、中間体 2 y および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 2 時間。

実施例 2 2 2 (収率 2 6 %) は、中間体 2 y および (ブロモメチル) シクロヘキサン (C A S : 2 5 5 0 - 3 6 - 9) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C にて 2 4 時間。

実施例 2 2 3 (収率 2 0 %) は、中間体 2 y および 4-(ブロモメチル)-1, 1-ジフルオロシクロヘキサン (C A S : 8 5 8 1 2 1 - 9 4 - 5) から調製した ; 反応条件 : 6 0 °C で 3 4 時間。

実施例 2 2 4 (収率 5 8 %) は、中間体 2 z および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 2 5 (収率 8 3 %) は、中間体 2 z および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 2 6 (収率 5 3 %) は、中間体 2 c c および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 2 7 (収率 6 8 %) は、中間体 2 c c および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 2 8 (収率 3 7 %) は、中間体 2 h h および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 2 9 (収率 4 8 %) は、中間体 2 h h および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 室温で一晩。

実施例 2 3 0 (収率 3 0 %) は、中間体 2 h h および (ブロモメチル) シクロヘキサン (C A S : 2 5 5 0 - 3 6 - 9) から調製した ; 反応条件 : 7 0 °C で一晩。

実施例 2 3 1 (収率 3 6 %) は、中間体 2 h h および 4-(ブロモメチル)-1, 1-ジフルオロシクロヘキサン (C A S : 8 5 8 1 2 1 - 9 4 - 5) から調製した ; 反応条件 : 7 0 °C で一晩。

実施例 2 3 2 (収率 3 4 %) は、中間体 2 d d および 4-フルオロベンジルブロミド (C A S : 4 5 9 - 4 6 - 1) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 3 3 (収率 2 8 %) は、中間体 2 d d および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (C A S : 5 5 1 1 7 - 1 5 - 2) から調製した ; 反応条件 : 室温で 3 時間。

実施例 2 3 4 (収率 2 3 %) は、中間体 2 d d および (ブロモメチル) シクロヘキサン (C A S : 2 5 5 0 - 3 6 - 9) から調製した ; 反応条件 : 7 0 °C で一晩。

10

20

30

40

50

実施例 235 (収率 23%) は、中間体 2 d d および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 70°Cで一晩。

実施例 236 (収率 54%) は、中間体 2 i i および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 237 (収率 55%) は、中間体 2 i i および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 238 (収率 41%) は、中間体 2 i i および (ブロモメチル)シクロヘキサン (CAS: 2550-36-9) から調製した; 反応条件: 70°Cで一晩。

実施例 239 (収率 44%) は、中間体 2 i i および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 70°Cで一晩。

実施例 240 (収率 19%) は、中間体 2 a a および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 241 (収率 66%) は、中間体 2 a a および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 242 (収率 65%) は、中間体 2 e e および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 243 (収率 36%) は、中間体 2 e e および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 244 (収率 32%) は、中間体 2 b b および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 245 (収率 19%) は、中間体 2 b b および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 50°Cで2日間。

実施例 246 (収率 11%) は、中間体 2 f f および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で3時間。

実施例 247 (収率 20%) は、中間体 2 j j および 4-フルオロベンジルブロミド (CAS: 459-46-1) から調製した; 反応条件: 室温で一晩。

実施例 248 (収率 20%) は、中間体 2 j j および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS: 55117-15-2) から調製した; 反応条件: 室温で一晩。

実施例 249 (収率 25%) は、中間体 2 j j および (ブロモメチル)シクロヘキサン; CAS: 2550-36-9 から調製した; 反応条件: 70°Cで一晩。

実施例 250 (収率 30%) は、中間体 2 j j および 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS: 858121-94-5) から調製した; 反応条件: 70°Cで一晩。

実施例 251 (収率 35%) は、中間体 2 j j および 3-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロペンタン (CAS: 1695914-13-6) から調製した; 反応条件: 70°Cで一晩。

【0136】

方法 E

実施例 135~138 の調製

中間体 2 (1.0 当量)、 Cs_2CO_3 (1.0 当量) および NaI (0.05 当量) の混合物を含む DMSO (5~12 mL) に、好適な市販のハロゲン化物 (0.75 または 1.0 当量) を滴下し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。 NH_4Cl の添加により反応混合物をクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、減圧濃縮した。粗生成物を HPLC により精製し、純粋な所望の化合物が得られた ($y = 19\% \sim 39\%$)。

【0137】

この手順を使用して化合物:

実施例 135 (収率 33%) は、中間体 2 l および 2-クロロ-6-フルオロベンジルク

10

20

30

40

50

ロリド (CAS : 55117-15-2) から調製した。

実施例 136 (収率 27%) は、中間体 2 l およびベンジルクロリド (CAS : 100-44-7) から調製した。

実施例 137 (収率 39%) は、中間体 2 k および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS : 55117-15-2) から調製した。

実施例 138 (収率 19%) は、中間体 2 j および 2-クロロ-6-フルオロベンジルクロリド (CAS : 55117-15-2) から調製した。

【0138】

実施例 148 ~ 149 の調製。

実施例 148 および実施例 149 の化合物は、実施例 128 のラセミ体の鏡像異性分離により得られた。分離手順については、分析方法を参照されたい。

【0139】

表 38 に、実施例 1 に関して記述した実験手順に従って調製した最終化合物を列挙する。

【0140】

10

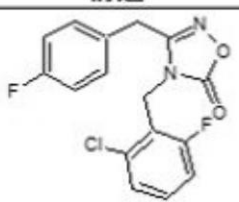
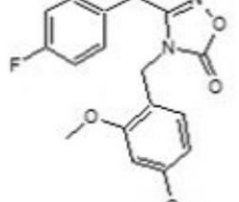
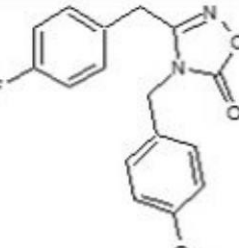
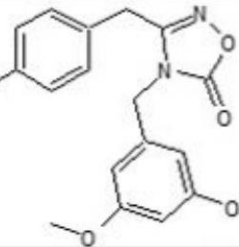
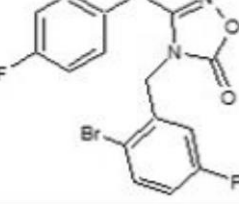
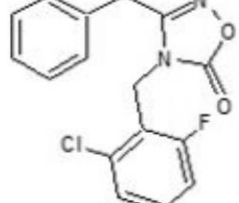
20

30

40

50

【表 3 8】

実施例	構造	IUPAC名
1		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
2		4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
3		3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
4		4-[(3,5-ジメトキシフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
5		4-[(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
6		3-ベンジル-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0141】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

実施例	構造	IUPAC名
7		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
8		3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
9		4-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
10		3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
11		4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
12		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0142】

10

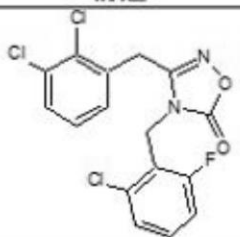
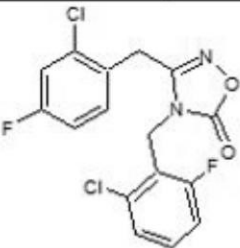
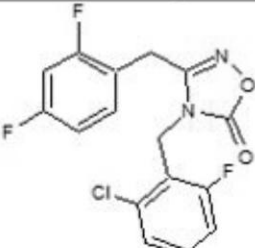
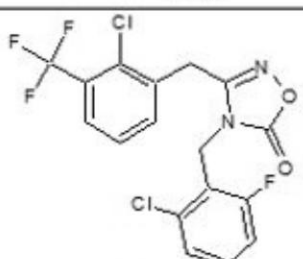
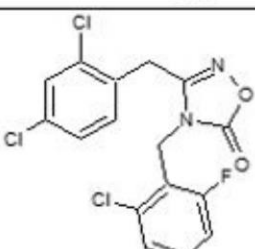
20

30

40

50

【表 40】

実施例	構造	IUPAC名
13		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
14		3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
15		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
16		3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
17		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0143】

10

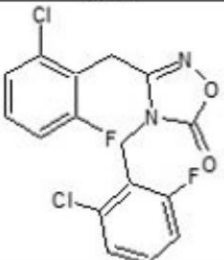
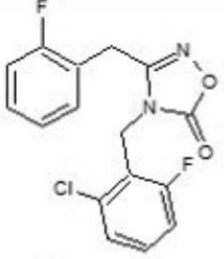
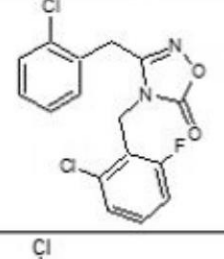
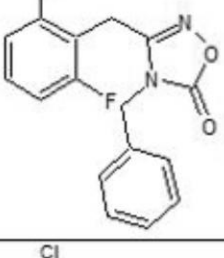
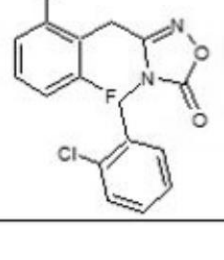
20

30

40

50

【表 4 1】

実施例	構造	IUPAC名
18		ビス〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
19		4-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-3-〔（2-フルオロフェニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
20		4-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-3-〔（2-クロロフェニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
21		4-ベンジル-3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
22		3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4-〔（2-クロロフェニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0144】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

実施例	構造	IUPAC名
23		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
24		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
25		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
26		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
27		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0145】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

実施例	構造	IUPAC名
28		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
29		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
30		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(キノリン-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
31		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
32		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0146】

10

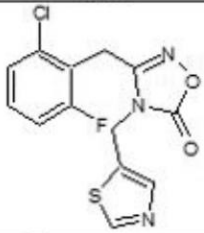
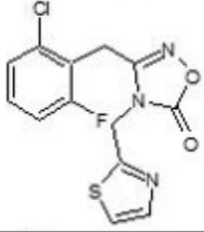
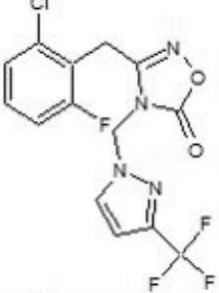
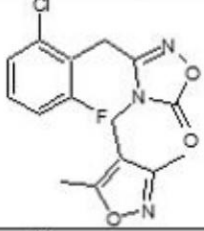
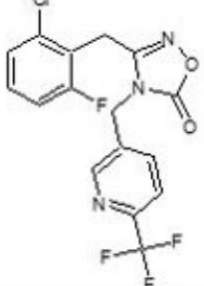
20

30

40

50

【表 4 4】

実施例	構造	IUPAC名
33		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
34		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
35		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
36		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
37		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0147】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

実施例	構造	IUPAC名
38		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリミジン-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
39		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリミジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
40		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1,3-オキサゾール-5-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
41		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
42		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0148】

10

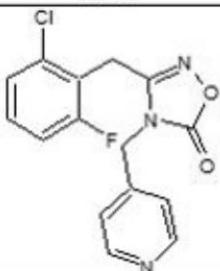
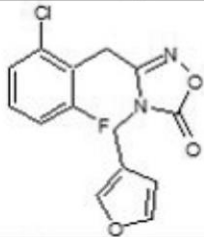
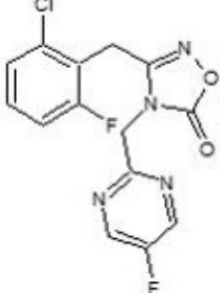
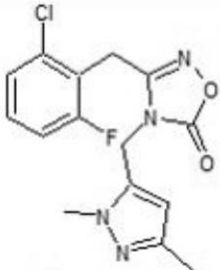
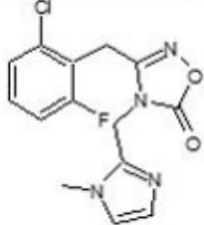
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例	構造	I U P A C 名
43		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
44		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(フラン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
45		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
46		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
47		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0149】

10

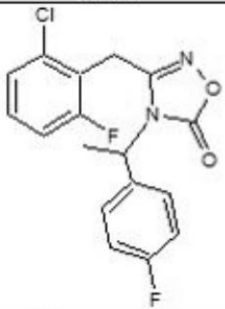
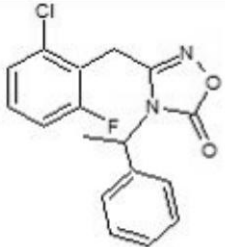
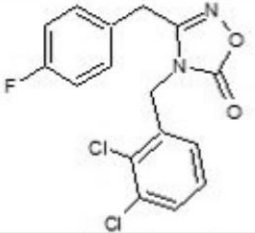
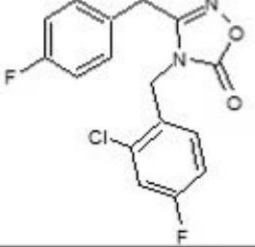
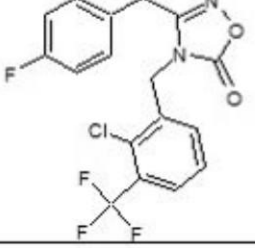
20

30

40

50

【表 47】

実施例	構造	IUPAC名
48		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
49		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
50		4-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
51		4-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
52		4-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0150】

10

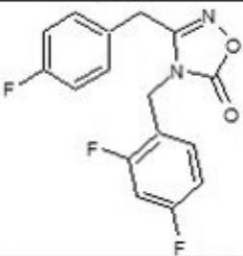
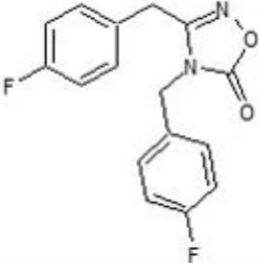
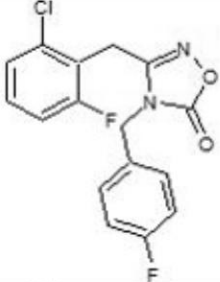
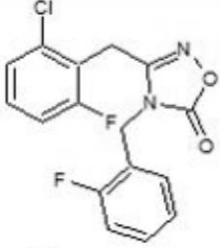
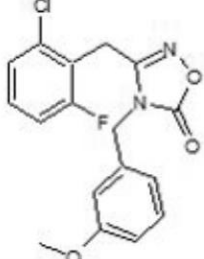
20

30

40

50

【表 4 8】

実施例	構造	IUPAC名
53		4-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
54		ビス[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
55		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
56		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
57		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0151】

