

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/126676

発行日 平成20年12月25日(2008.12.25)

(43) 国際公開日 平成18年11月30日(2006.11.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/72 (2006.01)	C07D 211/72 CSP	4C054
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06	4C063
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C086
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/541	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 288 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2007-517917 (P2007-517917)	(71) 出願人 307010166 第一三共株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2006/310556	
(22) 国際出願日 平成18年5月26日(2006.5.26)	
(31) 優先権主張番号 特願2005-155009 (P2005-155009)	(74) 代理人 100146581 弁理士 石橋 公樹
(32) 優先日 平成17年5月27日(2005.5.27)	(74) 代理人 100115750 弁理士 矢口 敏昭
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100125025 弁理士 越後 友希
	(72) 発明者 木村 富美夫 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
	(72) 発明者 田中 直樹 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

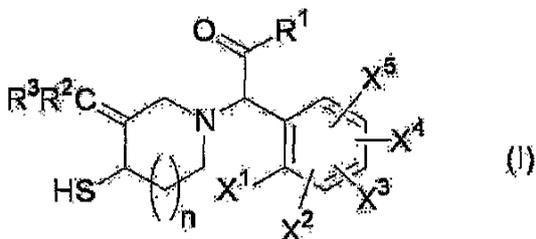
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換アルキル基を有する環状アミン誘導体

(57) 【要約】

一般式 (I)

【化1】



[R 1 は水素原子、置換されていてよい C 1 - C 6 アルキル基、置換されていてよい C 3 - C 6 シクロアルキル基等、

R 2 は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲン C 1 - C 6 アルキル基、ヘテロアリアル基で置換された C 1 - C 6 アルキル基等、

R 3 は置換された C 1 - C 6 アルキル基、ヘテロシクリル基又は 1 乃至 5 置換されたヘテロシクリル基、

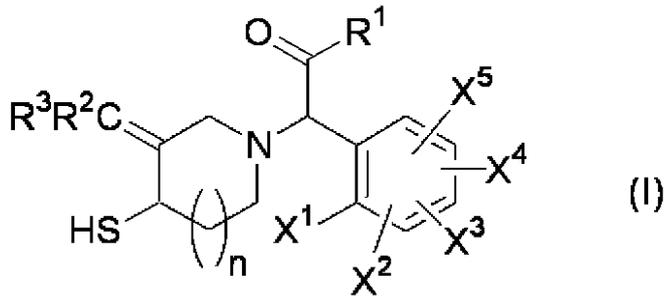
X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カル

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I)

【化 1】



10

[式中、 R^1 は、水素原子、置換されていてもよいC1 - C6アルキル基（該置換基は、ハロゲン原子又はC1 - C6アルコキシ基である。）、置換されていてもよいC3 - C6シクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子又はC1 - C6アルコキシ基である。）、置換されていてもよいC1 - C6アルコキシ基（該置換基は、ハロゲン原子又はC1 - C6アルコキシ基である。）、又は、置換されていてもよいC6 - C10アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、C1 - C6アルキル基、C1 - C6アルコキシ基、シアノ基、又は、ニトロ基である。）を示し、

20

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、C2 - C7アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、C1 - C6アルキル基、ハロゲノC1 - C6アルキル基、ヘテロアリール基で置換されたC1 - C6アルキル基、C1 - C6アルコキシ基、ハロゲノC1 - C6アルコキシ基、ヒドロキシC1 - C6アルキル基、C2 - C12アルコキシアルキル基、ホルミル基、C2 - C7アルカノイル基、C4 - C7シクロアルキルカルボニル基、C2 - C7アルキルカルバモイル基、ジ(C1 - C6アルキル)カルバモイル基、式 $R^4 - CO - CR^5R^6 - (CH_2)_m -$ 基{式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、C1 - C6アルキル基、C1 - C6アルキルアミノ基、ジ(C1 - C6アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1 - C6アルコキシアミノ基、又は、C1 - C6アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、又は、C1 - C6アルキル基を示し、 m は0乃至5の整数を示す。}、式 $R^7 - CO - (CH_2)_l - N(R^8) -$ 基{式中、 R^7 は水酸基、アミノ基、C1 - C6アルキル基、C1 - C6アルキルアミノ基、ジ(C1 - C6アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1 - C6アルコキシアミノ基、又は、C1 - C6アルコキシ基を示し、 R^8 は、水素原子、又は、C1 - C6アルキル基を示し、 l は0乃至5の整数を示す。}、又は、スルファモイルC1 - C6アルキル基を示し、

30

R^3 は、置換されたC1 - C6アルキル基{該置換基は、C6 - C10アリール基若しくは<置換基群>から選択される置換基で1乃至5置換されたC6 - C10アリール基、ヘテロシクリル基若しくは<置換基群>から選択される置換基で1乃至5置換されたヘテロシクリル基（当該ヘテロシクリル基は1乃至4個のオキソ基で置換されてよい。）

40

、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 は、独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、C1 - C6アルキル基、ハロゲノC1 - C6アルキル基、C1 - C6アルコキシ基、又は、ハロゲノC1 - C6アルコキシ基を示し、

n は、0乃至2の整数を示す。

50

<置換基群>は、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、C₁-C₆アルキル基、ハロゲノC₁-C₆アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換されたC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、ハロゲノC₁-C₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁-C₆アルキル基、C₂-C₁₂アルコキシアルキル基、ホルミル基、C₂-C₇アルカノイル基、C₄-C₇シクロアルキルカルボニル基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、C₂-C₇アルキルカルバモイル基、ジ(C₁-C₆アルキル)カルバモイル基、式R⁴-CO-CR⁵R⁶-(CH₂)_m-基{式中、R⁴は水酸基、アミノ基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C₁-C₆アルコキシアミノ基、又は、C₁-C₆アルコキシ基を示し、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子、又は、C₁-C₆アルキル基を示し、mは0乃至5の整数を示す。}、及び、スルファモイルC₁-C₆アルキル基からなる群である。

10

<置換基群>は、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、C₁-C₆アルコキシ基、ハロゲノC₁-C₆アルコキシ基、ホルミル基、C₂-C₇アルカノイル基、C₄-C₇シクロアルキルカルボニル基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、C₂-C₇アルキルカルバモイル基、ジ(C₁-C₆アルキル)カルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、(C₁-C₆アルコキシ)アミノカルボニル基、式R⁹-CO-(CH₂)_k-N(R¹⁰)-基{式中、R⁹は水酸基、アミノ基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C₁-C₆アルコキシアミノ基、又は、C₁-C₆アルコキシ基を示し、R¹⁰は、水素原子、又は、C₁-C₆アルキル基を示し、kは0乃至5の整数を示す。}、及び、スルファモイルC₁-C₆アルキル基からなる群である。]

20

で表される化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項2】

R¹が、C₁-C₆アルキル基、ハロゲノC₁-C₆アルキル基、C₃-C₆シクロアルキル基、ハロゲノC₃-C₆シクロアルキル基又はC₁-C₆アルコキシ基である請求項1に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項3】

R¹が、C₃-C₆シクロアルキル基、ハロゲノC₃-C₆シクロアルキル基又はC₁-C₆アルコキシ基である請求項1に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

30

【請求項4】

R¹が、C₃-C₆シクロアルキル基又はC₁-C₆アルコキシ基である請求項1に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項5】

R¹が、シクロプロピル基又はメトキシ基である請求項1に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項6】

R¹が、シクロプロピル基である請求項1に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

40

【請求項7】

R²が、水素原子又はC₁-C₆アルキル基である請求項1乃至6のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項8】

R²が、水素原子又はメチル基である請求項1乃至6のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項9】

R²が、水素原子である請求項1乃至6のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上

50

許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項 10】

R³ が、置換された C1 - C6 アルキル基 { 該置換基は、ヘテロシクリル基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されたヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 又は 2 個のオキシ基で置換されてよい。)、ヘテロアリール基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されたヘテロアリール基、又は、 < 置換基群 > から選択される置換基である。 }、又は、ヘテロシクリル基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されたヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 又は 2 個のオキシ基で置換されてよい。) である請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