10

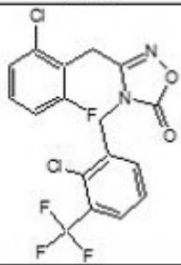
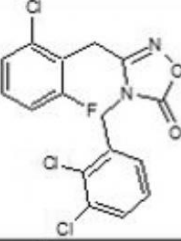
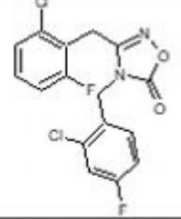
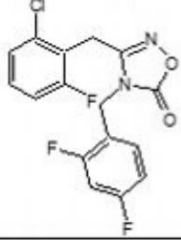
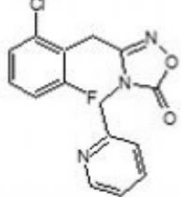
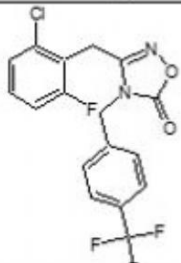
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例	構造	IUPAC名
58		4- { [2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル } -3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
59		3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] -4- [(2, 3-ジクロロフェニル) メチル] -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
60		4- [(2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチル] -3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
61		3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] -4- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メチル] -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
62		3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] -4- (ピリジン-2-イルメチル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
63		3- [(2-クロロ-6-フルオロフェニル) メチル] -4- { [4-(トリフルオロメチル)フェニル] メチル } -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 50】

実施例	構造	IUPAC名
64		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
65		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
66		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
67		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
68		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0153】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

実施例	構造	IUPAC名
69		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
70		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
71		3-[(2,3-ジクロロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
72		3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
73		3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0154】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

実施例	構造	IUPAC名
74		3-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
75		3-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
76		3-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
77		3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)プロパン-2-イル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
78		3-[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0155】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

実施例	構造	IUPAC名
79		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
80		3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
81		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
82		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
83		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロプロピルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
84		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0156】

10

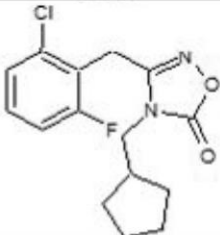
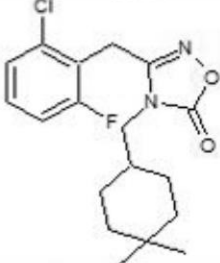
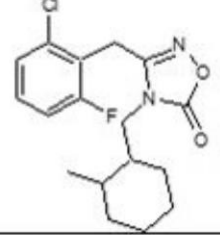
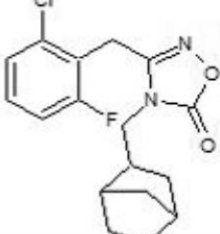
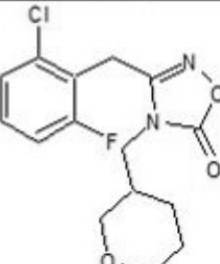
20

30

40

50

【表 5 4】

実施例	構造	IUPAC名
85		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロペンチルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
86		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジメチルシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
87		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メチルシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
88		4-{ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチル}-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
89		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(オキササン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0157】

10

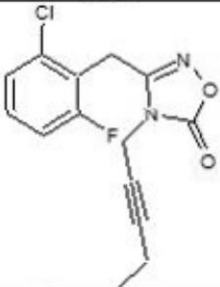
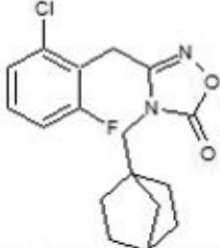
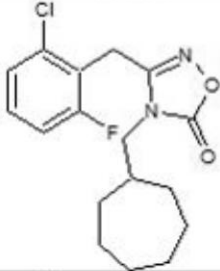
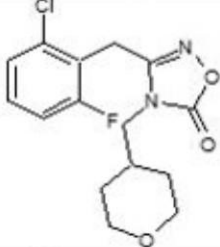
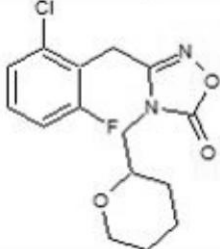
20

30

40

50

【表 5 5】

実施例	構造	IUPAC名
90		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン)
91		4-(bicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)methyl-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
92		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘプチルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
93		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(オキサン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
94		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(オキサン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0158】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

実施例	構造	IUPAC名
95		4-（ブタ-2-イン-1-イル）-3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
96		3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4-〔（1-フルオロシクロヘキシル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
97		3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4-〔（2,2-ジフルオロシクロヘキシル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
98		3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4-（1,4-ジオキサン-2-イルメチル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
99		3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4-〔（2,2-ジメチルシクロヘキシル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
100		3-〔（2-クロロ-6-フルオロフェニル）メチル〕-4-（メトキシメチル）-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0159】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

実施例	構造	IUPAC名
101		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(エトキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
102		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(プロポキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
104		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
105		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
107		3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
108		3-ベンジル-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0160】

10

20

30

40

50

【表 58】

実施例	構造	IUPAC名
109		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
110		4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
111		4-(シクロヘキシルメチル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
112		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
113		3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
114		3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0161】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

実施例	構造	IUPAC名
115		4-(シクロヘキシルメチル) - 3- [(2, 3-ジクロロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5-オン
116		4-(シクロヘキシルメチル) - 3- { [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5-オン
117		3- [(2-クロロフェニル) メチル] - 4-(シクロヘキシルメチル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5-オン
118		4-(シクロヘキシルメチル) - 3- [(2, 4-ジクロロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5-オン
119		4-(シクロヘキシルメチル) - 3- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-オキサジアゾール - 5-オン

【0162】

10

20

30

40

50

【表 60】

実施例	構造	IUPAC名
120		4-(シクロヘキシルメチル)- 3-[(2-フルオロフェニル) メチル]-4,5-ジヒドロ- 1,2,4-オキサジアゾール- 5-オン
121		3-[2-(2-クロロ-6-フ ルオロフェニル)プロパン-2- イル]-4-(シクロヘキシルメ チル)-4,5-ジヒドロ-1, 2,4-オキサジアゾール-5- オン
122		3-[1-(2-クロロ-6-フ ルオロフェニル)エチル]-4- (シクロヘキシルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1,2,4-オキ サジアゾール-5-オン
123		4-(シクロヘキシルメチル)- 3-(ピリジン-3-イルメチ ル)-4,5-ジヒドロ-1, 2,4-オキサジアゾール-5- オン
125		4-(シクロヘキシルメチル)- 3-[(3-フルオロフェニル) メチル]-4,5-ジヒドロ- 1,2,4-オキサジアゾール- 5-オン
126		3-ベンジル-4-(シクロヘキ シルメチル)-4,5-ジヒドロ -1,2,4-オキサジアゾール -5-オン

【0163】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

実施例	構造	IUPAC名
127		4-(シクロヘキシルメチル)- 3-[(3-メトキシフェニル) メチル]-4,5-ジヒドロ- 1,2,4-オキサジアゾール- 5-オン
128		3-[(2-クロロ-6-フルオ ロフェニル)メチル]-4- [(3,3-ジフルオロシクロペ ンチル)メチル]-4,5-ジヒ ドロ-1,2,4-オキサジアゾ ール-5-オン
129		ビス(シクロヘキシルメチル)- 4,5-ジヒドロ-1,2,4- オキサジアゾール-5-オン
130		4-[(2-クロロ-6-フルオ ロフェニル)メチル]-3-(シ クロヘキシルメチル)-4,5- ジヒドロ-1,2,4-オキサジ アゾール-5-オン
131		3-(シクロヘキシルメチル)- 4-[(4-フルオロフェニル) メチル]-4,5-ジヒドロ- 1,2,4-オキサジアゾール- 5-オン
132		4-[(2-クロロ-6-フルオ ロフェニル)メチル]-3- [(4,4-ジフルオロシクロヘ キシル)メチル]-4,5-ジヒ ドロ-1,2,4-オキサジアゾ ール-5-オン

【0164】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

実施例	構造	IUPAC名
133		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
134		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
135		3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](ヒドロキシ)メチル}-4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
136		4-ベンジル-3-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](ヒドロキシ)メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
137		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
138		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2,3-ジクロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0165】

10

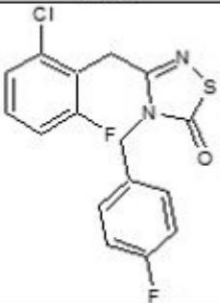
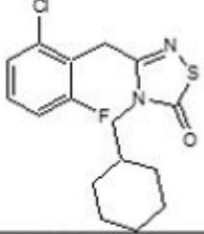
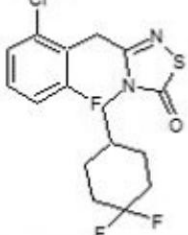
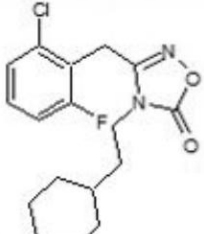
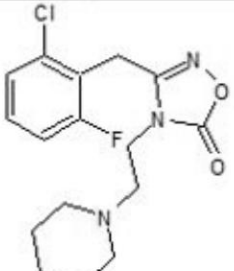
20

30

40

50

【表 6 3】

実施例	構造	IUPAC名
139		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
140		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
141		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
142		3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-(2-シクロヘキシルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
143		3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0166】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

実施例	構造	I U P A C 名
144		4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
145		3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-(4-フルオロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
146		3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-(シクロヘキシルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
147		3-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
148		3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
149		3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0167】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

実施例	構造	IUPAC名
150		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
151		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
152		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
153		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
154		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0168】

【表 6 6】

実施例	構造	IUPAC名
155		3- { [2-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
156		3- [(2, 3-ジクロロフェニル) メチル] - 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
157		4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 3- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
158		3- [(2-クロロフェニル) メチル] - 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
159		3- [(2, 4-ジクロロフェニル) メチル] - 4- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【 0 1 6 9 】

【表 6 7】

実施例	構造	IUPAC名
160		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
161		3-ベンジル-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
162		3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
163		3-(シクロヘキシルメチル)-4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
164		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
165		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0170】

10

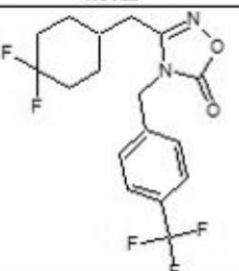
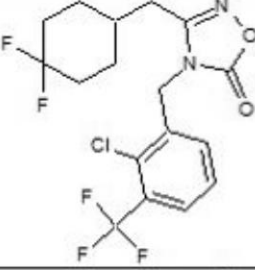
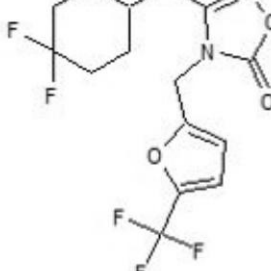
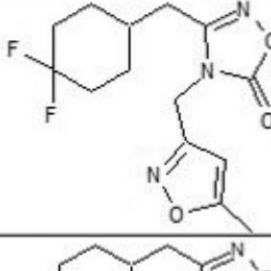
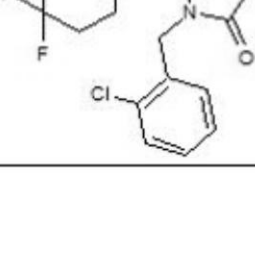
20

30

40

50

【表 6 8】

実施例	構造	IUPAC名
166		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
167		4-{[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
168		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
169		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
170		4-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0171】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

実施例	構造	IUPAC名
171		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
172		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
173		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(6,6-ジフルオロビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
174		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
175		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
176		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0172】

10

20

30

40

50

【表 70】

実施例	構造	IUPAC名
177		4-ブチル-3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
178		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(2-メチルプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
179		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(3-シクロヘキシルプロピル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
180		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
181		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0173】

10

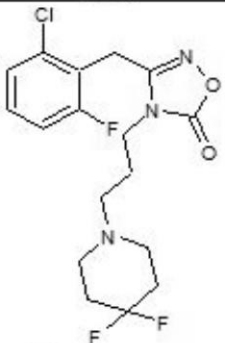
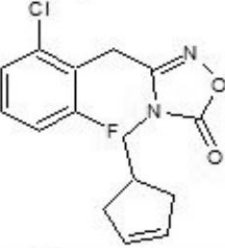
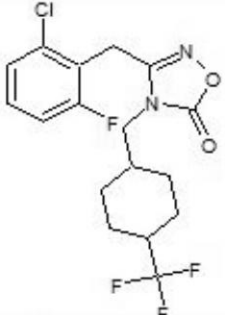
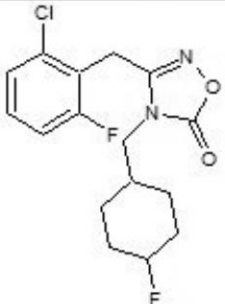
20

30

40

50

【表 7 1】

実施例	構造	IUPAC名
182		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
183		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-(シクロペント-3-エン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
184		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-{[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
185		3-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-[(4-フルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0174】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

実施例	構造	IUPAC名
186		3-(3-エトキシプロピル)-4-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
187		4-[2-クロロ-6-(4-(4-フルオロフェニル)ブチル)-3,4-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン]
188		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
189		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
190		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[5-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0175】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

実施例	構造	IUPAC名
197		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
198		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
199		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
200		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
201		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
202		3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン

【0177】

10

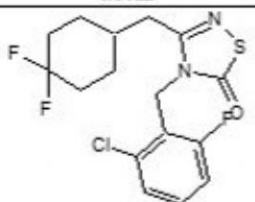
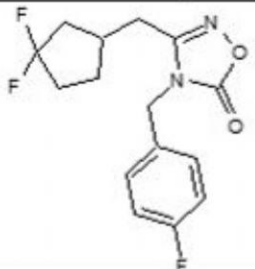
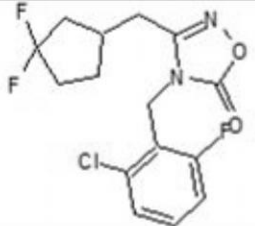
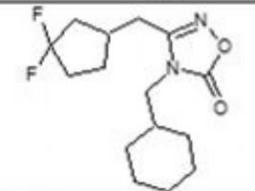
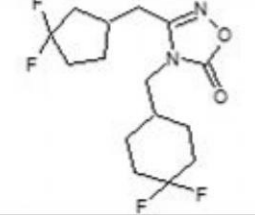
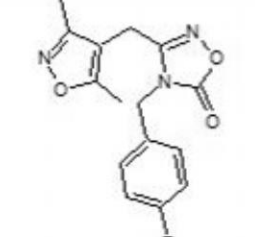
20

30

40

50

【表 7 5】

実施例	構造	IUPAC名
203		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-5-オン
204		3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
205		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
206		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
207		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
208		3-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0178】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

実施例	構造	IUPAC名
209		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(1,3,4-オキサゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
210		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(1,3,4-オキサゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
211		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(1,3,4-オキサゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
212		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(1,3,4-オキサゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
213		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(1,3,4-オキサゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
214		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(1,3,4-オキサゾール-5-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0179】

10

20

30

40

50

【表 77】

実施例	構造	IUPAC名
215		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
216		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
217		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
218		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
219		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(2-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0180】

10

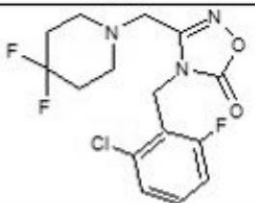
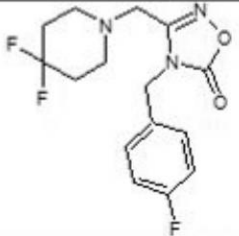
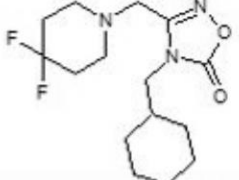
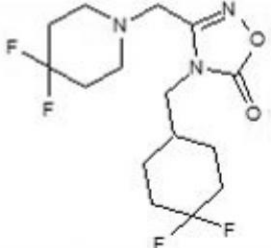
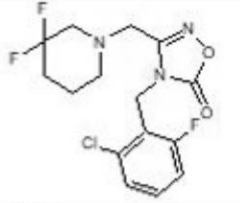
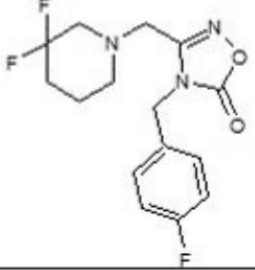
20

30

40

50

【表 78】

実施例	構造	IUPAC名
220		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
221		3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
222		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
223		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
224		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
225		3-[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0181】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

実施例	構造	IUPAC名
226		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4,4-ジフルオロ-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
227		3-[(4,4-ジフルオロ-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
228		3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
229		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
230		4-(シクロヘキシルメチル)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0182】

10

20

30

40

50

【表 80】

実施例	構造	IUPAC名
231		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
232		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
233		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
234		4-(シクロヘキシルメチル)-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
235		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-{4H,5H,6H,7H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イルメチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0183】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

実施例	構造	IUPAC名
236		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
237		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
238		4-(シクロヘキシルメチル)-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
239		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
240		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
241		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0184】

10

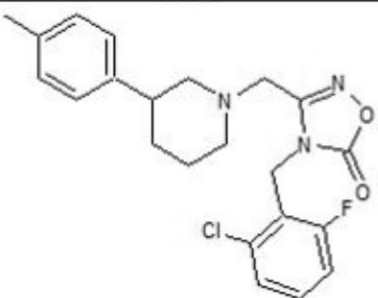
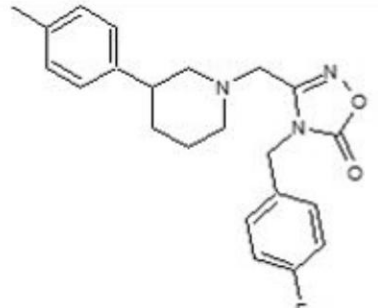
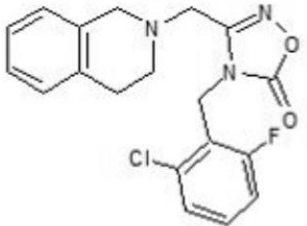
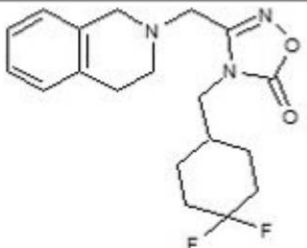
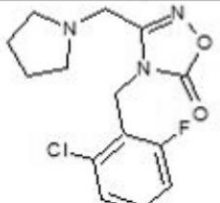
20

30

40

50

【表 8 2】

実施例	構造	IUPAC名
242		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-{[3-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
243		4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-{[3-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
244		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
245		4-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン
246		4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピロリジン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【0185】

10

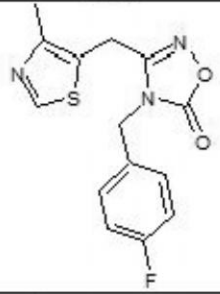
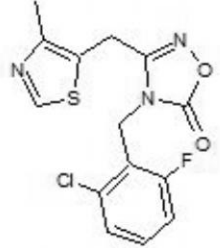
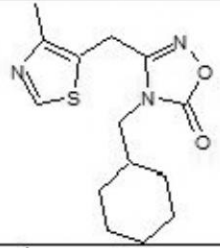
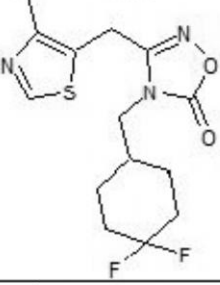
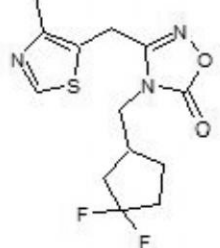
20

30

40

50

【表 8 3】

実施例	構造	IUPAC名
247		4-(4-フルオロベンジル) - 3- [(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル] - 1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
248		4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル) - 3- [(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル] - 1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
249		4-(シクロヘキシルメチル) - 3- [(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル] - 1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
250		4- [(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 3- [(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル] - 1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
251		4- [(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル] - 3- [(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル] - 1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0186】

精製システム

HPLC分取

HPLCシステムWATERS Quaternary Gradient Mobile 2535は、2波長UV検出に設定されたWATERS UV/Visible Detector 2489を備える。2つの移動相、移動相A：水(MilliQ) 0.05% TFA、移動相B：アセトニトリル(Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.05% TFAを使用し、各化合物に特異的に実行勾配条件を設定した。精製は、LUNA C18 Phenomenexカラム5μm 19x150で実施した。100~500μlの注入量を使用し、流量は15ml/分であった。

【0187】

ラセミ体の分離

2つのエナンチオマー148および149は、220nmおよび260nmの2波長UV検出に設定されたWATERS UV/Visible Detector 2489を装備したWATERS Quaternary Gradient Mobile 2535を使用して、ラセミ混合物128を分割することによって得られた。キラル分割は、N-ヘキサン (Chromasolv Sigma-Aldrich) -エタノール (Chromasolv Sigma-Aldrich) 90-10 (v/v) を使用して、アイソクラティック移動相としてKromasil 5-Amycoatカラム (250mm x 4.6mm、粒子サイズ5μm) で実施した。サンプルは、室温で、流量1.0ml/分にてカラムから溶出した (圧力: 600psi)。混合物をエタノールに1% (w/v) の濃度で溶解し、注入量は15μLであった。

10

【0188】

LCMS

LCMSの一般的な手順

HPLC測定は、デガッサを備えたクォータナリポンプ、オートサンプラ、カラムオープン (29℃に設定)、ダイオードアレイ検出器DAD、および以下の各方法で指定されたカラムを備えたDionex 3000モジュールを使用して実行した。カラムからのフローは、MS分光計に分割させた。MS検出器 (LCQ Fleet Thermo Scientific) は、エレクトロスプレーイオン化源で構成された。質量スペクトルは、0.48秒で50~800までスキャンして取得した。キャピラリーニードル電圧は、正および負のイオン化モードで5kVであり、電源温度は275℃に維持した。ネブライザーガスとして窒素を使用し、流量は8l/分であった。データ収集は、Thermo Xcalibur Qual Browserを使用して実行された。

20

【0189】

LCMS-手順

一般的な手順に加えて、逆相HPLCをKinetex XB-C18カラムPhenomenex (1.7μm、50x2.1mm) で流量0.300ml/分で実施した。2つの移動相を使用した。移動相A: pH3.5でのギ酸アンモニウム緩衝液; 移動相B: アセトニトリル (Chromasolv Sigma-Aldrich)。また、カラムを再平衡化するために、これらを用いて、4.5分間15%B~98%までの勾配条件を実行し、1.35分間これらの条件を保持し、次に0.1分間15%Bを保持し、これらの条件を3分間保持した。1μLの注入量を使用した。

30

【0190】

40

50

【表 8 4】

実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻	実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻
1	4.80	337.8	-	-	2	4.94	-	343.8	-
3	4.80	-	313.7	-	4	5.27	345.2	-	389.0
5	5.49	-	-	426.2	6	5.39	319.1	-	-
7	5.34	349.84	-	-	8	4.52	306.3	-	350.3
9	5.63	-	-	387.82	10	5.38	298.1	-	-
11	5.38	-	-	361.1	12	5.63	291.2	-	-
13	5.81	388.2	-	-	14	5.59	372.4	-	-
15	5.45	355.6	-	-	16	5.84	-	420.2	-
17	5.88	388.3	388.6	-	18	5.50	371.9	-	-
19	5.36	337.1	-	-	20	5.52	354.2	-	-
21	5.43	318.4	-	-	22	5.61	353.8	-	-
23	5.72	387.8	-	-	24	4.24	334.5	-	-
25	5.57	351.1	-	-	26	5.41	337.3	-	-
27	5.59	333.3	-	-	28	5.48	349.9	-	-
29	5.75	369.1	-	-	30	4.84	370.7	-	-
31	4.72	340.5	-	-	32	4.55	310.3	-	-
33	4.59	326.1	-	-	34	4.82	326.5	-	-
35	5.44	-	-	421.1	36	4.87	338.2	-	-
37	5.26	-	-	432.4	38	4.08	321.2	-	-
39	4.42	321.5	-	-	40	4.45	310.3	-	-
41	4.40	325.8	-	-	42	4.34	320.4	-	-
43	4.13	320.4	-	-	44	5.08	309.1	-	-
45	4.77	339.8	-	-	46	4.86	337.3	-	-
47	2.87	323.4	-	-	48	5.52	351.1	-	-
49	5.50	339.9	-	-	50	5.64	-	-	388.5
51	5.48	-	-	381.8	52	5.87	-	-	431.6

【0 1 9 1】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

保持時間 (R t) (分)、LCMS 手順で観察された [M+H] ⁺ ピーク、[M-H] ⁻ ピークおよび [M-H+HCOOH] ⁻ ピーク									
実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻	実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻
53	5.32	321.6	-	366.2	54	5.26	303.0	-	347.0
55	5.48	337.5	-	-	56	5.43	337.1	-	-
57	5.41	349.6	-	-	58	5.32	422.3	-	-
59	5.78	383.3	-	-	60	5.68	372.1	-	-
61	5.49	355.3	-	-	62	4.80	320.4	-	-
63	5.68	387.0	-	-	64	5.35	402.1	-	445.9
65	5.60	-	-	398.2	66	5.47	377.1	-	-
67	5.56	333.3	-	-	68	5.32	349.1	-	-
69	5.41	296.9	-	-	70	5.10	383.0	-	-
71	5.68	-	352.3	398.1	72	5.71	-	385.7	431.2
73	5.50	337.2	-	-	74	5.73	-	352.0	398.1
75	5.24	303.0	-	-	76	5.41	319.1	-	-
77	5.73	365.8	-	-	78	5.56	351.1	-	-
79	4.04	288.1	-	-	80	5.34	321.2	-	365.1
81	5.35	337.1	-	-	82	5.80	325.7	-	-
83	5.13	283.0	-	-	84	5.42	-	-	405.1
85	5.62	311.0	-	-	86	5.84	353.7	351.2	-
87	6.09	339.8	-	-	88	5.92	337.2	-	-
89	4.95	327.2	-	-	90	5.35	295.3	-	-
91	5.94	337.7	-	-	92	6.10	339.0	-	-
93	4.73	344.8 [M+H ₂ O] ⁺	-	-	94	5.50	327.0	-	-
95	5.08	281.0	-	-	96	5.72	343.2	-	-
97	5.54	361.1	-	-	98	4.74	329.1	-	-
99	6.25	353.4	-	-	100	4.78	273.3	-	-
101	5.05	287.4	-	-	102	5.37	301.1	-	-
104	4.45	286.1	-	-	105	5.46	353.01	-	397.4

【0 1 9 2】

10

20

30

40

50

【表 8 6】

実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻	実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻
107	5.23	-	-	347.0	108	5.20	285.0	-	-
109	5.21	315.0	-	-	110	4.87	274.1	-	-
111	4.51	274.1	-	-	112	5.59	303.6	-	-
113	6.06	375.1	-	-	114	5.94	-	-	368.6
115	6.15	-	340.9	-	116	5.94	341.4	-	-
117	5.84	307.3	-	-	118	6.24	-	340.5	-
119	5.65	309.2	-	-	120	5.63	291.2	-	-
121	6.25	353.9	-	-	122	6.08	339.2	-	-
123	4.54	274.3	-	-					
125	5.63	291.0	-	-	126	5.63	273.2	-	-
127	5.56	303.2	-	-	128	5.34	347.2	-	-
129	6.22	279.6	-	-	130	5.95	325.8	-	-
131	5.75	291.4	-	-	132	5.38	360.9	-	-
133	5.28	-	-	353.1	134	5.44	-	-	370.9
135	5.47	-	873.4[二 量体]	-	136	5.40	-	787.6[二 量体]	-
137	5.14	-	740.7[二 量体]	-	138	5.44	-	806.2[二 量体]	-
139	5.65	353.0	-	-	140	6.26	341.3	-	-
141	5.76	377.1	-	-	142	6.21	339.3	-	-
143	3.50	340.2	-	-	144	5.79	388.5	-	-
145	5.72	351.1	-	-	146	6.17	339.1	-	-
147	5.75	375.1	-	-	148	5.34	347.2	-	-
149	5.34	347.2	-	-	150	5.38	-	-	-
151	5.40	-	-	370.9	152	5.40	-	-	371.0
153	5.45	-	-	-	154	5.36	-	-	-

【0 1 9 3】

10

20

30

40

50

【表 8 7】

実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻	実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻
155	5.68	-	409.4	-	156	5.65	-	376.9	-
157	5.55	-	375.9	-	158	5.46	-	-	386.8
159	5.73	-	376.2	-	160	5.29	339.1	-	383.1
161	5.28	309.2	-	353.2	162	5.49	-	-	405.4
163	5.80	305.7	-	349.9	164	5.48	-	-	385.2
165	5.34	-	-	361.0	166	5.62	-	-	421.3
167	5.74	-	-	455.6	168	5.42	-	-	411.1
169	4.98	-	312.0	-	170	5.51	-	-	-
171	5.50	-	-	385.2	172	5.42	-	-	366.9
173	5.46	359.1	-	-	174	4.44	243.0	-	-
175	4.75	257.0	-	-	176	5.05	271.0	-	-
177	5.31	235.0	-	-	178	5.23	235.0	-	-
179	6.36	353.2	-	397.4	180	2.46	354.43	-	-
181	5.20	376.5	-	-	182	4.01	390.5	-	-
183	5.44	309.0	-	-	184	5.73	-	391.0	-
185	5.34	343.1	-	-	186	5.35	296.7	-	-
187	5.50	331.2	-	-	188	5.46	-	-	367.1
189	5.26	378.1	-	422.1	190	4.85	329.2	327.3	-
191	4.87	316.2	-	-	192	5.37	392.3	-	436.1
193	4.55	-	-	360.0	194	4.62	300.1	-	344.3
195	4.67	327.2	-	371.0	196	4.74	315.1	-	359.5
197	4.76	-	-	359.3	198	5.39	-	-	411.0
199	4.71	-	-	344.2	200	4.73	330.2	-	374.0
201	4.01	313.1	-	-	202	5.60	-	-	387.2
203	5.72	377.0	-	421.6	204	5.27	-	-	357.8
205	5.35	347.0	-	-	206	5.15	301.1	-	-