10

【請求項 11】

R³ が、置換された C1 - C6 アルキル基 { 該置換基は、 < 置換基群 1 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい窒素原子を少なくとも 1 つ含む 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 個のオキシ基で置換されてよい。)、 < 置換基群 1 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい窒素原子を少なくとも 1 つ含むヘテロアリール基、カルボキシ基、C2 - C7 アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、C1 - C6 アルコキシ基、又は、式 R⁹ - CO - (CH₂)_k - N(R¹⁰) - 基 (式中、R⁹ は水酸基又は C1 - C6 アルコキシ基を示し、R¹⁰ は、C1 - C6 アルキル基を示し、k は 1 乃至 5 の整数を示す。) である。 }、又は、 < 置換基群 1 > から選択される置換基で 1 置換されてよい窒素原子を少なくとも 1 つ含む 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 個のオキシ基で置換されてよい。) であり、 < 置換基群 1 > が、カルボキシ基、C2 - C7 アルコキシカルボニル基、及び、式 R⁴ - CO - CR⁵R⁶ - (CH₂)_m - 基 (式中、R⁴ は水酸基、アミノ基、C1 - C6 アルキルアミノ基、ジ (C1 - C6 アルキル) アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1 - C6 アルコキシアミノ基、又は、C1 - C6 アルコキシ基を示し、R⁵ 及び R⁶ は水素原子を示し、m は 0 乃至 5 の整数を示す。) からなる群である請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

20

【請求項 12】

R³ が、置換された C1 - C3 アルキル基 { 該置換基は、 < 置換基群 2 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリル、トリアゾリル若しくはテトラゾリル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルは 1 個のオキシ基で置換されてよい。)、カルボキシ基、C2 - C4 アルコキシカルボニル基、水酸基、又は、式 R⁹ - CO - (CH₂)_k - N(R¹⁰) - 基 (式中、R⁹ は水酸基又は C1 - C3 アルコキシ基を示し、R¹⁰ は、C1 - C3 アルキル基を示し、k は 1 乃至 3 の整数を示す。) である。 }、又は、 < 置換基群 2 > から選択される置換基で 1 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル若しくはピペラジニル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルは 1 個のオキシ基で置換されてよい。) であり、 < 置換基群 2 > が、カルボキシ基、C2 - C4 アルコキシカルボニル基、及び、式 R⁴ - CO - CR⁵R⁶ - (CH₂)_m - 基 (式中、R⁴ は水酸基又は C1 - C3 アルコキシ基を示し、R⁵ 及び R⁶ は水素原子を示し、m は 0 乃至 2 の整数を示す。) からなる群である請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

30

40

【請求項 13】

R³ が、置換された、メチル基若しくはエチル基 { 該置換基は、 < 置換基群 3 > から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル若しくはピラゾリル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルは 1 個のオキシ基で置換されてよい。)、カルボキシ基、又は、式 R⁹ - CO - (CH₂)_k - N(R¹⁰) - 基 (式中、R⁹ は水酸基、メトキシ基又はエトキシ基を示し、R¹⁰ は、メチ

50

ル基、エチル基又はイソプロピル基を示し、 k は1乃至3の整数を示す。)であり、
<置換基群 3>が、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-(カルボキシ)エチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基及び2-(エトキシカルボニル)エチル基からなる群である請求項1乃至9のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項14】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、独立して、水素原子又はハロゲン原子である請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

10

【請求項15】

X^1 及び X^2 が、独立して、水素原子又はハロゲン原子であり、
 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子である請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項16】

X^1 が、ハロゲン原子であり、
 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子である請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項17】

X^1 が、弗素原子であり、
 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子である請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

20

【請求項18】

n が、0又は1である請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項19】

n が1である請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項20】

プロドラッグのスルファニル部位が、薬理学上許容されるエステルである請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

30

【請求項21】

スルファニル基と薬理学上許容されるエステルを形成する官能基が、C1-C6アルカノイル基又はアリールカルボニル基ある請求項20に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項22】

スルファニル基と薬理学上許容されるエステルを形成する官能基が、C1-C3アルカノイル基又はベンゾイル基である請求項20に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

40

【請求項23】

スルファニル基と薬理学上許容されるエステルを形成する官能基が、アセチル基と形成するエステルである請求項20に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

【請求項24】

請求項1乃至23のいずれか1項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項25】

医薬組成物が血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための組成物である請求項24に記載の医薬組成物。

50

【請求項 26】

医薬組成物を製造するための請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグの使用。

【請求項 27】

医薬組成物が血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための組成物である請求項 26 に記載の使用。

【請求項 28】

血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグの使用。

【請求項 29】

請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグの薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の予防又は治療方法。

10

【請求項 30】

疾病が血栓塞栓形成疾患である請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

温血動物がヒトである請求項 29 又は 30 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血小板凝集抑制作用を有する化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグに関する。

20

【背景技術】

【0002】

近年、人口の高齢化や食習慣や生活様式の変化に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、死亡率が高ばかりでなく、予後の悪さ、生活に対する制限など、患者は個人的、社会的負担を多く強いられる。これらの疾患の直接的な発症原因としては、血小板の活性化（血管傷害部位への接着、生理活性物質の放出、凝集塊の形成など）によって生じる血栓に起因する血管狭窄及び狭窄に伴う虚血が知られている。従って、血小板の活性化を抑制する抗血栓薬は、これらの疾患の発症予防、再発防止あるいは治療において重要な役割を果たしており、血栓性疾患の増加に伴って、今後、ますますその重要性が増すと考えられる。

30

【0003】

ところで、血小板凝集に関与する生体内物質として、アデノシン 5'-ジホスフェート (adenosine 5'-diphosphate、ADP)、トロンボキサン A₂ (TXA₂)、コラーゲン、セロトニン (5-hydroxytryptamine、5-HT) 等が挙げられる。このうち ADP に対しては、受容体として、P₂Y₁ 受容体及び P₂Y₁₂ 受容体等が見出されており、幾つかの既存の抗血栓薬はこれらの受容体拮抗作用によって効果を発揮する。そのような抗血栓薬としてチクロピジンやクロピドグレルが挙げられるが、これら化合物は共通してチエノピリジン構造を有している。

【0004】

また、非チエノピリジン構造かつ ADP 受容体拮抗作用を有する化合物として、特許文献 1 又は 2 に記載されている化合物が知られているが、これらの化合物は化学的に不安定であるか、又は、活性が不十分という課題があった。

40

【特許文献 1】W098/08811

【特許文献 2】W099/43648

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

発明者らは新たな抗血栓薬を創製するため、非チエノピリジン構造を有し、かつ、化学的に安定で十分な血小板凝集抑制作用を有する化合物を探索した結果、本発明の一般式 (

50

I) を有する化合物、その薬理学上許容される塩、及び、そのプロドラッグが望ましい性質を有することを見出し、本発明を完成させた。

【0006】

本発明は、一般式(I)を有する化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグ、一般式(I)を有する化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物(特に、血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための組成物)、医薬組成物(特に、血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための組成物)を製造するための一般式(I)を有する化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグの使用、血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための、一般式(I)を有する化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグの使用、一般式(I)を有する化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグの薬理的な有効量を温血動物(特に、ヒト)に投与する疾病(特に、血栓塞栓形成疾患)の予防又は治療方法を提供する。

10

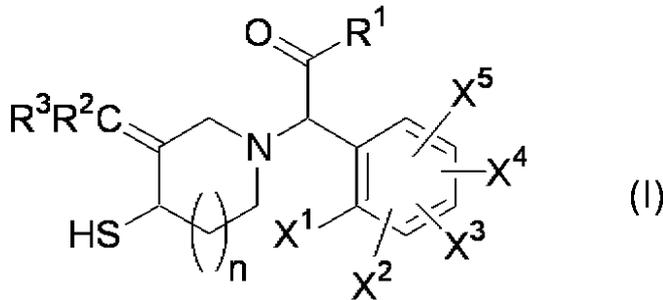
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、下記一般式(I)

【0008】

【化1】



20

【0009】

[式中、R¹は、水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキル基(該置換基は、ハロゲン原子又はC1-C6アルコキシ基である。)、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基(該置換基は、ハロゲン原子又はC1-C6アルコキシ基である。)、置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基(該置換基は、ハロゲン原子又はC1-C6アルコキシ基である。)、又は、置換されていてもよいC6-C10アリアル基(該置換基は、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、シアノ基、又は、ニトロ基である。)を示し、

30

R²は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、C2-C7アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、C1-C6アルキル基、ハロゲンC1-C6アルキル基、ヘテロアリアル基で置換されたC1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロゲンC1-C6アルコキシ基、ヒドロキシC1-C6アルキル基、C2-C12アルコキシアルキル基、ホルミル基、C2-C7アルカノイル基、C4-C7シクロアルキルカルボニル基、C2-C7アルキルカルバモイル基、ジ(C1-C6アルキル)カルバモイル基、式R⁴-CO-CR⁵R⁶-(CH₂)_m-基{式中、R⁴は水酸基、アミノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、又は、C1-C6アルコキシ基を示し、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子、又は、C1-C6アルキル基を示し、mは0乃至5の整数を示す。}、式R⁷-CO-(CH₂)₁-N(R⁸)-基{式中、R⁷は水酸基、アミノ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルキルアミノ基、ジ(C1-C6アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1-C6アルコキシアミノ基、又は、C1-C6アルコキシ基を示し、R⁸は、水素原子、又は、C1-C6アルキル基を示し、1は0乃至5の整数を示す。}、又は、スルファモイルC1-C6アルキル基

40

50

を示し、

R^3 は、置換された C 1 - C 6 アルキル基 { 該置換基は、C 6 - C 10 アリール基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 乃至 5 置換された C 6 - C 10 アリール基、ヘテロシクリル基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 乃至 5 置換されたヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 乃至 4 個のオキシ基で置換されてよい。)、ヘテロアリール基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 乃至 5 置換されたヘテロアリール基、又は、< 置換基群 > から選択される置換基である。 }、又は、ヘテロシクリル基若しくは < 置換基群 > から選択される置換基で 1 乃至 5 置換されたヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 乃至 4 個のオキシ基で置換されてよい。) を示し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 は、独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、又は、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基を示し、

n は、0 乃至 2 の整数を示す。

【 0 0 1 0 】

< 置換基群 > は、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、ヘテロアリール基で置換された C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 12 アルコキシアルキル基、ホルミル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 4 - C 7 シクロアルキルカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、C 2 - C 7 アルキルカルバモイル基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) カルバモイル基、式 $R^4 - CO - CR^5 R^6 - (CH_2)_m -$ 基 { 式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C 1 - C 6 アルコキシアミノ基、又は、C 1 - C 6 アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、又は、C 1 - C 6 アルキル基を示し、 m は 0 乃至 5 の整数を示す。 }、及び、スルファモイル C 1 - C 6 アルキル基からなる群である。

【 0 0 1 1 】

< 置換基群 > は、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、ホルミル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 4 - C 7 シクロアルキルカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、C 2 - C 7 アルキルカルバモイル基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) カルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、(C 1 - C 6 アルコキシ) アミノカルボニル基、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10}) -$ 基 { 式中、 R^9 は水酸基、アミノ基、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C 1 - C 6 アルコキシアミノ基、又は、C 1 - C 6 アルコキシ基を示し、 R^{10} は、水素原子、又は、C 1 - C 6 アルキル基を示し、 k は 0 乃至 5 の整数を示す。 }、及び、スルファモイル C 1 - C 6 アルキル基からなる群である。]

で表される化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグである。

【 0 0 1 2 】

上記一般式 (I) で表される化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグにおいて、好適には、

(1) R^1 が、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、ハロゲノ C 3 - C 6 シクロアルキル基又は C 1 - C 6 アルコキシ基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(2) R^1 が、C 3 - C 6 シクロアルキル基、ハロゲノ C 3 - C 6 シクロアルキル基又は C 1 - C 6 アルコキシ基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロド

10

20

30

40

50

ラッグであり、

(3) R^1 が、C3 - C6シクロアルキル基又はC1 - C6アルコキシ基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(4) R^1 が、シクロプロピル基又はメトキシ基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(5) R^1 が、シクロプロピル基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(6) R^2 が、水素原子又はC1 - C6アルキル基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(7) R^2 が、水素原子又はメチル基である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(8) R^2 が、水素原子である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(9) R^3 が、置換されたC1 - C6アルキル基{該置換基は、ヘテロシクリル基若しくは<置換基群>から選択される置換基で1又は2置換されたヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は1又は2個のオキシ基で置換されてよい。)、ヘテロアリール基若しくは<置換基群>から選択される置換基で1又は2置換されたヘテロアリール基、又は、<置換基群>から選択される置換基である。}、又は、ヘテロシクリル基若しくは<置換基群>から選択される置換基で1又は2置換されたヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は1又は2個のオキシ基で置換されてよい。)である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(10) R^3 が、置換されたC1 - C6アルキル基{該置換基は、<置換基群 1>から選択される置換基で1又は2置換されてよい窒素原子を少なくとも1つ含む4乃至7員ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は1個のオキシ基で置換されてよい。)、<置換基群 1>から選択される置換基で1又は2置換されてよい窒素原子を少なくとも1つ含むヘテロアリール基、カルボキシ基、C2 - C7アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、C1 - C6アルコキシ基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10}) -$ 基(式中、 R^9 は水酸基又はC1 - C6アルコキシ基を示し、 R^{10} は、C1 - C6アルキル基を示し、kは1乃至5の整数を示す。)である。}、又は、<置換基群 1>から選択される置換基で1置換されてよい窒素原子を少なくとも1つ含む4乃至7員ヘテロシクリル基(当該ヘテロシクリル基は1個のオキシ基で置換されてよい。)であり、

<置換基群 1>が、カルボキシ基、C2 - C7アルコキシカルボニル基、及び、式 $R^4 - CO - CR^5R^6 - (CH_2)_m -$ 基(式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、C1 - C6アルキルアミノ基、ジ(C1 - C6アルキル)アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1 - C6アルコキシアミノ基、又は、C1 - C6アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子を示し、mは0乃至5の整数を示す。)からなる群である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(11) R^3 が、置換されたC1 - C3アルキル基{該置換基は、<置換基群 2>から選択される置換基で1又は2置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリル、トリアゾリル若しくはテトラゾリル基(当該ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルは1個のオキシ基で置換されてよい。)、カルボキシ基、C2 - C4アルコキシカルボニル基、水酸基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10}) -$ 基(式中、 R^9 は水酸基又はC1 - C3アルコキシ基を示し、 R^{10} は、C1 - C3アルキル基を示し、kは1乃至3の整数を示す。)である。}、又は、<置換基群 2>から選択される置換基で1置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル若しくはピペラジニル基(当該ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルは1個のオキシ基で置換されてよい。)であり、

<置換基群 2>が、カルボキシ基、C2 - C4アルコキシカルボニル基、及び、式 $R^4 - CO - CR^5R^6 - (CH_2)_m -$ 基(式中、 R^4 は水酸基又はC1 - C3アルコキシ

10

20

30

40

50

基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子を示し、 m は 0 乃至 2 の整数を示す。) からなる群である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(12) R^3 が、置換された、メチル基若しくはエチル基 { 該置換基は、 \langle 置換基群 3 \rangle から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル若しくはピラゾリル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルは 1 個のオキシ基で置換されてよい。)、カルボキシ基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基、メトキシ基又はエトキシ基を示し、 R^{10} は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基を示し、 k は 1 乃至 3 の整数を示す。) であり、

\langle 置換基群 3 \rangle が、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2 - (カルボキシ)エチル基、2 - (メトキシカルボニル)エチル基及び 2 - (エトキシカルボニル)エチル基からなる群である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(13) X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、独立して、水素原子又はハロゲン原子である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(14) X^1 及び X^2 が、独立して、水素原子又はハロゲン原子であり、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(15) X^1 が、ハロゲン原子であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(16) X^1 が、弗素原子であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(17) n が、0 又は 1 である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(18) n が 1 である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグである。

【0013】

又、上記 (1) - (5)、(6) - (8)、(9) - (12)、(13) - (16) 又は (17) - (18) の群においては、番号が多くなるに従って、より好適な化合物を示し、[以下の群 (19) - (22) においても同じ。]、 R^1 を群 (1) - (5) から、 R^2 を群 (6) - (8) から、 R^3 を (9) - (12) から、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 を群 (13) - (16) から、そして、 n を群 (17) - (18) からそれぞれ選択し、これらを任意に組合わせて得られる化合物も好適であり、例えば、以下のものを挙げることができる。

【0014】

(19) R^1 が、C3 - C6シクロアルキル基又は C1 - C6アルコキシ基であり、 R^2 が、水素原子又は C1 - C6アルキル基であり、

R^3 が、置換された C1 - C6アルキル基 { 該置換基は、ヘテロシクリル基若しくは \langle 置換基群 \rangle から選択される置換基で 1 又は 2 置換されたヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 又は 2 個のオキシ基で置換されてよい。)、ヘテロアリール基若しくは \langle 置換基群 \rangle から選択される置換基で 1 又は 2 置換されたヘテロアリール基、又は、 \langle 置換基群 \rangle から選択される置換基である。 }、又は、ヘテロシクリル基若しくは \langle 置換基群 \rangle から選択される置換基で 1 又は 2 置換されたヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 又は 2 個のオキシ基で置換されてよい。) であり、