【0 1 9 4】

10

20

30

40

50

【表 8 8】

実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻	実施例	R _t	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	[M-H+HCOOH] ⁻
207	-	-	-	381.2	208	4.75	-	-	348.2
209	4.88	338.1	-	372.1	210	5.13	292.2	-	336.6
211	4.91	-	-	372.4	212	4.50	317.2	-	-
213	4.57	351.5	-	-	214	4.81	305.4	-	-
215	4.57	341.4	-	-	216	4.02	300.3	-	343.8
217	4.08	334.5	-	-	218	4.54	288.4	-	-
219	4.18	324.4	-	363.2	220	5.39	382.2	-	-
221	5.29	328.1	-	372.2	222	-	316.2	-	-
223	-	-	-	366.2	224	5.31	362.3	-	-
225	5.25	328.1	-	-	226	5.51	376.3	-	-
227	5.37	342.1	-	366.1	228	5.28	342.0	-	366.1
229	5.34	376.0	-	-	230	5.61	330.1	-	-
231	5.32	366.1	-	410.3	232	5.59	346.1	-	-
233	5.72	330.3	-	-	234	5.98	334.2	-	-
235	5.57	370.2	-	414.3	236	5.60	369.2	-	403.1
237	5.76	403.4	-	-	238	6.06	357.4	-	-
239	5.63	393.2	-	437.0	240	5.26	292.1	-	-
241	5.47	326.3	-	-	242	6.51	416.5	-	-
243	6.32	332.3	-	-	244	5.81	374.3	-	-
245	5.63	330.1	-	-	246	3.07	312.2	-	-
247	4.50	306.1	-	349.7	248	4.60	340.1	-	-
249	4.88	294.2	-	-	250	4.63	-	-	373.8
251	5.00	-	-	350.6					

【0195】

NMRの特性評価

¹H NMRスペクトルは、CDCl₃、DMSO-d₆、またはCD₃ODを溶媒として使用するVarian Mercury NMR 400 MHzスペクトロメータで記録した。化学シフト(δ)は、CHCl₃は7.26 ppm、CHD₂ODは3.31 ppm、DMSO-d₅は2.50 ppmとして割り当てられた¹H NMRのために選択した、完全に重水素化されていない溶媒の残留シグナルに対する百万分率(ppm)で報告される。

【0196】

【表 89】

実施例	¹ H-NMR 400
1	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ ppm 3.96 (s, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.95 (t, <i>J</i> =8.71 Hz, 2 H) 7.01 (t, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H) 7.14 (dd, <i>J</i> =8.31, 5.38 Hz, 2 H) 7.19 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H)
2	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.77 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.02 (s, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 6.41 - 6.48 (m, 2 H) 7.01 (t, <i>J</i> =8.48 Hz, 2 H) 7.12 (d, <i>J</i> =7.97 Hz, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H)
3	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.79 (s, 3 H) 3.95 (s, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.84 (d, <i>J</i> =8.52 Hz, 2 H) 6.95 - 7.11 (m, 3 H) 7.14 - 7.34 (m, 1 H) 7.37 - 7.51 (m, 1 H) 7.66 (br dd, <i>J</i> =11.82, 7.70 Hz, 1 H)
4	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.71 - 3.76 (m, 8 H) 4.47 (s, 2 H) 6.16 - 6.23 (m, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 6.99 (t, <i>J</i> =8.05 Hz, 2 H) 7.05 - 7.17 (m, 2 H)
5	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.82 (s, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.53 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.43 Hz, 1 H) 6.83 - 7.00 (m, 3 H) 7.10 (dd, <i>J</i> =7.97, 5.41 Hz, 2 H) 7.49 (dd, <i>J</i> =8.71, 5.13 Hz, 1 H)
6	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.89 (s, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.14 (br t, <i>J</i> =6.69 Hz, 3 H) 7.19 - 7.34 (m, 4 H)
7	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.77 (s, 3 H) 3.87 (s, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 6.65 (br s, 1 H) 6.71 (br d, <i>J</i> =7.43 Hz, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.09 - 7.30 (m, 3 H)
8	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 3.88 (s, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 7.05 (t, <i>J</i> =8.48 Hz, 2 H) 7.18 (br dd, <i>J</i> =8.16, 5.32 Hz, 2 H) 8.65 (s, 1 H)
9	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.80 (s, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 6.91 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 6.96 (t, <i>J</i> =8.48 Hz, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H)
10	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.66 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 3 H) 3.63 - 3.78 (m, 2 H) 5.07 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 1 H) 7.01 (t, <i>J</i> =8.10 Hz, 2 H) 7.10 (dd, <i>J</i> =8.43, 5.32 Hz, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.27 - 7.40 (m, 3 H)
11	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.65 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 3 H) 3.78 (d, <i>J</i> =5.96 Hz, 2 H) 5.00 (br d, <i>J</i> =7.24 Hz, 1 H) 6.94 - 7.07 (m, 4 H) 7.08 - 7.27 (m, 4 H)
12	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.77 - 0.94 (m, 2 H) 1.10 (br s, 3 H) 1.39 - 1.51 (m, 1 H) 1.51 - 1.75 (m, 5 H) 3.20 (d, <i>J</i> =7.42 Hz, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 7.05 (t, <i>J</i> =8.48 Hz, 2 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H)
13	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.96 (s, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.92 - 7.01 (m, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.35 (d, <i>J</i> =7.15 Hz, 1 H)

【0197】

10

20

30

40

50

【表 90】

実施例	¹ H-NMR 400
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.89 (s, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.89 (td, <i>J</i> =8.23, 2.52 Hz, 1 H) 6.97 (t, <i>J</i> =8.94 Hz, 1 H) 7.04 ~ 7.10 (m, 2 H) 7.13 ~ 7.18 (m, 1 H) 7.20 ~ 7.26 (m, 1 H)
15	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.83 (s, 2 H) 4.91 (s, 2 H) 6.71 ~ 6.86 (m, 2 H) 6.98 (t, <i>J</i> =8.89 Hz, 1 H) 7.05 ~ 7.29 (m, 3 H)
16	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.99 (s, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 6.93 (t, <i>J</i> =8.94 Hz, 1 H) 7.08 ~ 7.13 (m, 1 H) 7.14 ~ 7.22 (m, 1 H) 7.24 ~ 7.31 (m, 2 H) 7.56 ~ 7.61 (m, 1 H)
17	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.90 (s, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.96 (t, <i>J</i> =8.98 Hz, 1 H) 7.01 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1 H) 7.11 ~ 7.18 (m, 2 H) 7.21 ~ 7.28 (m, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H)
18	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.91 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 2 H) 5.02 ~ 5.14 (m, 2 H) 6.97 ~ 7.04 (m, 1 H) 7.05 ~ 7.12 (m, 1 H) 7.20 (t, <i>J</i> =7.24 Hz, 1 H) 7.23 ~ 7.30 (m, 2 H) 7.31 ~ 7.39 (m, 1 H)
19	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.89 (s, 2 H) 4.88 (s, 2 H) 6.92 ~ 7.18 (m, 5 H) 7.19 ~ 7.29 (m, 2 H)
20	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.95 (s, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 6.96 (t, <i>J</i> =8.89 Hz, 1 H) 7.06 ~ 7.11 (m, 1 H) 7.12 ~ 7.24 (m, 4 H) 7.33 (dd, <i>J</i> =7.47, 1.60 Hz, 1 H)
21	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ ppm 4.06 (s, 2 H) 4.94 (s, 2 H) 7.07 (t, <i>J</i> =9.00 Hz, 1 H) 7.20 ~ 7.25 (m, 1 H) 7.30 (br d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 7.33 ~ 7.42 (m, 3 H)
22	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.94 (s, 2 H) 4.96 (s, 2 H) 6.91 ~ 6.98 (m, 1 H) 7.08 ~ 7.21 (m, 3 H) 7.23 ~ 7.31 (m, 2 H) 7.37 ~ 7.42 (m, 1 H)
23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.89 (m, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 6.91 ~ 6.99 (m, 1 H) 7.11 ~ 7.24 (m, 3 H) 7.43 ~ 7.50 (m, 1 H) 7.54 ~ 7.60 (m, 1 H) 7.73 (d, <i>J</i> =7.70 Hz, 1 H)
24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 3.93 (s, 2 H) 4.83 (s, 2 H) 6.87 ~ 6.94 (m, 1 H) 7.05 ~ 7.20 (m, 4 H) 8.42 (br d, <i>J</i> =3.85 Hz, 1 H)
25	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.85 (s, 2 H) 4.81 (s, 2 H) 6.83 ~ 6.89 (m, 1 H) 6.90 ~ 6.99 (m, 3 H) 7.14 ~ 7.25 (m, 2 H)
26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.93 (s, 2 H) 4.83 (s, 2 H) 6.89 ~ 7.06 (m, 4 H) 7.16 ~ 7.27 (m, 2 H) 7.30 ~ 7.37 (m, 1 H)
27	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 3.80 ~ 3.84 (m, 2 H) 4.86 (s, 2 H) 6.87 (t, <i>J</i> =8.06 Hz, 2 H) 7.12 ~ 7.27 (m, 5 H)
28	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 4.00 (s, 2 H) 4.86 (s, 2 H) 6.91 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1 H) 6.98 (dt, <i>J</i> =11.55, 8.02 Hz, 2 H) 7.17 ~ 7.30 (m, 3 H) 7.33 (t, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H)
29	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.83 (s, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.84 (br t, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 7.02 ~ 7.15 (m, 2 H) 7.21 (br d, <i>J</i> =7.06 Hz, 1 H) 7.42 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 1 H) 7.54 ~ 7.64 (m, 2 H) 7.82 ~ 7.88 (m, 1 H) 7.91 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1 H) 7.96 (br d, <i>J</i> =7.97 Hz, 1 H)

【0198】

10

20

30

40

50

【表 9 1】

実施例	¹ H-NMR 400
30	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.88 (s, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 6.80 (t, <i>J</i> =8.66 Hz, 1 H) 6.99 ~ 7.13 (m, 2 H) 7.28 (d, <i>J</i> =7.06 Hz, 1 H) 7.52 (dd, <i>J</i> =8.57, 4.17 Hz, 1 H) 7.64 (t, <i>J</i> =7.84 Hz, 1 H) 8.10 (d, <i>J</i> =8.52 Hz, 1 H) 8.38 (d, <i>J</i> =8.52 Hz, 1 H) 8.99 (br d, <i>J</i> =3.94 Hz, 1 H)
31	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 4.01 (s, 2 H) 4.99 (s, 2 H) 6.99 ~ 7.06 (m, 1 H) 7.20 ~ 7.32 (m, 2 H) 8.71 (s, 1 H)
32	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.09 ~ 4.14 (m, 2 H) 4.94 (s, 2 H) 7.00 (t, <i>J</i> =8.39 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.16 ~ 7.28 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H)
33	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.07 (s, 2 H) 5.04 (s, 2 H) 7.05 (t, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.20 ~ 7.33 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H)
34	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.21 (s, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 7.02 (t, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H) 7.16 ~ 7.28 (m, 2 H) 7.38 (d, <i>J</i> =3.21 Hz, 1 H) 7.77 (d, <i>J</i> =3.21 Hz, 1 H)
35	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.41 ~ 4.46 (m, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.61 (d, <i>J</i> =2.20 Hz, 1 H) 7.07 (t, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H) 7.17 ~ 7.37 (m, 2 H) 7.74 ~ 7.83 (m, 1 H)
36	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 3.91 (s, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 7.00 (t, <i>J</i> =8.43, 1 H) 7.14 ~ 7.30 (m, 2 H)
37	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.04 (s, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 6.93 (t, <i>J</i> =8.44 Hz, 1 H) 7.09 ~ 7.27 (m, 2 H) 7.60 ~ 7.74 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H)
38	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.06 (s, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 6.87 ~ 7.09 (m, 1 H) 7.13 ~ 7.29 (m, 2 H) 8.59 (m, 2 H) 9.17 (s, 1 H)
39	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.07 (s, 2 H) 5.02 (s, 2 H) 6.85 ~ 7.05 (m, 1 H) 7.12 ~ 7.26 (m, 3 H) 8.66 (d, <i>J</i> =4.86 Hz, 2 H)
40	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.15 (s, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 6.99 ~ 7.08 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.20 ~ 7.32 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H)
41	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 5.02 (s, 2 H) 7.00 ~ 7.07 (m, 1 H) 7.21 ~ 7.33 (m, 2 H)
42	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.98 (s, 2 H) 4.84 (s, 2 H) 6.97 (t, <i>J</i> =8.52 Hz, 1 H) 7.14 ~ 7.27 (m, 2 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =7.74, 4.90 Hz, 1 H) 7.59 (br d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.58 (br d, <i>J</i> =3.94 Hz, 1 H)
43	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.96 (s, 2 H) 4.83 (s, 2 H) 6.93 (t, <i>J</i> =8.66 Hz, 1 H) 7.06 (br d, <i>J</i> =5.13 Hz, 2 H) 7.12 ~ 7.27 (m, 2 H) 8.56 (br d, <i>J</i> =5.13 Hz, 2 H)
44	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.01 (s, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.98 ~ 7.07 (m, 1 H) 7.20 ~ 7.31 (m, 2 H) 7.42 (d, <i>J</i> =1.19 Hz, 2 H)
45	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.06 (s, 2 H) 5.02 (s, 2 H) 6.96 (br t, <i>J</i> =8.57 Hz, 1 H) 7.13 ~ 7.26 (m, 2 H) 8.52 (s, 2 H)
46	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.18 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.99 (s, 2 H) 4.81 (s, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 7.00 (t, <i>J</i> =8.52 Hz, 1 H) 7.17 ~ 7.27 (m, 2 H)
47	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 4.28 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 6.93 ~ 7.01 (m, 2 H) 7.13 ~ 7.25 (m, 2 H)

【0199】

10

20

30

40

50

【表 9 2】

実施例	¹ H-NMR 400
48	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.91 (d, J=7.24 Hz, 3 H) 3.63 (d, J=16.77 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=16.77 Hz, 1 H) 5.32 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.09 (t, J=8.57 Hz, 2 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H) 7.36 (dd, J=8.48, 5.27 Hz, 2 H)
49	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.93 (d, J=7.24 Hz, 3 H) 3.56 (d, J=16.86 Hz, 1 H) 3.84 (d, J=16.86 Hz, 1 H) 5.39 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 6.93 - 7.01 (m, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 2 H) 7.34 - 7.46 (m, 5 H)
50	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.72 - 3.89 (m, 2 H) 4.69 - 4.81 (m, 2 H) 6.80 (d, J=7.79 Hz, 1 H) 6.92 (t, J=8.52 Hz, 2 H) 7.04 - 7.14 (br s, 3 H) 7.40 (d, J=7.97 Hz, 1 H)
51	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.81 (s, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 6.88 - 7.03 (m, 4 H) 7.08 - 7.15 (m, 3H)
52	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.83 (s, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 6.87 (t, J=8.48 Hz, 2 H) 7.01 - 7.10 (m, 3 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.63 (d, J=7.79 Hz, 1 H)
53	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.87 (s, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 6.77 - 6.89 (m, 2 H) 7.01 (t, J=8.48 Hz, 2 H) 7.18 (dd, J=8.20, 5.27 Hz, 2 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H)
54	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.77 (s, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 6.98 - 7.06 (m, 4 H) 7.06 - 7.17 (m, 4 H)
55	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 6.96 (br t, J=8.48 Hz, 1 H) 7.03 (br t, J=8.52 Hz, 2 H) 7.17 (br t, J=8.43 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 3 H)
56	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.00 (s, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 7.10 (t, J=9.26 Hz, 1 H) 7.13 - 7.27 (m, 3 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H)
57	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 3.90 (s, 2 H) 4.81 (s, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.81 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J=8.25, 2.20 Hz, 1 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.21 (dd, J=8.02, 5.82 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.93 Hz, 1 H)
58	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.02 (s, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.89 (br t, J=8.57 Hz, 1 H) 7.06 - 7.22 (m, 3 H) 7.35 (t, J=7.88 Hz, 1 H) 7.66 (br d, J=7.70 Hz, 1 H)
59	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.97 (s, 2 H) 4.94 (s, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 7.10 - 7.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.06 Hz, 1 H)
60	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.96 (s, 2 H) 4.90 (m, 2 H) 6.91 - 7.02 (m, 2 H) 7.09 - 7.23 (m, 4 H)
61	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.02 (s, 2 H) 4.85 (s, 2 H) 6.82 - 6.94 (m, 2 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H)
62	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.19 (s, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 7.29 (d, J=7.79 Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 8.54 (br d, J=4.49 Hz, 1 H)
63	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.95 (s, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 6.93 (t, J=8.52 Hz, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.32 (br d, J=7.97 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=8.06 Hz, 2 H)

【0 2 0 0】

10

20

30

40

50

【表 9 3】

実施例	¹ H-NMR 400
64	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 4.00 (s, 2 H) 4.84 (s, 2 H) 6.83 (t, J=8.85 Hz, 1 H) 7.02 - 7.14 (m, 2 H) 7.19 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.97 Hz, 1 H)
65	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 6.95 (m, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 4 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H)
66	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.16 (s, 2 H) 4.84 (s, 2 H) 6.49 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 6.65 - 6.87 (m, 1 H) 6.92 - 7.12 (t, J= 8.54 Hz, 1 H) 7.14 - 7.34 (m, 2 H)
67	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.22 - 2.44 (m, 3 H) 3.86 - 4.06 (m, 2 H) 4.73 - 4.91 (m, 2 H) 6.93 - 7.03 (m, 1 H) 7.12 - 7.28 (m, 6 H)
68	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 3.90 (s, 2 H) 4.77 (s, 2 H) 6.87 (d, J=8.52 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=8.66 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H)
69	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.77 - 1.88 (m, 2 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 2.10 (br d, J=5.13 Hz, 2 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.65 (br d, J=7.37 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 2 H)
70	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.38 (br t, J=12.07 Hz, 2 H) 1.48 (br t, J=12.07 Hz, 2 H) 1.68 - 1.88 (br s, 5 H) 3.48 (br d, J=7.26 Hz, 2 H) 3.89 - 4.00 (m, 4 H) 4.03 (s, 2 H) 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 7.21 - 7.38 (m, 2 H)
71	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.99 (s, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.96 - 7.02 (m, 2 H) 7.04 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 3 H) 7.41 (dd, J=8.02, 1.15 Hz, 1 H)
72	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.03 (s, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.96 (t, J=8.52 Hz, 2 H) 7.12 (dd, J=8.34, 5.22 Hz, 2 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=7.01, 1.97 Hz, 1 H)
73	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.94 (td, J=8.20, 2.57 Hz, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 7.10 - 7.18 (m, 4 H)
74	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 7.00 (br t, J=8.48 Hz, 2 H) 7.07 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 (dd, J=8.25, 1.56 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H)
75	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.84 (s, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.02 - 7.18 (m, 5 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H)
76	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.94 (s, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 6.96 (t, J=8.57 Hz, 2 H) 7.08 - 7.26 (m, 5 H) 7.37 (d, J=7.79 Hz, 1 H)
77	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.73 (s, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 4.36 (s, 2 H) 6.79 (m, 4 H) 6.86 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 6.91 - 7.00 (m, 1 H) 7.08 (td, J=8.06, 5.59 Hz, 1 H)
78	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.63 (d, J=6.96 Hz, 3 H) 4.30 (d, J=16.13 Hz, 1 H) 4.33 - 4.41 (m, 1 H) 4.54 (d, J=16.13 Hz, 1 H) 6.78 - 6.94 (m, 5 H) 7.12 - 7.17 (m, 2 H)
79	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.78 (s, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 7.00 - 7.06 (m, 2 H) 7.07 - 7.17 (m, 4 H) 8.57 - 8.62 (m, 2 H)
80	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.80 (s, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.76 - 6.88 (m, 2 H) 7.00 (br t, J=8.39 Hz, 2 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H)

【0 2 0 1】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

実施例	¹ H-NMR 400
81	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.87 (s, 2 H) 4.84 (s, 2 H) 6.80 (br d, J=9.26 Hz, 1 H) 6.85 - 7.00 (m, 3 H) 7.08 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 2 H)
82	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.92 - 1.06 (m, 2 H) 1.12 - 1.30 (m, 3 H) 1.64 - 1.82 (m, 6 H) 3.43 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 4.04 (d, J=0.82 Hz, 2 H) 7.01 - 7.11 (m, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H)
83	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.39 - 0.46 (m, 2 H) 0.60 - 0.68 (m, 2 H) 1.05 - 1.14 (m, 1 H) 3.53 (br d, J=7.05 Hz, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H)
84	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.27 - 1.41 (m, 2 H) 1.58 - 1.87 (m, 5 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 3.49 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 7.06 (t, J=8.66 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H)
85	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.24 - 1.31 (m, 2 H) 1.56 - 1.62 (m, 2 H) 1.65 - 1.72 (m, 2 H) 1.74 - 1.81 (m, 2 H) 2.26 - 2.30 (m, 1 H) 3.55 (d, J=7.80 Hz, 2 H) 4.05 (s, 2 H) 7.05 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H)
86	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.88 (d, J=15.06 Hz, 6 H) 1.11 - 1.20 (m, 4 H) 1.41 (br d, J=10.79 Hz, 2 H) 1.49 - 1.53 (m, 2 H) 1.62 (td, J=7.34, 3.68 Hz, 1 H) 3.46 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 7.05 (t, J=8.46 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H)
87	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.93 - 1.08 (m, 5 H) 1.12 - 1.31 (m, 3 H) 1.37 - 1.50 (m, 1 H) 1.57 - 1.80 (m, 4 H) 3.32 (dd, J=14.30, 11.09 Hz, 1 H) 3.86 (dd, J=14.30, 4.31 Hz, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H)
88	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.81 (dd, J=12.23, 5.27 Hz, 1 H) 1.09 - 1.25 (m, 2 H) 1.40 - 1.69 (m, 3 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.95 - 1.95 (m, 1 H) 2.16 - 2.33 (m, 2 H) 3.30 - 3.47 (m, 1 H) 3.63 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 2 H)
89	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.42 (dtd, J=12.80, 8.59, 8.59, 3.94 Hz, 1 H) 1.56 (quind, J=8.64, 8.64, 8.64, 8.64, 3.94 Hz, 1 H) 1.65 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 2.04 (dtq, J=11.31, 7.68, 7.68, 3.88, 3.88, 3.88 Hz, 1 H) 3.35 (dd, J=11.59, 7.38 Hz, 1 H) 3.49 - 3.65 (m, 3 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 4.00 - 4.13 (m, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H)
90	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.12 (t, J=7.51 Hz, 3 H) 2.12 - 2.24 (m, 2 H) 4.18 - 4.23 (m, 2 H) 4.40 (t, J=2.20 Hz, 2 H) 7.05 (t, J=8.23 Hz, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 2 H)
91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.32 - 1.42 (m, 5 H) 1.49 - 1.62 (m, 3 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 2.26 - 2.32 (m, 1 H) 3.83 (s, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H)
92	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 - 1.26 (m, 2 H) 1.36 - 1.64 (m, 7 H) 1.65 - 1.74 (m, 3 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 3.42 (d, J=7.79 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.24 - 7.35 (m, 2 H)

【0 2 0 2】

10

20

30

40

50

【表 9 5】

実施例	¹ H-NMR 400
93	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.35 (qd, J=12.19, 4.31 Hz, 2 H) 1.57 (br d, J=12.56 Hz, 2 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 3.32 (br t, J=11.68 Hz, 2 H) 3.47 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 3.97 (br dd, J=11.50, 3.71 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 7.06 (t, J=8.61 Hz, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H)
94	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.21 - 1.34 (m, 1 H) 1.47 - 1.58 (m, 3 H) 1.67 (br d, J=12.46 Hz, 1 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 3.33 - 3.44 (m, 1 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.98 (br d, J=10.72 Hz, 1 H) 4.06 (d, J=16.95 Hz, 1 H) 4.32 (d, J=16.86 Hz, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H)
95	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.78 (s, 3 H) 4.18 (s, 2 H) 4.36 (br d, J=2.02 Hz, 2 H) 7.03 (t, J=8.52 Hz, 1 H) 7.20 - 7.31 (m, 2 H)
96	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.57 (m, 3 H) 1.60 - 1.68 (m, 3 H) 1.91 (br s, 2 H) 2.01 (s, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 4.14 (s, 2 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H)
97	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.23 - 1.41 (m, 2 H) 1.52 - 1.67 (m, 2 H) 1.76 - 1.90 (m, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 2.27 - 2.44 (m, 1 H) 3.61 (dd, J=14.75, 6.51 Hz, 1 H) 3.94 (dd, J=14.85, 7.06 Hz, 1 H) 3.98 - 4.06 (m, 1 H) 4.10 - 4.18 (m, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H)
98	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.32 (t, J=11.23 Hz, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 3.67 - 3.77 (m, 3 H) 3.78 - 3.91 (m, 3 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H)
99	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.90 (s, 3 H) 1.06 (s, 3 H) 1.11 - 1.30 (m, 3 H) 1.34 - 1.45 (m, 2 H) 1.47 - 1.55 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 3.35 (dd, J=14.20, 11.46 Hz, 1 H) 3.78 (dd, J=14.20, 3.44 Hz, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H)
100	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.42 (s, 3 H) 4.14 (s, 2 H) 5.03 (s, 2 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H)
101	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.18 (t, J=6.92 Hz, 3 H) 3.58 (q, J=6.97 Hz, 2 H) 4.14 (s, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 7.03 (t, J=8.57 Hz, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H)
102	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.91 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.58 (sxt, J=7.07 Hz, 2 H) 3.50 (t, J=6.51 Hz, 2 H) 4.15 (d, J=1.10 Hz, 2 H) 5.08 (s, 2 H) 7.00 - 7.10 (m, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 2 H)
104	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.00 (s, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 7.17 - 7.28 (m, 4 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 8.51 - 8.57 (m, 1 H)
105	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 4.03 (s, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 6.93 (t, J=8.08 Hz, 2 H) 7.05 - 7.26 (m, 3 H) 7.41 (br t, J=5.82 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=6.64 Hz, 1 H)
107	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.79 (s, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 6.84 (br d, J=9.26 Hz, 1 H) 6.91 - 7.02 (m, 4 H) 7.04 - 7.10 (m, 2 H) 7.28 (td, J=7.93, 6.05 Hz, 1 H)

【0 2 0 3】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

実施例	¹ H-NMR 400
108	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.73 (s, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.96 - 7.02 (m, 3 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H)
109	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.76 (m, 5 H) 4.50 (s, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.73 (d, J=7.51 Hz, 1 H) 6.82 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H) 6.93 - 7.01 (m, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 7.24 (t, J=7.88 Hz, 1 H)
110	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.88 (br d, J=9.40 Hz, 2 H) 1.10 (br s, 3 H) 1.48 - 1.64 (m, 4 H) 1.64 - 1.70 (m, 2 H) 3.33 (br d, J=7.37 Hz, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.69 (br t, J=7.58 Hz, 1 H) 8.54 (br d, J=4.06 Hz, 1 H)
111	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.88 (br d, J=11.11 Hz, 2 H) 1.12 (m, 3 H) 1.57 (br d, J=12.60 Hz, 3 H) 1.65 (m, 1 H) 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 3.21 (d, J=7.26 Hz, 2 H) 3.92 (s, 2 H) 7.21 (d, J=4.49 Hz, 2 H) 8.61 - 8.71 (d, J=4.49 Hz, 2 H)
112	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.78 - 0.91 (m, 2 H) 1.01 - 1.15 (m, 3 H) 1.35 - 1.46 (m, 1 H) 1.53 (br d, J=12.56 Hz, 2 H) 1.58 - 1.70 (m, 3 H) 3.16 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 3.74 - 3.80 (m, 3 H) 3.84 (s, 2 H) 6.87 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.14 (d, J=8.61 Hz, 2 H)
113	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.84 - 0.98 (m, 2 H) 1.10 (br s, 3 H) 1.48 - 1.75 (m, 6 H) 3.30 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.50 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=7.79 Hz, 1 H)
114	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.83 - 0.95 (m, 2 H) 1.03 - 1.15 (m, 3 H) 1.52 - 1.71 (m, 6 H) 3.26 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 3.98 (s, 2 H) 6.97 (td, J=8.23, 2.61 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.34, 2.57 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.57, 5.91 Hz, 1 H)
115	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.80 - 0.98 (m, 2 H) 1.06 - 1.20 (m, 3 H) 1.44 - 1.81 (m, 6 H) 3.27 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 7.15 - 7.29 (m, 2 H) 7.47 (dd, J=7.65, 1.60 Hz, 1 H)
116	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 2 H) 1.01 - 1.13 (m, 3 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H) 1.54 (br d, J=12.37 Hz, 2 H) 1.60 - 1.72 (m, 3 H) 3.21 (d, J=7.51 Hz, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 7.33 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.73 (d, J=7.70 Hz, 1 H)
117	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.82 - 0.97 (m, 2 H) 1.10 (br s, 3 H) 1.44 - 1.77 (m, 6 H) 3.25 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 3 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H)
118	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.84 - 1.00 (m, 2 H) 1.08 - 1.21 (m, 3 H) 1.50 - 1.78 (m, 6 H) 3.27 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 7.15 - 7.32 (m, 2 H) 7.46 (d, J=1.47 Hz, 1 H)
119	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.81 - 0.96 (m, 2 H) 1.04 - 1.18 (m, 3 H) 1.48 - 1.74 (m, 6 H) 3.26 (d, J=7.24 Hz, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 6.77 - 6.92 (m, 2 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H)
120	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.78 - 0.93 (m, 2 H) 1.08 (br s, 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 1 H) 1.52 - 1.70 (m, 5 H) 3.23 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 7.02 - 7.14 (m, 2 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H)