X^1 及び X^2 が、独立して、水素原子又はハロゲン原子であり、

X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子であり、

n が、0 又は 1 である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであ

10

20

30

40

50

り、

(20) R^1 が、シクロプロピル基又はメトキシ基であり、

R^2 が、水素原子又はメチル基であり、

R^3 が、置換された C1 - C6 アルキル基 { 該置換基は、<置換基群 1> から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい窒素原子を少なくとも 1 つ含む 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 個のオキソ基で置換されてよい。)、<置換基群 1> から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい窒素原子を少なくとも 1 つ含むヘテロアリール基、カルボキシ基、C2 - C7 アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、C1 - C6 アルコキシ基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基又は C1 - C6 アルコキシ基を示し、 R^{10} は、C1 - C6 アルキル基を示し、k は 1 乃至 5 の整数を示す。) である。 }、又は、<置換基群 1> から選択される置換基で 1 置換されてよい窒素原子を少なくとも 1 つ含む 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 個のオキソ基で置換されてよい。) であり、

10

<置換基群 1> が、カルボキシ基、C2 - C7 アルコキシカルボニル基、及び、式 $R^4 - CO - CR^5 R^6 - (CH_2)_m$ - 基 (式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、C1 - C6 アルキルアミノ基、ジ (C1 - C6 アルキル) アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C1 - C6 アルコキシアミノ基、又は、C1 - C6 アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子を示し、m は 0 乃至 5 の整数を示す。) からなる群であり、

X^1 が、ハロゲン原子であり、

X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子であり、

20

n が 1 である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(21) R^1 が、シクロプロピル基であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、置換された C1 - C3 アルキル基 { 該置換基は、<置換基群 2> から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリル、トリアゾリル若しくはテトラゾリル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルは 1 個のオキソ基で置換されてよい。)、カルボキシ基、C2 - C4 アルコキシカルボニル基、水酸基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基又は C1 - C3 アルコキシ基を示し、 R^{10} は、C1 - C3 アルキル基を示し、k は 1 乃至 3 の整数を示す。) である。 }、又は、<置換基群 2> から選択される置換基で 1 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル若しくはピペラジニル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルは 1 個のオキソ基で置換されてよい。) であり、

30

<置換基群 2> が、カルボキシ基、C2 - C4 アルコキシカルボニル基、及び、式 $R^4 - CO - CR^5 R^6 - (CH_2)_m$ - 基 (式中、 R^4 は水酸基又は C1 - C3 アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子を示し、m は 0 乃至 2 の整数を示す。) からなる群であり、

X^1 が、弗素原子であり、

X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 が、水素原子であり、

40

n が 1 である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグであり、

(22) R^1 が、シクロプロピル基であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、置換された、メチル基若しくはエチル基 { 該置換基は、<置換基群 3> から選択される置換基で 1 又は 2 置換されてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル若しくはピラゾリル基 (当該ピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルは 1 個のオキソ基で置換されてよい。)、カルボキシ基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基、メトキシ基又はエトキシ基を示し、 R^{10} は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基を示し、k は 1 乃至 3 の整数を示す。) であり、

<置換基群 3> が、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カ

50

ルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2 - (カルボキシ)エチル基、2 - (メトキシカルボニル)エチル基及び2 - (エトキシカルボニル)エチル基からなる群であり、

X¹ が、弗素原子であり、

X²、X³、X⁴ 及び X⁵ が、水素原子であり、

n が 1 である化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグである。

【0015】

又、本発明の別の態様は、上記(1)乃至(22)に記載された化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグを含有する医薬(好適には、抗血栓薬)、医薬を製造するための該化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグの使用、血栓塞栓形成疾患の予防又は治療のための、該化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグの使用、該化合物、その薬理学上許容される塩、又は、そのプロドラッグの薬理的な有効量を温血動物(特に、ヒト)に投与する疾病(特に、血栓塞栓形成疾患)の予防又は治療方法である。

10

【0016】

上記一般式(I)中、「C1 - C6アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、より好適には炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更により好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

20

【0017】

上記一般式(I)中、「ハロゲン原子」とは、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を挙げることができ、好適には、弗素原子又は塩素原子であり、更に好適には弗素原子である。

【0018】

上記一般式(I)中、「C1 - C6アルコキシ基」とは、前記「C1 - C6アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、n - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2 - メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、n - ヘキシルオキシ、4 - メチルペンチルオキシ、3 - メチルペンチルオキシ、2 - メチルペンチルオキシ、3, 3 - ジメチルブトキシ、2, 2 - ジメチルブトキシ、1, 1 - ジメチルブトキシ、1, 2 - ジメチルブトキシ、1, 3 - ジメチルブトキシ、2, 3 - ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、より好適には炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、更により好適には、メトキシ又はエトキシ基である。

30

40

【0019】

上記一般式(I)中、「C3 - C6シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような3乃至6員飽和環状炭化水素基を挙げることができ、好適にはシクロプロピルである。

【0020】

上記一般式(I)中、「C6 - C10アリアル基」とは、例えば、フェニル、ナフチルのような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0021】

上記一般式(I)中、「C2 - C7アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニ

50

ル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペンチルオキシカルボニル、3-メチルペンチルオキシカルボニル、2-メチルペンチルオキシカルボニル、3,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,1-ジメチルブトキシカルボニル、1,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,3-ジメチルブトキシカルボニルのような炭素数2乃至7の直鎖又は分岐鎖アルコキシカルボニル基のことをいい、好適には、炭素数2乃至5の直鎖又は分岐鎖アルコキシカルボニル基であり、より好適には、炭素数2乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシカルボニル基であり、更により好適には、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル基である。

【0022】

上記一般式(I)中、「ハロゲンC1-C6アルキル基」とは、「C1-C6アルキル基」にハロゲン原子が置換した基をいい、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2,2-ジブromoエチルを挙げることができ、好適には、トリフルオロメチル基である。

【0023】

上記一般式(I)中、「ヘテロアリアル基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような硫黄原子、酸素原子又はノ及び窒素原子を1乃至4個含む5乃至7員芳香族複素環基、及び、イソインドリル、インドリル、イソキノリル、キノリルのような他の環式基と縮環した芳香族複素環基を挙げることができ、好適には窒素原子を少なくとも1つ含む5乃至7員芳香族複素環基であり、更に好適には、ピラゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリル基である。

【0024】

上記一般式(I)中、「ハロゲンC1-C6アルコキシ基」とは、「C1-C6アルコキシ基」にハロゲン原子が置換した基をいい、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブromoメトキシ、フルオロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-ブromoエトキシ、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジブromoエトキシのような基を挙げることができ、好適には、2-ブromoエトキシ、2-クロロエトキシ又は2-フルオロエトキシ基である。

【0025】

上記一般式(I)中、「ヒドロキシC1-C6アルキル基」とは、「C1-C6アルキル基」に水酸基が置換した基をいい、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシルを挙げることができ、好適には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシプロピル基である。

【0026】

上記一般式(I)中、「C2-C12アルコシアルキル基」とは「C1-C6アルコキシ基」が「C1-C6アルキル基」に結合した基をいい、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イ

ソプトキシメチル、s - ブトキシメチル、t - ブトキシメチル、n - ペンチルオキシメチル、イソペンチルオキシメチル、2 - メチルブトキシメチル、ネオペンチルオキシメチル、n - ヘキシルオキシメチル、4 - メチルペンチルオキシメチル、3 - メチルペンチルオキシメチル、2 - メチルペンチルオキシメチル、3, 3 - ジメチルブトキシメチル、2, 2 - ジメチルブトキシメチル、1, 1 - ジメチルブトキシメチル、1, 2 - ジメチルブトキシメチル、1, 3 - ジメチルブトキシメチル、2, 3 - ジメチルブトキシメチル、2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、2 - (n - プロポキシ)エチル、2 - (イソプロポキシ)エチル、2 - (n - ブトキシ)エチル、2 - (イソブトキシ)エチル、2 - (s - ブトキシ)エチル、2 - (t - ブトキシ)エチル、2 - (n - ペンチルオキシ)エチル、2 - (イソペンチルオキシ)エチル、2 - (2 - メチルブトキシ)エチル、2 - (ネオペンチルオキシ)エチル、2 - (n - ヘキシルオキシ)エチル、2 - (4 - メチルペンチルオキシ)エチル、2 - (3 - メチルペンチルオキシ)エチル、2 - (2 - メチルペンチルオキシ)エチル、2 - (3, 3 - ジメチルブトキシ)エチル、2, 2 - ジメチルブトキシエチル、1, 1 - ジメチルブトキシエチル、1, 2 - ジメチルブトキシエチル、1, 3 - ジメチルブトキシエチル、2, 3 - ジメチルブトキシエチルなどを挙げることができ、好適には、炭素数2乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシアルキル基であり、更に好適にはメトキシメチル又はメトキシエチル基である。