【0 2 0 4】

10

20

30

40

50

【表 9 7】

実施例	¹ H-NMR 400
121	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.61 - 0.76 (m, 2 H) 0.86 - 1.09 (m, 4 H) 1.33 (br d, J=11.73 Hz, 2 H) 1.49 - 1.75 (m, 3 H) 1.90 (d, J=4.67 Hz, 6 H) 3.03 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.06 (ddd, J=13.01, 8.11, 1.51 Hz, 1 H) 7.16 - 7.32 (m, 2 H)
122	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.67 - 0.79 (m, 1 H) 0.85 (qd, J=12.04, 3.39 Hz, 1 H) 0.99 - 1.10 (m, 3 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.39 - 1.49 (m, 2 H) 1.59 - 1.67 (m, 2 H) 1.70 (d, J=7.06 Hz, 3 H) 2.78 (dd, J=14.39, 7.70 Hz, 1 H) 3.22 (dd, J=14.39, 7.51 Hz, 1 H) 4.54 (q, J=6.90 Hz, 1 H) 7.00 - 7.08 (m, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H)
123	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.80 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.18 (m, 3 H) 1.45 - 1.75 (m, 6 H) 3.23 (d, J=7.24 Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=7.79, 4.67 Hz, 1 H) 7.60 (br d, J=7.88 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.67 Hz, 1 H)
125	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 2 H) 1.09 (br s, 3 H) 1.45 (ddt, J=14.95, 7.48, 3.68, 3.68 Hz, 1 H) 1.55 (br d, J=12.37 Hz, 2 H) 1.60 - 1.74 (m, 3 H) 3.19 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 6.92 - 7.08 (m, 3 H) 7.34 (td, J=7.90, 6.00 Hz, 1 H)
126	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.77 - 0.91 (m, 2 H) 1.00 - 1.16 (m, 3 H) 1.41 (ddtd, J=14.98, 11.24, 7.44, 7.44, 3.44 Hz, 1 H) 1.53 (br d, J=12.46 Hz, 2 H) 1.58 - 1.72 (m, 3 H) 3.17 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 7.24 (br d, J=6.78 Hz, 2 H) 7.29 - 7.40 (m, 3 H)
127	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.81 - 0.94 (m, 2 H) 1.03 - 1.16 (m, 3 H) 1.43 (dtt, J=15.04, 7.49, 7.49, 3.87, 3.87 Hz, 1 H) 1.55 (br d, J=12.37 Hz, 2 H) 1.60 - 1.74 (m, 3 H) 3.19 (d, J=7.42 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.89 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 6.81 - 6.91 (m, 2 H) 7.23 - 7.33 (m, 1 H)
128	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.55 (dq, J=12.72, 9.05 Hz, 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 2.09 (m, 2 H) 2.12 - 2.30 (m, 2 H) 2.49 (dt, J=15.95, 8.16 Hz, 1 H) 3.60 (d, J=7.61 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 6.96 - 7.12 (m, 1 H) 7.18 - 7.33 (m, 2 H)
129	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.78 - 1.02 (m, 4 H) 1.02 - 1.24 (m, 6 H) 1.52 - 1.62 (m, 4 H) 1.62 - 1.76 (m, 8 H) 2.32 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 3.28 (d, J=7.51 Hz, 2 H)
130	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.77 - 0.91 (m, 2 H) 0.97 - 1.16 (m, 3 H) 1.36 (ddd, J=10.72, 7.33, 3.30 Hz, 1 H) 1.51 - 1.66 (m, 5 H) 2.24 (d, J=7.24 Hz, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 7.00 (t, J=8.98 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H)
131	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.81 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.14 (m, 3 H) 1.48 (ddd, J=10.52, 7.22, 3.25 Hz, 1 H) 1.53 - 1.71 (m, 5 H) 2.27 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.21 (dd, J=8.11, 5.36 Hz, 2 H)
132	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.19 - 1.32 (m, 2 H) 1.52 - 1.73 (m, 3 H) 1.79 (br d, J=13.20 Hz, 2 H) 1.97 - 2.10 (m, 2 H) 2.35 (d, J=7.06 Hz, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 7.07 (t, J=8.89 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H)

【0 2 0 5】

10

20

30

40

50

【表 98】

実施例	¹ H-NMR 400
133	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.89 - 1.00 (m, 2 H) 1.11 - 1.27 (m, 4 H) 1.32 - 1.45 (m, 2 H) 1.59 - 1.84 (m, 8 H) 1.88 - 2.00 (m, 2 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 2.44 (d, J=6.60 Hz, 2 H) 3.33 (d, J=7.42 Hz, 2 H)
134	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20 - 1.34 (m, 2 H) 1.53 - 1.73 (m, 3 H) 1.79 (br d, J=13.29 Hz, 2 H) 1.97 - 2.10 (m, 2 H) 2.35 (d, J=6.96 Hz, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 7.06 (t, J=8.39 Hz, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H)
135	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm 5.07 - 5.15 (m, 1 H) 5.19 - 5.27 (m, 1 H) 5.87 (br s, 1 H) 7.19 (br s, OH) 7.27 (t, J=9.16 Hz, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H) 7.85 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=7.79 Hz, 1 H)
136	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm 4.88 - 4.96 (m, 1 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 5.96 (br s, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 6 H) 7.61 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 7.83 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.99 (br d, J=7.83 Hz, 1 H)
137	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm 4.99 - 5.06 (m, 1 H) 5.10 - 5.18 (m, 1 H) 5.89 (br d, J=5.22 Hz, 1 H) 6.98 (br d, J=5.22 Hz, OH) 7.08 (br t, J=8.48 Hz, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 7.52 - 7.62 (m, 1 H)
138	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm 5.06 - 5.14 (m, 1 H) 5.20 - 5.27 (m, 1 H) 5.81 (br s, 1 H) 7.16 (br s, OH) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.41 (t, J=8.61 Hz, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.64 (d, J=7.82 Hz, 2 H)
139	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 3.95 (s, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 6.98 - 7.03 (m, 1 H) 7.07 (t, J=8.61 Hz, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 (dd, J=8.43, 5.32 Hz, 2 H)
140	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.01 - 1.15 (m, 2 H) 1.16 - 1.32 (m, 3 H) 1.66 - 1.82 (m, 5 H) 1.83 - 1.91 (m, 1 H) 3.69 (d, J=7.61 Hz, 2 H) 4.07 (d, J=1.19 Hz, 2 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (br s, 2 H)
141	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.39 - 1.53 (m, 2 H) 1.62 - 1.86 (m, 4 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 3.75 (d, J=7.51 Hz, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H)
142	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.84 - 0.98 (m, 2 H) 1.09 - 1.33 (m, 4 H) 1.44 - 1.54 (q, J=15.12, J=6.87, 2 H) 1.61 - 1.75 (m, 5 H) 3.57 - 3.66 (t, J=6.87, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H)
143	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.44 (br d, J=4.86 Hz, 2 H) 1.58 (quin, J=5.50 Hz, 4 H) 2.45 (br s, 4 H) 2.58 (t, J=5.64 Hz, 2 H) 3.71 (t, J=5.64 Hz, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 7.06 (br d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.17 - 7.35 (m, 2 H)
144	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.77 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 3.11 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 4.94 (s, 2 H) 6.90 - 7.12 (m, 3 H) 7.13 - 7.35 (m, 3 H)
145	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm 2.70 (t, J=7.93 Hz, 2 H) 3.11 (t, J=7.93 Hz, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 6.94 - 7.10 (m, 3 H) 7.13 - 7.31 (m, 4 H)

【0206】

10

20

30

40

50

【表 9 9】

実施例	¹ H-NMR 400
146	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.83 - 1.05 (m, 2 H), 1.06 - 1.28 (m, 3 H), 1.58 - 1.78 (m, 6 H), 2.70 - 2.84 (m, 2 H), 3.09 - 3.28 (m, 2 H), 3.35 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.00 (ddd, J=9.23, 5.98, 3.39 Hz, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H)
147	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.58 - 1.79 (m, 4 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 2.05 - 2.17 (m, 2 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 3.21 (t, J=7.42 Hz, 2 H), 3.43 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H)
148	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.55 (dq, J=12.72, 9.05 Hz, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.90 - 2.09 (m, 2 H), 2.12 - 2.30 (m, 2 H), 2.49 (dt, J=15.95, 8.16 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=7.61 Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 6.96 - 7.12 (m, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H)
149	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.55 (dq, J=12.72, 9.05 Hz, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.90 - 2.09 (m, 2 H), 2.12 - 2.30 (m, 2 H), 2.49 (dt, J=15.95, 8.16 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=7.61 Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 6.96 - 7.12 (m, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H)
150	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.13 - 1.29 (m, 2H), 1.44 - 1.67 (m, 5H), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 3.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.21 - 7.38 (m, 2H).
151	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.10 - 1.29 (m, 2H), 1.54 (m, 5H), 2.02 (m, 2H), 3.27 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 6.98 (dt, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 7.35 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H).
152	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.11 - 1.29 (m, 2H), 1.46 - 1.71 (m, 5H), 2.04 (m, 2H), 3.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 2H).
153	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.17 - 1.37 (m, 2H), 1.49 - 1.77 (m, 5H), 1.98 - 2.14 (m, 2H), 3.34 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 6.82 - 6.94 (m, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 1H).
154	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.08 - 1.26 (m, 2H), 1.42 - 1.63 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 3.24 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.86 - 6.91 (m, 2H), 7.12 - 7.17 (m, 2H).
155	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.19 - 1.34 (m, 2H), 1.47 - 1.72 (m, 5H), 2.07 (m, 2H), 3.38 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 1H).
156	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.27 (m, 2H), 1.48 - 1.72 (m, 5H), 2.06 (m, 2H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H).
157	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.22 (m, 2H), 1.43 - 1.70 (m, 5H), 2.05 (m, 2H), 3.29 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H).
158	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.23 (m, 2H), 1.44 - 1.73 (m, 5H), 2.04 (m, 2H), 3.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.41 - 7.47 (m, 1H).

【0207】

10

20

30

40

50

【表 100】

実施例	¹ H-NMR 400
159	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.21 - 1.36 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 5H), 2.01 - 2.15 (m, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 7.19 - 7.34 (m, 2H), 7.47 (s, 1H).
160	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.08 - 1.23 (m, 2H), 1.31 - 1.49 (m, 2H), 1.50 - 1.60 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.74 - 6.89 (m, 3H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H).
161	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.07 - 1.23 (m, 2H), 1.30 - 1.59 (m, 5H), 1.91 - 2.05 (m, 2H), 3.25 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 3H).
162	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.20 - 1.41 (m, 2H), 1.47 - 1.78 (m, 5H), 2.07 (m, 2H), 3.26 - 3.38 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.02 (td, <i>J</i> = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 1H).
163	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.80 - 0.99 (m, 2H), 1.06 - 1.20 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.57 - 1.76 (m, 5H), 1.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H).
164	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.10 - 1.32 (m, 3H), 1.51 - 1.76 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 16.1, 7.0 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 16.1, 7.0 Hz, 1H), 5.17 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H).
165	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.22 - 1.38 (m, 2H), 1.53 - 1.75 (m, 3H), 1.81 (ddq, <i>J</i> = 13.6, 5.1, 2.4 Hz, 2H), 2.04 (dddd, <i>J</i> = 13.8, 10.5, 7.0, 3.6 Hz, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.10 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H).
166	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.15 - 1.37 (m, 2H), 1.52 - 1.87 (m, 5H), 2.03 (tdt, <i>J</i> = 12.8, 5.3, 2.5 Hz, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H).
167	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.23 - 1.37 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.04 (tdt, <i>J</i> = 12.0, 7.0, 2.8 Hz, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H).
168	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.31 - 1.47 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.2, 1H).
169	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.26 - 1.40 (m, 2H), 1.58 - 1.79 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.05 (s, 1H).
170	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.18 - 1.33 (m, 2H), 1.47 - 1.69 (m, 3H), 1.77 (dtt, <i>J</i> = 13.2, 5.1, 2.5 Hz, 2H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 2.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.29 (tt, <i>J</i> = 7.6, 5.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 1H).

【0208】

10

20

30

40

50

【表 101】

実施例	¹ H-NMR 400
171	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.18 - 1.31 (m, 2H), 1.51 - 1.71 (m, 3H), 1.76 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.25 - 2.29 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.84 - 7.00 (m, 3H).
172	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.05 - 1.22 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 7.24 - 7.37 (m, 3H).
173	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.80 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 2H), 2.21 (tdt, J = 9.8, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 2H).
174	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 3.21 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 7.04 (ddd, J = 9.5, 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 2H).
175	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.67 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.05 (ddd, J = 9.3, 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 2H).
176	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.67 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 3.51 - 3.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 2H).
177	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.34 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.65 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 2H).
178	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 2.10 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 2H).
179	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 0.78 - 0.92 (m, 2H), 1.07 - 1.27 (m, 6H), 1.64 (ddd, J = 15.5, 12.0, 5.4 Hz, 7H), 3.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 2H).
180	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.38 (m, 6H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 7.01 (ddd, J = 9.4, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 2H).
181	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.99 (tt, J = 13.8, 5.7 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 2H).
182	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.85 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.95 (tt, J = 13.8, 5.7 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 2H).
183	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 2.05 - 2.16 (m, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 2H), 2.67 - 2.82 (m, 1H), 3.56 (d, J = 8.0, 2H), 4.03 (s, 2H), 5.68 (m, 2H), 7.00 - 7.10 (m, 1H), 7.20 - 7.34 (m, 2H).
184	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 0.97 - 1.13 (m, 1H), 1.20 - 1.36 (m, 1H), 1.48 - 1.88 (m, 6H), 1.99 (dt, J = 14.3, 4.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 7.01 - 7.12 (m, 1H), 7.29 (m, 2H).

【0209】

10

20

30

40

50

【表 102】

実施例	¹ H-NMR 400
185	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.03 - 1.17 (m, 1H), 1.35 - 1.48 (m, 2H), 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.77 - 1.90 (m, 2H), 1.98 - 2.22 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 4.78-4.89 (q, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 2H).
186	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.53 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 3.73 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.92 - 7.06 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H).
187	¹ H NMR (Chloroform-d ₃) δ 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.48 (dq, J = 9.4, 7.1 Hz, 2H), 3.65 (dq, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.97 (dt, J = 9.8, 1.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 2H).
188	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.05 - 1.28 (m, 4H), 1.44 - 1.69 (m, 4H), 1.77 (ddt, J = 13.4, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.19 (dd, J = 16.0, 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 16.0, 7.1 Hz, 1H), 5.25 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 3H).
189	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.22 - 1.41 (m, 2H), 1.65 (ddt, J = 33.2, 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.82 (ddt, J = 18.8, 12.1, 3.1 Hz, 3H), 2.03 (tdt, J = 13.3, 6.2, 2.6 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.61 - 8.69 (m, 1H).
190	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.22 - 1.40 (m, 2H), 1.66 (ddt, J = 33.4, 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.86 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 4.94 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.55 (s, 2H).
191	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.24 - 1.42 (m, 2H), 1.56 - 1.77 (m, 2H), 1.79 - 1.92 (m, 3H), 1.96 - 2.12 (m, 2H), 2.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H).
192	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.19 - 1.36 (m, 2H), 1.52 - 1.70 (m, 2H), 1.80 (ddt, J = 16.7, 13.6, 3.3 Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H).
193	¹ H NMR (メタノール-d ₄) δ 1.25 - 1.42 (m, 2H), 1.59 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 2.09 (m, 2H), 2.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).
194	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.24 - 1.40 (m, 2H), 1.55 - 1.90 (m, 5H), 2.04 (m, 2H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).
195	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.23 - 1.37 (m, 2H), 1.57 - 1.76 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.91 (s, 1H).
196	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.29 - 1.44 (m, 2H), 1.73 (ddt, J = 33.1, 17.5, 4.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.97 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.82 (s, 2H).
197	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.31 - 1.45 (m, 2H), 1.62 - 1.81 (m, 2H), 1.87 - 1.96 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H).

【0210】

10

20

30

40

50

【表 103】

実施例	¹ H-NMR 400
198	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.33 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.86 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H).
199	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.31 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 2.08 (ddt, J = 13.7, 10.2, 5.9 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).
200	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.27 (m, 2H), 1.58 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 2.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.71 (s, 1H).
201	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.26 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H).
202	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.17 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.81 (ddq, J = 13.3, 5.2, 2.5 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 2H).
203	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.16 (m, 2H), 1.55 (m, 5H), 1.97 (m, 2H), 2.40 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (m, 2H).
204	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.43 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.47 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H).
205	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.43 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.06 (ddd, J = 9.7, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H).
206	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.96 (qd, J = 11.8, 3.5 Hz, 2H), 1.13 (m, 4H), 1.48 (m, 8H), 2.04 (m, 3H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H).
207	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.17 (m, 2H), 1.48 (m, 7H), 2.05 (m, 5H), 2.45 (qd, J = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (ddt, J = 10.6, 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 7.4 Hz, 2H).
208	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.04 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.11 (m, 2H).
209	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.07 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H).
210	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.93 (m, 2H), 1.08 (m, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.30 (d, J = 7.0, 2H), 3.58 (s, 2H).
211	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.24 (m, 2H), 1.58 (m, 5H), 2.13 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H).
212	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.95 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.94 (m, 4H).

【0211】

10

20

30

40

50

【表 104】

実施例	¹ H-NMR 400
213	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.07 (brs, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.20 ~ 7.35 (m, 2H).
214	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.88 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 1.51 ~ 1.77 (m, 6H), 2.15 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).
215	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.12 ~ 1.29 (m, 2H), 1.51 ~ 1.75 (m, 5H), 2.06 (m, 2H), 2.14 (brs, 6H), 3.28 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).
216	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.39 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.94 ~ 7.12 (m, 5H), 7.21 ~ 7.28 (m, 1H), 8.40 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H).
217	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.36 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.86 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.83 ~ 6.98 (m, 2H), 7.03 ~ 7.21 (m, 3H), 8.27 (dt, J = 4.7, 2.3 Hz, 1H).
218	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.86 (m, 2H), 1.05 ~ 1.21 (m, 2H), 1.44 ~ 1.78 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 3.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H).
219	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.16 ~ 1.31 (m, 2H), 1.60 (m, 5H), 1.99 ~ 2.12 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H).
220	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.89 (tt, J = 13.7, 5.7 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.35 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.05 (ddd, J = 9.8, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H).
221	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.96 (tt, J = 12.4, 5.6 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.32 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 2H).
222	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.98 (qd, J = 11.9, 3.3 Hz, 2H), 1.15 ~ 1.28 (m, 4H), 1.60 ~ 1.80 (m, 5H), 2.00 (tt, J = 13.7, 5.7 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.49 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H).
223	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.30 ~ 1.45 (m, 2H), 1.59 ~ 1.81 (m, 4H), 2.00 (m, 5H), 2.08 ~ 2.20 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H).
224	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.74 (td, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H), 1.88 (tt, J = 13.4, 6.3 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.03 (ddd, J = 9.8, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.19 ~ 7.34 (m, 2H).
225	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.77 (dd, J = 6.3, 4.6 Hz, 2H), 1.91 (tt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 ~ 7.34 (m, 2H).

【0212】

10

20

30

40

50

【表 105】

実施例	¹ H-NMR 400
226	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.56 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 2.07 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = 12.2, 10.8, 3.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 1H), 3.30 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 15.8, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.9, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 2H).
227	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.03 (m, 3H), 2.63 - 2.91 (m, 2H), 3.16 - 3.45 (m, 1H), 3.71 - 3.93 (m, 1H), 4.90 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 2H).
228	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 3.10 - 3.17 (m, 2H), 4.08 - 4.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.58 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.88 (m, 3H), 6.97 - 7.09 (m, 2H), 7.13 - 7.23 (m, 2H).
229	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 3.22 - 3.27 (m, 2H), 4.17 - 4.24 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.57 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.84 (m, 3H), 7.00 (ddd, J = 9.6, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 2H).
230	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.97 (qd, J = 11.7, 3.3 Hz, 2H), 1.13 - 1.30 (m, 3H), 1.58 - 1.84 (m, 6H), 3.26 - 3.33 (m, 2H), 3.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.23 - 4.29 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 6.87 (ddt, J = 13.4, 6.5, 1.6 Hz, 2H).
231	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.22 - 1.41 (m, 2H), 1.53 - 1.78 (m, 4H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 3.24 - 3.33 (m, 2H), 3.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.27 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.76 - 6.84 (m, 2H), 6.84 - 6.93 (m, 2H).
232	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.88 - 2.96 (m, 4H), 3.58 - 3.65 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 6.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 2H), 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H).
233	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.72 - 2.82 (m, 4H), 3.58 - 3.66 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.7, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 2H).
234	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 0.89 - 1.02 (m, 2H), 1.08 - 1.19 (m, 3H), 1.60 - 1.74 (m, 5H), 1.74 - 1.87 (m, 1H), 2.85 - 2.92 (m, 4H), 3.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.60 - 3.68 (m, 4H), 6.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H).
235	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.17 - 1.42 (m, 2H), 1.46 - 1.65 (m, 2H), 1.66 - 1.75 (m, 2H), 1.90 - 2.13 (m, 3H), 2.86 - 2.93 (m, 4H), 3.60 - 3.64 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 6.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H).
236	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.66 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.34 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.86 - 7.01 (m, 3H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 4H).
237	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.53 - 2.60 (m, 4H), 3.09 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.83 - 6.93 (m, 3H), 7.03 (ddd, J = 9.8, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.34 (m, 4H).

【0213】

10

20

30

40

50

【表 106】

実施例	¹ H-NMR 400
238	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.00 (qd, J = 11.9, 3.3 Hz, 2H), 1.20 (ddt, J = 20.0, 16.7, 7.7 Hz, 3H), 1.63 - 1.80 (m, 5H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 2.64 - 2.72 (m, 4H), 3.16 - 3.23 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.57 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.83 - 6.95 (m, 3H), 7.22 - 7.31 (m, 2H).
239	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.33 - 1.45 (m, 2H), 1.66 (ddt, J = 17.6, 13.4, 4.1 Hz, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 3H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 2.65 - 2.76 (m, 4H), 3.19 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H).
240	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.42 - 1.52 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 4H), 2.31 - 2.46 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H).
241	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.34 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 4H), 2.25 - 2.33 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 7.18 - 7.34 (m, 2H).
242	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.40 (qd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.51 (ddd, J = 16.1, 8.0, 3.7 Hz, 1H), 1.75 (dt, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (tt, J = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.00 - 7.14 (m, 5H), 7.22 - 7.33 (m, 2H).
243	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.45 (qd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 1.67 (td, J = 10.6, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 2.06 - 2.18 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (td, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 3.25 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 7.02 - 7.11 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H).
244	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.73 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 3H).
245	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.22 - 1.38 (m, 2H), 1.42 - 1.62 (m, 2H), 1.65 - 1.75 (m, 2H), 1.89 - 2.10 (m, 3H), 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 7.10 - 7.21 (m, 3H).
246	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 1.64 - 1.81 (m, 4H), 2.40 - 2.52 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.02 (ddd, J = 9.7, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.34 (m, 2H).
247	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 2.22 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 8.86 (s, 1H).
248	¹ H NMR (CDCl ₃) 2.24 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.86 (s, 1H).
249	¹ H NMR (CDCl ₃) 1.21-1.52 (m, 10H), 1.75 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.69 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 8.78 (s, 1H).
250	¹ H NMR (CDCl ₃) 1.50-1.81 (m, 8H), 1.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.69 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 8.69 (s, 1H).
251	¹ H NMR (CDCl ₃) 1.70-2.01 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.72 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 8.81 (s, 1H).

【0214】

薬理学的実施例

本発明の実施例は、Screen Quest™ Fluo-8 No Wash Calcium Assay Kitを使用して、P2X7阻害剤であることがわかった。

【0215】

Bz-ATPがP2X7受容体へ細胞外結合することにより、チャネルが開き、Ca²⁺が細胞に流入できるようになる。このCa²⁺の侵入は、Screen Quest（登録商標）Fluo-8 No Wash Calcium Assay Kit（AA+Bioquest（登録商標）、カタログ番号36316）を使用して、P2X7受容体を

安定的にトランスフェクトしたHEK-293細胞で測定した。一旦細胞内に入ると、Fluo-8の親油性ブロック基は、非特異的細胞エステラーゼによって切断され、その結果、負電荷を帯びた蛍光色素が細胞内に留まる。その蛍光は、カルシウムに結合すると増大する。HEK-293/P2X7細胞がBz-ATPにより刺激されると、 Ca^{2+} が細胞に入り、Fluo-8 NWの蛍光が増大する。この色素は、アルゴンレーザー光源による488 nmでの励起と互換性のある吸収スペクトルを有し、その発光波長は515～575 nmの範囲にある。

【0216】

P2X7受容体で安定にトランスフェクトされたHEK-293細胞を、384ウェルプレートにおいて10,000～20,000細胞/ウェルで成長培地に一晚播種した。24時間後、培地を除去し、細胞に20 $\mu\text{L}/\text{w}$ のFluo-8 NWを室温で1時間プレロードした。その後、10 $\mu\text{L}/\text{w}$ の試験化合物と3x濃度の参照アンタゴニストA438079にFLIPRETETRAを注入し、5分間、速度論的応答を監視した。15 $\mu\text{L}/\text{w}$ の3x参照アクティベーター（EC80でのBz-ATP）の2回目の注入をFLIPRETETRAで行い、放射された蛍光のシグナルをさらに3分間記録した。いずれの実験も、Low Divalent Cation Assay Buffer (0.3 mM Ca^{2+} および0 mM Mg^{2+}) で実施した。試験化合物の効果は、阻害パーセント対参照アンタゴニストとして測定され、 IC_{50} 値はそれに応じて計算された。ここでは、A、B、C、およびDとしての効力範囲が報告されている。Aは<200 nMであり、Bは200 nM～1 μM であり、Cは1～10 μM であり、Dは>10 μM である。

【0217】

10

20

30

40

50

【表 1 0 7】

実施例	hP2X7 (IC ₅₀ :nM)	rP2X7 (IC ₅₀ :nM)	mP2X7 (IC ₅₀ :nM)
1	B	B	C
2	C	D	D
3	D	D	D
4	D	D	D
5	C	D	D
6	C	C	C
7	C	D	C
8	C	D	D
9	B	C	D
10	B	C	D
11	C	C	C
12	C	B	B
13	C	C	C
14	B	C	C
15	C	C	C
16	C	C	D
17	C	C	C
18	C	C	C
19	C	C	D
20	C	C	C
21	B	C	C
22	C	C	C
23	C	C	D
24	D	D	C
25	A	B	B
26	B	A	B
27	C	C	C
28	C	D	C
29	C	D	C
30	C	C	C
31	C	D	D
32	D	D	D
33	D	D	D
34	D	D	D
35	C	C	C
36	C	D	D
37	C	D	C
38	D	D	D
39	D	D	D
40	D	D	D
41	D	D	D
42	D	D	D
43	D	D	D
44	C	C	D
45	D	D	D
46	D	D	D

【 0 2 1 8】

10

20

30

40

50

【表 1 0 8】

実施例	hP2X7 (IC ₅₀ ;nM)	rP2X7 (IC ₅₀ ;nM)	mP2X7 (IC ₅₀ ;nM)
47	D	D	D
48	B	B	B
49	C	B	C
50	D	D	D
51	C	C	C
52	D	D	D
53	D	B	D
54	C	D	D
55	B	B	B
56	C	C	C
57	C	C	C
58	C	C	C
59	B	B	B
60	B	C	C
61	B	B	C
62	D	D	D
63	C	C	C
64	C	D	D
65	B	B	C
66	B	B	C
67	C	C	C
68	C	D	D
69	C	B	C
70	B	C	C
71	B	C	C
72	D	D	D
73	B	B	C
74	C	C	C
75	C	C	C
76	B	B	C
77	D	D	D
78	D	D	D
79	D	D	D
80	C	C	D
81	B	B	C
82	A	A	A
83	D	D	D
84	A	A	A
85	A	A	B
86	B	B	B
87	A	A	B
88	A	A	B
89	C	C	D
90	C	C	D
91	A	A	B
92	A	A	B
93	C	B	C