10

【0027】

上記一般式(I)中、「C2 - C7アルカノイル基」とは、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイルのような炭素数2乃至7個の直鎖又は分岐鎖アルカノイル基を挙げることができ、好適には炭素数2乃至5個の直鎖又は分岐鎖アルカノイル基であり、より好適には、炭素数2乃至4個の直鎖又は分岐鎖アルカノイル基であり、更により好適には、アセチル基である。

20

【0028】

上記一般式(I)中、「C4 - C7シクロアルキルカルボニル基」とは、「C3 - C6シクロアルキル基」がカルボニル基に結合した基をいい、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルを挙げることができ、好適には、シクロプロピルカルボニル基である。

30

【0029】

上記一般式(I)中、「C2 - C7アルキルカルバモイル基」とは、1個の「C1 - C6アルキル基」がカルバモイル基に結合した基をいい、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、s - ブチルカルバモイル、t - ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、イソペンチルカルバモイル、2 - メチルブチルカルバモイル、ネオペンチルカルバモイル、1 - エチルプロピルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、4 - メチルペンチルカルバモイル、3 - メチルペンチルカルバモイル、2 - メチルペンチルカルバモイル、1 - メチルペンチルカルバモイル、3, 3 - ジメチルブチルカルバモイル、2, 2 - ジメチルブチルカルバモイル、1, 1 - ジメチルブチルカルバモイル、1, 2 - ジメチルブチルカルバモイル、1, 3 - ジメチルブチルカルバモイル、2, 3 - ジメチルブチルカルバモイル、2 - エチルブチルカルバモイルのような基を挙げることができ、好適には、炭素数2乃至5個のアルキルカルバモイル基であり、更に好適には、メチルカルバモイル又はエチルカルバモイル基である。

40

【0030】

上記一般式(I)中、「ジ(C1 - C6アルキル)カルバモイル基」とは、「C1 - C6アルキル基」がカルバモイル基に2置換した基をいい、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジn - プロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、N - (n - プロピル) - N - エチルカルバモイル、ジn - ブチルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、ジs - ブチルカルバモイル、ジt - ブチルカルバモイル、ジn - ペンチルカルバモイル、ジイソペンチルカルバモイル、ジ2 - メチルブチ

50

ルカルバモイル、ジネオペンチルカルバモイル、ジ 1 - エチルプロピルカルバモイル、ジ n - ヘキシルカルバモイル、ジ 4 - メチルペンチルカルバモイル、ジ 3 - メチルペンチルカルバモイル、ジ 2 - メチルペンチルカルバモイル、ジ 1 - メチルペンチルカルバモイル、ジ 3 , 3 - ジメチルブチルカルバモイル、ジ 2 , 2 - ジメチルブチルカルバモイル、ジ 1 , 1 - ジメチルブチルカルバモイル、ジ 1 , 2 - ジメチルブチルカルバモイル、ジ 1 , 3 - ジメチルブチルカルバモイル、ジ 2 , 3 - ジメチルブチルカルバモイル、ジ 2 - エチルブチルカルバモイルのような基を挙げることができ、好適には、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル又はジエチルカルバモイル基である。

【 0 0 3 1 】

上記一般式 (I) 中、「 C 1 - C 6 アルキルアミノ基」とは 1 個の「 C 1 - C 6 アルキル基」がアミノ基に結合した基をいい、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s - ブチルアミノ、t - ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2 - メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1 - エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、4 - メチルペンチルアミノ、3 - メチルペンチルアミノ、2 - メチルペンチルアミノ、1 - メチルペンチルアミノ、3 , 3 - ジメチルブチルアミノ、2 , 2 - ジメチルブチルアミノ、1 , 1 - ジメチルブチルアミノ、1 , 2 - ジメチルブチルアミノ、1 , 3 - ジメチルブチルアミノ、2 , 3 - ジメチルブチルアミノ、2 - エチルブチルアミノのような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基を挙げることができ、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基であり、より好適には、炭素数 1 乃至 3 個の直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基であり、更により好適には、メチルアミノ基である。

10

20

【 0 0 3 2 】

上記一般式 (I) 中、「ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基」とは「 C 1 - C 6 アルキル基」がアミノ基に 2 置換した基をいい、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ n - プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N - (n - プロピル) - N - エチルアミノ、ジ n - ブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ s - ブチルアミノ、ジ t - ブチルアミノ、ジ n - ペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジ 2 - メチルブチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジ 1 - エチルプロピルアミノ、ジ n - ヘキシルアミノ、ジ 4 - メチルペンチルアミノ、ジ 3 - メチルペンチルアミノ、ジ 2 - メチルペンチルアミノ、ジ 1 - メチルペンチルアミノ、ジ 3 , 3 - ジメチルブチルアミノ、ジ 2 , 2 - ジメチルブチルアミノ、ジ 1 , 1 - ジメチルブチルアミノ、ジ 1 , 2 - ジメチルブチルアミノ、ジ 1 , 3 - ジメチルブチルアミノ、ジ 2 , 3 - ジメチルブチルアミノ、ジ 2 - エチルブチルアミノのような基を挙げることができ、好適には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ又はジエチルアミノ基である。

30

40

【 0 0 3 3 】

上記一般式 (I) 中、「 C 1 - C 6 アルコキシアミノ基」とは、前記「 C 1 - C 6 アルキル基」がヒドロキシアミノ基の酸素原子上に置換した基をいい、例えば、メトキシアミノ、エトキシアミノ、n - プロボキシアミノ、イソプロボキシアミノ、n - ブトキシアミノ、イソブトキシアミノ、s - ブトキシアミノ、t - ブトキシアミノ、n - ペンチルオキシアミノ、イソペンチルオキシアミノ、2 - メチルブトキシアミノ、ネオペンチルオキシアミノ、n - ヘキシルオキシアミノ、4 - メチルペンチルオキシアミノ、3 - メチルペンチルオキシアミノ、2 - メチルペンチルオキシアミノ、3 , 3 - ジメチルブトキシアミノ、2 , 2 - ジメチルブトキシアミノ、1 , 1 - ジメチルブトキシアミノ、1 , 2 - ジメチルブトキシアミノ、1 , 3 - ジメチルブトキシアミノ、2 , 3 - ジメチルブトキシアミノのような基を挙げることができ、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分枝鎖アルコキシアミノ基であり、より好適には、炭素数 1 乃至 3 個の直鎖又は分枝鎖アルコキシアミノ基であり、更により好適には、メトキシアミノ基である。

【 0 0 3 4 】

上記一般式 (I) 中、「スルファモイル C 1 - C 6 アルキル基」とは、「 C 1 - C 6 アルキル基」にスルファモイル基が置換した基をいい、例えば、スルファモイルメチル、1

50

- スルファモイルエチル、2 - スルファモイルエチル、1 - スルファモイル - 2 - メチルエチル、2 - スルファモイル - 2 - メチルエチル、1 - ヒスルファモイルプロピル、2 - スルファモイルプロピル、3 - スルファモイルプロピル、1 - スルファモイルブチル、2 - スルファモイルブチル、3 - スルファモイルブチル、4 - スルファモイルブチル、5 - スルファモイルペンチル、6 - スルファモイルヘキシルを挙げることができ、好適には、炭素数 1 乃至 4 個のスルファモイルアルキル基であり、より好適には、炭素数 1 乃至 3 個のスルファモイルアルキル基であり、更により好適には、スルファモイルメチル、2 - スルファモイルエチル又は 3 - スルファモイルプロピル基である。

【0035】

上記一般式 (I) 中、「ヘテロシクリル基」とは、例えばモルホリニル、チオモルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニルのような、硫黄原子、酸素原子又はノ及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む部分若しくは完全還元型の 4 乃至 7 員複素環基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも 1 つ含む 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基であり、より好適には、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル又はピペラジニルであり、より好適には、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルである。