【 0 2 1 9】

10

20

30

40

50

【表 1 0 9】

実施例	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	rP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	mP2X7 (IC ₅₀ ; nM)
94	B	B	C
95	D	D	D
96	B	B	B
97	A	A	B
98	D	C	D
99	B	B	B
100	D	D	D
101	D	D	D
102	C	C	D
104	D	D	D
105	C	C	C
107	C	C	C
108	C	C	C
109	C	C	D
110	D	C	D
111	D	C	B
112	C	B	C
113	C	C	C
114	B	A	B
115	B	B	C
116	B	B	C
117	B	A	B
118	B	B	C
119	B	A	B
120	B	A	B
121	D	D	D
122	D	C	D
123	C	C	C
125	C	B	C
126	C	B	C
127	D	D	D
128	A	A	B
129	D	C	C
130	B	A	B
131	C	C	C
132	A	A	A
133	C	C	D
134	C	C	C
135	B	D	D
136	C	D	D
137	C	C	C
138	C	C	C
139	B	B	C
140	B	B	C
141	A	A	A
142	B	B	B
143	B	B	C

【 0 2 2 0】

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

実施例	hP2X7 (IC ₅₀ :nM)	rP2X7 (IC ₅₀ :nM)	mP2X7 (IC ₅₀ :nM)
144	B	B	C
145	B	B	B
146	C	C	D
147	B	B	B
148	A	A	B
149	A	A	B
150	B	A	B
151	B	B	C
152	B	B	C
153	A	A	B
154	C	C	C
155	A	B	B
156	A	A	B
157	A	A	B
158	A	A	B
159	A	A	B
160	B	B	C
161	B	B	C
162	D	D	D
163	C	C	C
164	C	C	C
165	B	A	B
166	C	C	C
167	D	C	C
168	C	B	B
169	D	C	D
170	A	A	B
171	C	B	C
172	D	C	D
173	A	A	B
174	D	D	D
175	D	D	D
176	D	D	D
177	C	C	D
178	C	D	D
179	C	D	C
180	D	D	D
181	B	C	C
182	C	D	D
183	B	B	C
184	A	A	A
185	A	A	A
188	C	C	C
189	D	D	D
190	D	D	D
191	C	B	D
192	D	D	D

【0 2 2 1】

10

20

30

40

50

【表 1 1 1】

実施例	hP2X7 (IC ₅₀ ;nM)	rP2X7 (IC ₅₀ ;nM)	mP2X7 (IC ₅₀ ;nM)
193	C	B	C
194	C	C	D
195	B	B	B
196	D	D	D
197	D	D	D
198	D	C	C
199	D	C	C
200	B	B	B
201	D	C	D
202	C	C	C
203	A	A	A
204	D	D	D
205	A	A	B
208	C	C	D
209	C	D	D
210	B	B	C
211	A	B	C
212	C	D	D
213	C	D	D
214	A	B	C
215	A	B	C
216	C	C	D
217	D	D	D
218	B	B	C
219	B	C	C
220	A	A	B
221	D	C	C
222	D	C	C
223	D	D	D
224	B	B	B
225	D	C	D
226	A	A	A
227	C	B	C
228	A	B	B
229	C	C	C
230	A	A	A
231	A	A	A
240	D	C	D
241	B	A	B
244	C	B	B

10

20

30

【0 2 2 2】

本発明の実施例は、Y O - P R O（登録商標）- 1 取り込みアッセイを使用して、P 2 X 7 阻害剤であることがわかった。

【0 2 2 3】

Y O - P R O（登録商標）- 1 は、MW（分子量）3 7 4 D a の蛍光 DNA 結合色素である（M o l e c u l a r P r o b e s（登録商標）、c a t . Y 3 6 0 3）。この方法は、Y O - P R O（登録商標）- 1 が、拡張されたか、または「大きな孔の形態」の P 2 X 7 受容体を通して入り、細胞内 DNA に結合し、そこで、その蛍光強度を何倍にも高める推定能力に基づくものである。この色素は、アルゴンレーザー光源による 4 8 8 n m での励起と互換性のある吸収スペクトルを有し、その発光波長は 5 1 5 ~ 5 7 5 n m の範囲にある。このアッセイの目的は、敏感な蛍光色素である C a ²⁺ の代替的読み出しを

40

50

使用して、アンタゴニストとP2X7受容体の相互作用を検証することであった。

【0224】

P2X7受容体で安定にトランスフェクトされたHEK-293細胞を、384ウェルプレートにおいて20,000細胞／ウェルで非成長培地に一晚播種した。24時間後、培地を除去し、細胞を低二価カチオンアッセイ緩衝液（0.3mM Ca^{2+} および0mM Mg^{2+} ）で洗浄し、20μL／wの5μMYO-PRO（登録商標）-1色素をプレロードした。

【0225】

FLIPRETETRA蛍光測定がすぐに開始された。その後、10μL／wの試験化合物と3x濃度の参照アンタゴニストA438079にFLIPRETETRAを注入し、5分間の速度論的応答を監視した。10μL／wの3xBz-ATP EC80（30μM）の2回目の注入をFLIPRETETRAで行い、放射された蛍光のシグナルをさらに60分間記録した。すべての実験は、低二価カチオンアッセイ緩衝液（0.3mM Ca^{2+} および0mM Mg^{2+} ）を使用して実施した。

【0226】

試験化合物の効果は、阻害パーセント対参照アンタゴニストとして測定され、IC50値はそれに応じて計算された。

【0227】

10

20

30

40

50

【表 1 1 2】

実施例	Yo-Pro (IC ₅₀ ; nM)
1	581
25	115
26	329
48	340
55	50
60	366
61	293
65	318
66	456
71	461
73	670
76	168
81	619
82	30
84	3.4
85	131
86	111
87	82
88	63
91	45
92	42
94	435
96	523
97	193
99	142
114	129
115	399
116	284
117	143
118	618
119	547
120	590
128	115
130	233
132	32,00
140	181
141	31
142	467
149	66
210	184
211	171

10

20

30

【0 2 2 8】

本発明の実施例は、自動パッチクランプによるヒト P 2 X 7 チャンネルアッセイで活性であることが見出された。

40

【0 2 2 9】

P 2 X 7 チャンネルのブロックを直接監視するために、電気生理学的アッセイが開発され、Q P a t c h 1 6 X 自動電気生理学機器に実装された。

【0 2 3 0】

P 2 X 7 チャンネルを発現する H E K - 2 9 3 細胞を、改変 E M E M で培養した。

【0 2 3 1】

実験の 7 2 時間前に、5 0 0 万個の細胞を T 2 2 5 フラスコに播種した。実験の直前に、細胞を 2 回洗浄し、トリプシン - E D T A でフラスコから剥がし、懸濁溶液に再懸濁し、Q P a t c h 1 6 x に置いた。

【0 2 3 2】

50

−20℃で保存した化合物（100% DMSO中20mM）を実験の当日に調製した（100% DMSOで1：20に最初に希釈して、1mMストック溶液を調製し、次に外部溶液および連続希釈1：10で1μM溶液を調製した）。

【0233】

標準的な全細胞電圧クランプ実験は、室温で実施した。これらの実験から、マルチホール技術が使用され、データは2kHzでサンプリングした。

【0234】

細胞内溶液には、(mM) 135mM CsF、10mM NaCl、1mM EGTA、10mM HEPES (CsOHを含むpH7.2)を含めた。一方、細胞外溶液には145mM NaCl、4mM KCl、0.5mM MgCl₂、1mM CaCl₂、10mM HEPES、10mM Glc (NaOHを含むpH7.4)を含めた。

10

【0235】

全細胞構成内で密封および通過を確立した後、細胞を−80mVに保持した。P2XR7電流は、100μMのBzATPを単独で（4回）適用し、その後、調査中である化合物の濃度の上昇の存在下で（1nM、10nM、100nM、および1000nM）、誘発させた。

【0236】

プレインキュベーション期間5〜8には、図（適用プロトコル）に例解するように、目的の化合物の濃度が上昇している（1nM、10nM、100nM、および1000nM）ことを含む。

20

図：適用プロトコル

【0237】

調査中である化合物の濃度の上昇がある場合、またはない場合において、BzATPにより誘発される最大内向き電流を測定し、正規化した。潜在的アゴニスト効果は、用量反応曲線データを次式に適合させることで決定された対照の比（%）として、およびIC₅₀として測定された：

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

式中：

X = 濃度の対数

Y = 100%から0%までの正規化された応答であり、Xが上昇すると共に減少する。

30

LogIC₅₀：Xと同じlog単位

ヒルスロープ：スロープ因子またはHS（単位なし）

【0238】

40

50

【表 1 1 3】

実施例	Q-Patch	Q-Patch±SEM
1	247.08	25.28
25	51.07	3.58
26	181.86	57.42
48	386.37	105.26
49	391.17	133.69
55	33.82	8.21
59	354.98	90.08
60	623.20	173.15
61	149.08	77.56
65	348.47	97.58
66	1496.83	760.16
71	1161.77	274.77
73	423.30	31.73
76	401.24	112.32
81	292.00	106.70
82	21.37	14.66
84	8.43	2.38
85	167.03	56.24
86	153.65	73.85
87	44.08	6.29
88	34.5	9.87
91	22.02	9.94
92	18.09	4.27
94	332.33	61.57
96	245.27	90.23
97	100.38	32.03
99	124.08	25.92
114	164.7	46.93
115	72.68	25.01
116	466.43	140.28
117	94.94	39.42
118	1086.63	394.53
119	267.77	31.16
120	161.70	14.05
128	45.22	13.20
130	94.83	29.34
132	3.36	0.32
140	39.19	7.25
141	3.04	0.16
142	153.09	123.83
149	68.55	23.70
210	149.13	24.66
211	118.98	50.23

10

20

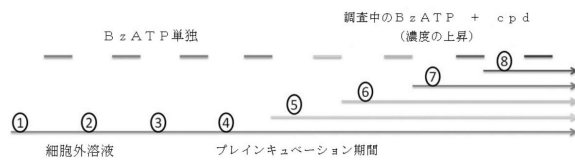
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/427(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/433(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/538(2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 K	31/4365(2006.01)	A 6 1 K	31/4365	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

イタリア国 20091 ミラノ、プレッソ、メウッチ通り 3、シー／オー エーエックスエック
スエーエム ソシエタ ペル アツィオーニ

(72)発明者 セヴェーリ、エルダ

イタリア国 20091 ミラノ、プレッソ、メウッチ通り 3、シー／オー エーエックスエック
スエーエム ソシエタ ペル アツィオーニ

(72)発明者 ヴィタローネ、ロッコ

イタリア国 20091 ミラノ、プレッソ、メウッチ通り 3、シー／オー エーエックスエック
スエーエム ソシエタ ペル アツィオーニ

(72)発明者 トマス、ラッセル

イタリア国 20091 ミラノ、プレッソ、メウッチ通り 3、シー／オー エーエックスエック
スエーエム ソシエタ ペル アツィオーニ

(72)発明者 クサーノ、ヴァレンティナ

イタリア国 20091 ミラノ、プレッソ、メウッチ通り 3、シー／オー エーエックスエック
スエーエム ソシエタ ペル アツィオーニ

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特開昭61-106575 (JP, A)

特開昭52-102268 (JP, A)

特表2003-528853 (JP, A)

特表2003-531132 (JP, A)

特表2004-509097 (JP, A)

特表2004-509099 (JP, A)

米国特許第05066662 (US, A)

KALMAN TAKACS, BEITRAGE ZUR CHEMIE VON 1.2.4-OXADIAZOLEN MIT C-5-HETEROA
TOM-BINDUNG, I. HERSTELLUNG 以下備考, CHEMISCHE BERICHTE, 1970年, VOL:103,
NR:8, PAGE(S):2330 - 2335, <http://dx.doi.org/10.1002/cber.19701030803>, N-MONOS
UBSTITUIERTER AMIDOXIME

THIBAUD GERFAUD, UNEXPECTED C-C BOND CLEAVAGE: SYNTHESIS OF 1,2,4-OXADIAZOL-5-ONES FROM AMIDOXIMES 以下備考, ORGANIC LETTERS, 2011年, VOL:13, NR:23, , PAGE(S):6172 - 6175, <http://dx.doi.org/10.1021/ol202554m>, WITH PENTAFLUOROPHENYL OR TRIFLUOROMETHYL ANION ACTING AS LEAVING GROUP

MOORMANN A E, 3-METHYL-4H-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONE: A VERSATILE SYNTHON FOR PROTECTING MONOSUBSTITUTED ACETAMIDINES, TETRAHEDRON, 2004年, VOL:60, NR:48, , PAGE(S):10907 - 10914, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.030>

KAZUHO HARADA, REACTIONS OF ALIPHATIC NITRO COMPOUNDS AND GLYCOCYAMIDINES, NIPPON KAGAKU KAISHI, THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1995年, NR:1, , PAGE(S):47 - 56, <http://dx.doi.org/10.1246/nikkashi.1995.47>

Sumengen, Dogan et al, The preparation and rearrangements of 3,4-disubstituted 1,2,4-oxadiazoline-5-thiones, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) , 1983年, (4),, 687-91

Un, Resat et al, Reactions of N-alkylamide oximes with ethyl chloroformate. Preparation of 3,4-dialkyl-Δ²-1,2,4-oxadiazolin-5-ones, Chimica Acta Turcica , 1976年, 4(2),, 131-56

Areschka, Alex et al, Studies on the benzofuran series. LXI. 3-Benzofuranylacetamidoxime s with antihypertensive potential, European Journal of Medicinal Chemistry , 1977年, 12(1),, 87-91

REGISTRY (STN) [online] , 2022年02月15日, ~ 2018/05/02

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 2 7 1 / 0 7
 C 0 7 D 4 1 3 / 0 6
 C 0 7 D 4 1 7 / 0 6
 C 0 7 D 2 8 5 / 0 8
 C 0 7 D 4 9 5 / 0 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
 A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 3
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 8
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 6 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
 A 6 1 P 2 5 / 2 8
 A 6 1 P 2 5 / 1 8
 A 6 1 P 2 5 / 0 4
 A 6 1 P 2 5 / 0 2
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 2 1 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 1 6
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 0 0
 A 6 1 P 1 5 / 0 0
 A 6 1 P 1 3 / 0 2
 A 6 1 P 2 7 / 0 2
 A 6 1 P 1 1 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)