10

【0036】

上記一般式 (I) 中、「ヘテロシクリル基 (当該ヘテロシクリル基は 1 乃至 4 個のオキソ基で置換されてよい。)」とは、前記「ヘテロシクリル基」のほかに、例えばオキソピペラジニル、又は、ジオキソピペラジニルが挙げられ、好適には、2 - オキソ - 1 - ピペラジノ、3 - オキソ - 1 - ピペラジノ、又は、2, 5 - ジオキソ - 1 - ピペラジノであり、より好適には、2 - オキソ - 1 - ピペラジノ又は 3 - オキソ - 1 - ピペラジノである。

20

【0037】

上記一般式 (I) 中、置換基群 は、好適には、カルボキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、及び、式 $R^4 - CO - CR^5 R^6 - (CH_2)_m$ - 基 (式中、 R^4 は水酸基、アミノ基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、ジ (C 1 - C 6 アルキル) アミノ基、ヒドロキシアミノ基、C 1 - C 6 アルコキシアミノ基、又は、C 1 - C 6 アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子を示し、 m は 0 乃至 5 の整数を示す。) からなる群であり、より好適には、カルボキシ基、C 2 - C 4 アルコキシカルボニル基、及び、式 $R^4 - CO - CR^5 R^6 - (CH_2)_m$ - 基 (式中、 R^4 は水酸基又は C 1 - C 3 アルコキシ基を示し、 R^5 及び R^6 は水素原子を示し、 m は 0 乃至 2 の整数を示す。) からなる群であり、更により好適には、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、2 - (カルボキシ) エチル基、2 - (メトキシカルボニル) エチル基及び 2 - (エトキシカルボニル) エチル基からなる群である。

30

【0038】

上記一般式 (I) 中、置換基群 は、好適には、カルボキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、C 1 - C 6 アルコキシ基、及び、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基又は C 1 - C 6 アルコキシ基を示し、 R^{10} は、C 1 - C 6 アルキル基を示し、 k は 1 乃至 5 の整数を示す。) からなる群であり、より好適には、カルボキシ基、C 2 - C 4 アルコキシカルボニル基、水酸基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基又は C 1 - C 3 アルコキシ基を示し、 R^{10} は、C 1 - C 3 アルキル基を示し、 k は 1 乃至 3 の整数を示す。) であり、更により好適には、カルボキシ基、又は、式 $R^9 - CO - (CH_2)_k - N(R^{10})$ - 基 (式中、 R^9 は水酸基、メトキシ基又はエトキシ基を示し、 R^{10} は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基を示し、 k は 1 乃至 3 の整数を示す。) である。

40

【0039】

本発明の化合物 (I) には、分子中の不斉炭素原子に基づく光学異性体 (ジアステレオ

50

マーを含む)が存在し、又、炭素-炭素二重結合に基づく幾何異性体が存在する場合があるが、これらの各異性体も本発明に含まれる。

【0040】

「そのプロドラッグ」とは、本発明の化合物(I)は、スルファニル基、カルボキシ基、水酸基、又は、アミノ基を有する場合があり、それらの基が生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る官能基で修飾を受けた化合物をいう。この場合の「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る官能基」であるか否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射、皮下注射又は経口により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出可能であるか否かにより決定できる。

10

【0041】

本発明の化合物(I)のスルファニル基において、プロドラッグを形成する官能基としては特に限定はないが、下記の基を挙げることができる。プロドラッグのスルファニル部位における官能基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ基で置換されたアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキル基で置換されたカルボニル基、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニルのような飽和環状炭化水素-カルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ基で置換されたアルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適にはC1-C6アルカノイル基);(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルのようなオキシジオキサレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」;ベンゾイル、-ナフトイル、-ナフトイル、ピリドイル、チエノイル、フロイルのようなアリ-ルカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリ-ルカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル基で置換されたアリ-ルカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリ-ルカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ基で置換されたアリ-ルカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリ-ルカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニルで置換されたアリ-ルカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリ-ルで置換されたアリ-ルカルボニル基等の「芳香族アシル基」(好適にはアリールカルボニル基);フェニルアセチル、-ナフチルプロピオニル、-ナフチルブチリル、ジフェニルイソブチリル、トリフェニルアセチル、-ナフチルジフェニルイソブチリル、9-アンズリルペンタノイルのような1乃至3個のアリ-ル基で置換された低級アルキル基で置換されたカルボニル基、4-メチルフェニルアセチル、2,4,6-トリメチルフェニルホルミル、3,4,5-トリメチルフェニルブチリル、4-メトキシフェニルイソブチリル、4-メトキシフェニルジフェニルピバロイル、2-ニトロフェニルアセチル、4-ニトロフェニルプロピオニル、4-クロロフェニルブチリル、4-プロモフェニルアセチル、4-シアノフェニルペンタノイルのような低級アルキル基、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、シアノ基でアリ-ル環が置換された1乃至3個のアリ-ル基で置換さ

20

30

40

50

れた低級アルキルカルボニル基等の「アラルキルカルボニル基」；テトラヒドロピラン - 2 - イル、3 - プロモテトラヒドロピラン - 2 - イル、4 - メトキシテトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラン - 4 - イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロチオフラン - 2 - イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；メトキシメチル、1, 1 - ジメチル - 1 - メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、*t* - ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2 - メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシメチル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス(2 - クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1 - エトキシエチル、1 - (イソプロボキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2 - トリクロロエチルのようなハロゲン原子化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、*n* - ナフチルメチル、*n* - ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、*n* - ナフチルジフェニルメチル、9 - アンスリルメチルのような1乃至3個のアリ - ル基で置換された低級アルキル基、4 - メチルベンジル、2, 4, 6 - トリメチルベンジル、3, 4, 5 - トリメチルベンジル、4 - メトキシベンジル、4 - メトキシフェニルジフェニルメチル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジルのような低級アルキル基、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、シアノ基でアリ - ル環が置換された1乃至3個のアリ - ル基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t* - ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2 - トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン原子又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロベンジルオキシカルボニル、4 - ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリ - ル環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」；メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n* - プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n* - ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*s* - ブチルスルファニル、*t* - ブチルスルファニル、*n* - ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、2 - メチルブチルスルファニル、ネオペンチルスルファニル、1 - エチルプロピルスルファニル、*n* - ヘキシルスルファニル、4 - メチルペンチルスルファニル、3 - メチルペンチルスルファニル、2 - メチルペンチルスルファニル、1 - メチルペンチルスルファニル、3, 3 - ジメチルブチルスルファニル、2, 2 - ジメチルブチルスルファニル、1, 1 - ジメチルブチルスルファニル、1, 2 - ジメチルブチルスルファニル、1, 3 - ジメチルブチルスルファニル、2, 3 - ジメチルブチルスルファニル、2 - エチルブチルスルファニルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルファニル基；フェニルアラニンのような「*α* - アミノ酸のアミノアシル基」等である。これらのうち好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」のような薬理学上許容されるエステルを形成する基又はメチルスルファニル、エチルスルファニル、*n* - プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n* - ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*s* - ブチルスルファニル、*t* - ブチルスルファニルのような「C1 - C6アルキルスルファニル基」であり、更に好適には、薬理学上許容されるエステルを形成する基であり、更に好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイルのような「C1 - C6アルカノイル基」又はベンゾイルのような「アリアルカルボニル基」であり、特に好適には、「C1 - C3アルカノイル基」又はベンゾイル基であり、最も好適にはアセチル基である。

【0042】

10

20

30

40

50

本発明の化合物 (I) のカルボキシ基において、プロドラッグを形成する基としては下記の基を挙げることができる。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」(好適にはC1-C6アルキル基);メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリーール」オキシ「低級アルキル基」、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」;メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」;シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」;メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基;フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリーール」チオメチル基;2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」;2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリーール」スルホニル「低級アルキル基」;ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンタノイルオキシメチル、シクロヘキサノイルオキシメチル、1-シクロペンタノイルオキシエチル、1-シクロヘキサノイルオキシエチル、1-シクロペンタノイルオキシプロピル、1-シクロヘキサノイルオキシプロピル、1-シクロペンタノイルオキシブチル、1-シクロヘキサノイルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」;メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ(シクロヘキシル)メチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-イソブトキシカルボニルオキシエチル、1-(*t*e

10

20

30

40

50

tert - ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1 - ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1 - ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、1 - シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1 - シクロペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1 - シクロペンチルオキシカルボニルオキシブチル、1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシブチル、1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1 - (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、2 - メトキシカルボニルオキシエチル、2 - エトキシカルボニルオキシエチル、2 - プロポキシカルボニルオキシエチル、2 - イソプロポキシカルボニルオキシエチル、2 - ブトキシカルボニルオキシエチル、2 - イソブトキシカルボニルオキシエチル、2 - ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、2 - ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、1 - メトキシカルボニルオキシプロピル、1 - エトキシカルボニルオキシプロピル、1 - プロポキシカルボニルオキシプロピル、1 - イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、1 - ブトキシカルボニルオキシプロピル、1 - イソブトキシカルボニルオキシプロピル、1 - ペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、1 - ヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、1 - メトキシカルボニルオキシブチル、1 - エトキシカルボニルオキシブチル、1 - プロポキシカルボニルオキシブチル、1 - イソプロポキシカルボニルオキシブチル、1 - ブトキシカルボニルオキシブチル、1 - イソブトキシカルボニルオキシブチル、1 - メトキシカルボニルオキシペンチル、1 - エトキシカルボニルオキシペンチル、1 - メトキシカルボニルオキシヘキシル、1 - エトキシカルボニルオキシヘキシルのような「(アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基」；(5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、[5 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、[5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、[5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、[5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル] メチル、(2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - プロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル、(5 - ブチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；フェニル、インダニルのような「アリール基」；カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」；及び、フェニアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」等である。これらのうち好適には、「アルキル基」、「アルコキシアルキル基」、「カルボニルオキシアルキル基」、(アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基のような薬理学上許容されるエステルを形成する基であり、更に好適には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、n - ヘキシル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチルのような「C1 - C6アルキル基」であり、特に好適には、メチル又はエチル基である。

【0043】

本発明の化合物(I)の水酸基において、プロドラッグを形成する基としては下記の基を挙げることができる。例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3 - メチルノナノイル、8 - メチルノナノイル、3 - エチルオクタノイル、3, 7 - ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1 - メチルペンタデカノイル、14 - メチルペンタデカノイル、13, 13 - ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15 - メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1 - メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル

基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適にはC1-C6アルカノイル基);ベンゾイル、*n*-ナフトイル、*m*-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」;エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセチルキシメチル、1-アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基;1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基;フタリジル基;4-メチル-オキソジオキソレニルメチル、4-フェニル-オキソジオキソレニルメチル、オキソジオキソレニルメチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」;「コハク酸のハーフエステル塩残基」;「燐酸エステル塩残基」;「アミノ酸等のエステル形成残基」;カルバモイル基;1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基;及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」等である。これらのうち好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」のような薬理学上許容されるエステルを形成する基であり、更に好適には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイルのような「C1-C6アルカノイル基」であり、特に好適には、アセチル基である。

【0044】

本発明の化合物(I)のアミノ基において、プロドラッグを形成する基としては下記の基を挙げることができる。例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基(好適にはC1-C6アルカノイル基);ベンゾイル、*n*-ナフトイル、*m*-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基;メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル、4-メトキシフェノキシカ

ルボニル、3,4-ジメトキシフェノキシカルボニル、2-ニトロフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、4-フルオロフェノキシカルボニルのような、1又は2個の、低級アルコキシ、ニトロ基又はハロゲン原子でアリール環が置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基等である。これらのうち好適にはC1-C6アルカノイル基である。

【0045】

式(I)で表される化合物の「プロドラッグ」は、好適には、スルファニル基、カルボキシ基又は水酸基における薬理学上許容されるエステルである。

【0046】

「その薬理学上許容される塩」とは、本発明の化合物(I)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、更に好適には、無機酸塩又は有機酸塩である。

【0047】

なお、本発明の化合物(I)は、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。

【0048】

一般式(I)における好適な化合物として、以下の表1乃至表6に示す化合物を具体的に例示する。但し、本発明の化合物は、これらに限定されるものではない。

【0049】

なお、表中の略号は以下のとおりである。

A c : アセチル基

M e : メチル基

E t : エチル基

i P r : イソプロピル基

1 - P y z a : ピラゾール - 1 - イル基

3 - P y z a : ピラゾール - 3 - イル基

4 - P y z a : ピラゾール - 4 - イル基

5 - P y z a : ピラゾール - 5 - イル基

1 - T r i z : 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基

2 - T r i z : 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル基

4 - T r i z : 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル基

5 - T r i z : 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル基

1 - T e z : テトラゾール - 1 - イル基

2 - T e z : テトラゾール - 2 - イル基

5 - T e z : テトラゾール - 5 - イル基

1 - P y r d : ピロリジノ基

10

20

30

40

50

1 - P i p : ピペリジノ基

4 - P i p : ピペリジン - 4 - イル基

M o r : モルホリノ基

T h i m : チオモルホリノ基

1 - P i z : ピペラジ基

2 , 5 - d i o x o - 1 - P i p : 2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピペリジノ基。

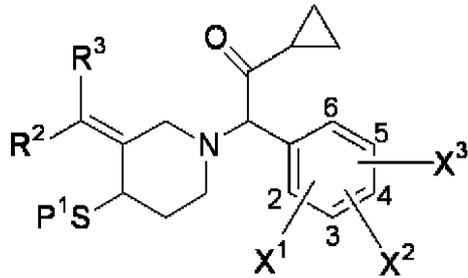
【 0 0 5 0 】

(表 1)

【 0 0 5 1 】

【 化 2 】

10



【 0 0 5 2 】

20

化合物番号 P¹ R² R³

X¹ X² X³

1-1	H H	CH_2 -1-Pyza	2-F H H	
1-2	Ac H	CH_2 -1-Pyza	2-F H H	
1-3	H H	CH_2 -1-Pyza	2-F 4-F H	
1-4	Ac H	CH_2 -1-Pyza	2-F 4-F H	
1-5	H H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	
1-6	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	10
1-7	H H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-8	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-9	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
1-10	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
1-11	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-12	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	20
1-13	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
1-14	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
1-15	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-16	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-17	H H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	
1-18	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	30
1-19	H H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-20	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-21	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
1-22	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
1-23	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-24	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	40
1-25	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
1-26	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
1-27	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	
1-28	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	

1-29	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-30	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-31	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-32	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-33	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-34	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	10
1-35	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-36	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-37	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-38	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-39	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-40	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	20
1-41	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-42	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-43	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-44	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-45	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-46	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	30
1-47	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-48	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-49	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-50	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-51	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-52	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	40
1-53	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-54	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-55	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
1-56	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	

1-57	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-58	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-59	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-60	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-61	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-62	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	10
1-63	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-64	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-65	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-66	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-67	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-68	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	20
1-69	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-70	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-71	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-72	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-73	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-74	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	30
1-75	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-76	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-77	H H	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-78	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-79	H H	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-80	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	40
1-81	H H	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-82	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-83	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
1-84	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	

1-85	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-86	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-87	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-88	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-89	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-90	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-91	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-92	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-93	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-94	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-95	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-96	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	20
1-97	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-98	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-99	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-100	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-101	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-102	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-103	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-104	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-105	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-106	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-107	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-108	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-109	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-110	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-111	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	
1-112	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza})$	2-F	H	H	

1-113	H	H	CH_2CH_2 -1-Pyza	2-F	H	H	
1-114	Ac	H	CH_2CH_2 -1-Pyza	2-F	H	H	
1-115	H	H	CH_2CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-116	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-117	H	H	CH_2CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-118	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	10
1-119	H	H	CH_2CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-120	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-121	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-122	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-123	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-124	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	20
1-125	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-126	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-127	H	H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-128	Ac	H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-129	H	H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-130	Ac	H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	30
1-131	H	H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-132	Ac	H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-133	H	H	CH_2CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-134	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-135	H	H	CH_2CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-136	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	40
1-137	H	H	CH_2CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-138	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-139	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
1-140	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	

1-141	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-142	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-143	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-144	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-145	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-146	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	10
1-147	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-148	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-149	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-150	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-151	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-152	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	20
1-153	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-154	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-155	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-156	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-157	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-158	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	30
1-159	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-160	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-161	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-162	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-163	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-164	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	40
1-165	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-166	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-167	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-168	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	

1-169	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-170	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-171	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-172	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-173	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-174	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	10
1-175	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-176	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-177	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-178	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-179	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-180	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	20
1-181	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-182	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-183	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-184	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-185	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-186	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	30
1-187	H	H	$\text{CH}_2\text{-3-Pyza}$	2-F	H	H	
1-188	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-3-Pyza}$	2-F	H	H	
1-189	H	H	$\text{CH}_2\text{-3-Pyza}$	2-F	4-F	H	
1-190	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-3-Pyza}$	2-F	4-F	H	
1-191	H	H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO Me-3-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-192	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO Me-3-Pyza)}$	2-F	H	H	40
1-193	H	H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO Et-3-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-194	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO Et-3-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-195	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO H-3-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-196	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO H-3-Pyza)}$	2-F	H	H	

1-197	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-198	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-199	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-200	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-201	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-202	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	10
1-203	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-204	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-205	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-206	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-207	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-208	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	20
1-209	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-210	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-211	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-212	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-213	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-214	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	30
1-215	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-216	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-217	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-218	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-219	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-220	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza)}$	2-F H H	40
1-221	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-222	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-223	H H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	
1-224	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza)}$	2-F H H	

1-225	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-226	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-227	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-228	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-229	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-230	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	10
1-231	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-232	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-233	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-234	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-235	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-236	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	20
1-237	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-238	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-239	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-240	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-241	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-242	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	30
1-245	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-246	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-247	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-248	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-249	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-250	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	40
1-251	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-252	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-253	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-254	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	

1-255	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-256	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-257	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-258	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-259	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-260	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-261	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-262	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-263	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
1-264	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
1-265	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	
1-266	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	20
1-267	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-268	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-269	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-270	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-271	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-272	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-273	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-274	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-275	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-276	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-277	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-278	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-279	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-280	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-281	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-282	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

1-283	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-284	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-285	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-286	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-287	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-288	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	10
1-289	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-290	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-291	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-292	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-293	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-294	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	20
1-295	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-296	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-297	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-298	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-299	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-300	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	30
1-301	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-302	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-303	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-304	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-305	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-306	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	40
1-307	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-308	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-309	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-310	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F H H	

1-311	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-312	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-313	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-314	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-315	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-316	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-317	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-318	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-319	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-320	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-321	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-322	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
1-323	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-324	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-325	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-326	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-327	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-328	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-329	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-330	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-331	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-332	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-333	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-334	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-335	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-336	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-337	H	H	$\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
1-338	Ac	H	$\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	H	H	

1-339	H H	CH_2 -4-Pyza	2-F 4-F H	
1-340	Ac H	CH_2 -4-Pyza	2-F 4-F H	
1-341	H H	CH_2 -(1-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-342	Ac H	CH_2 -(1-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-343	H H	CH_2 -(1-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	
1-344	Ac H	CH_2 -(1-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	10
1-345	H H	CH_2 -(3-CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-346	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-347	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-348	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-349	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	
1-350	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	20
1-351	H H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-352	Ac H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-353	H H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-354	Ac H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-355	H H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	
1-356	Ac H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	30
1-357	H H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-358	Ac H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-359	H H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-360	Ac H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-361	H H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	
1-362	Ac H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F H H	40
1-363	H H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-364	Ac H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F H H	
1-365	H H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	
1-366	Ac H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F H H	

1-367	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-368	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-369	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-370	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-371	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-372	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	10
1-373	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-374	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-375	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-376	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-377	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-378	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	20
1-379	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-380	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-381	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-382	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-383	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-384	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	30
1-385	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-386	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-387	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F H H	
1-388	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F H H	
1-389	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F 4-F H	
1-390	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F 4-F H	40
1-391	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-392	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-393	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
1-394	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	

1-395	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-396	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-397	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-398	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-399	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-400	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-401	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-402	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-403	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-404	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-405	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-406	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
1-407	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-408	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-409	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-410	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-411	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-412	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-413	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-414	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-415	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-416	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-417	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-418	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-419	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-420	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-421	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-422	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

1-423	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-424	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-425	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-426	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-427	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-428	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Pyza)}$	2-F H H	10
1-429	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-430	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-431	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-432	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-433	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-434	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Pyza)}$	2-F H H	20
1-435	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-436	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Pyza)}$	2-F H H	
1-437	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-438	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F 4-F H	
1-439	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-440	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F H H	30
1-441	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-442	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-443	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-444	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-445	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-446	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F H H	40
1-447	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-448	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-449	H H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza)}$	2-F H H	
1-450	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza)}$	2-F H H	

1-451	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-452	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-453	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-454	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-455	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-456	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-457	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-458	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-459	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-460	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-461	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
1-462	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	20
1-463	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-464	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-465	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-466	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-467	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-468	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-469	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-470	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-471	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-472	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-473	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-474	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-475	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-476	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-477	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-478	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

1-479	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-480	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-481	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-482	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-483	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-484	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-485	H H	$\text{CH}_2-1\text{-Triz}$	2-F	H	H	
1-486	Ac H	$\text{CH}_2-1\text{-Triz}$	2-F	H	H	
1-487	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-488	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-489	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-490	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
1-491	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-492	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-493	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-494	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-495	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-496	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
1-497	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-498	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-499	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-500	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-501	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-502	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
1-503	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-504	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-505	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-506	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	

1-507	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-508	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-509	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-510	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-511	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-512	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
1-513	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-514	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-515	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-516	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-517	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-518	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
1-519	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-520	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-521	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-522	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-523	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-524	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
1-525	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-526	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-527	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-528	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-529	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-530	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
1-531	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-532	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-533	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-534	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	

1-535	H H	CH_2CH_2 -1-Triz	2-F H H	
1-356	Ac H	CH_2CH_2 -1-Triz	2-F H H	
1-537	H H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-538	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-539	H H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	
1-540	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	10
1-541	H H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-542	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-543	H H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-544	Ac H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-545	H H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	
1-546	Ac H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	20
1-547	H H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-548	Ac H	CH_2CH_2 -(5-CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-549	H H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-550	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-551	H H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	
1-552	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	30
1-553	H H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-554	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-555	H H	CH_2CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-556	Ac H	CH_2CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-557	H H	CH_2CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	
1-558	Ac H	CH_2CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-1-Triz)	2-F H H	40
1-559	H H	CH_2CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-560	Ac H	CH_2CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-1-Triz)	2-F H H	
1-561	H H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	
1-562	Ac H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Triz)	2-F H H	

1-563	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-564	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-565	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-566	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-567	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Triz)}$	2-F H H	
1-568	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Triz)}$	2-F H H	10
1-569	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-570	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-571	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-572	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-573	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Triz)}$	2-F H H	
1-574	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Triz)}$	2-F H H	20
1-575	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-576	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-577	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-578	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-579	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Triz)}$	2-F H H	
1-580	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-1-Triz)}$	2-F H H	30
1-581	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-582	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-1-Triz)}$	2-F H H	
1-583	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-584	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-1-Triz)}$	2-F H H	
1-585	H H	$\text{CH}_2\text{-2-Triz}$	2-F H H	
1-586	Ac H	$\text{CH}_2\text{-2-Triz}$	2-F H H	40
1-587	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO H-2-Triz)}$	2-F H H	
1-588	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO H-2-Triz)}$	2-F H H	
1-589	H H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO Me-2-Triz)}$	2-F H H	
1-590	Ac H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO Me-2-Triz)}$	2-F H H	

1-591	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-592	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-593	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-594	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-595	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-596	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	10
1-597	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-598	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-599	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-600	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-601	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-602	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	20
1-603	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-604	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-605	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-606	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-607	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-608	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	30
1-609	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-610	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-611	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-2\text{-Triz}$	2-F H H	
1-612	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-2\text{-Triz}$	2-F H H	
1-613	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-614	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	40
1-615	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-616	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-617	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-618	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	

1-619	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-620	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-621	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-622	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-623	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-624	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	10
1-625	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-626	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-627	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-628	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-629	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-630	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	20
1-631	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-632	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-633	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-634	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-635	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
1-636	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	30
1-637	H H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F H H	
1-638	Ac H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F H H	
1-639	H H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F 4-F H	
1-640	Ac H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F 4-F H	
1-641	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-642	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	40
1-643	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-644	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-645	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-646	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	

1-647	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-648	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-649	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-650	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-651	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-652	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
1-653	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-654	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-655	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-656	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-657	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-658	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
1-659	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-660	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-661	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-662	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-663	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-664	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
1-665	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-666	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-667	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-668	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-669	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-670	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
1-671	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-672	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-673	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-674	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	

1-675	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-676	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-677	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-678	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-679	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-680	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	10
1-681	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-682	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-683	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-684	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-685	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-686	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	20
1-687	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F H H	
1-688	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F H H	
1-689	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F 4-F H	
1-690	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F 4-F H	
1-691	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-692	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	30
1-693	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-694	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-695	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-696	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-697	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-698	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F H H	40
1-699	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-700	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-701	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	
1-702	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F H H	

1-703	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-704	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-705	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-706	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-707	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	
1-708	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	10
1-709	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-710	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-711	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-712	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-713	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	
1-714	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	20
1-715	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-716	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-717	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-718	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-719	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	
1-720	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	30
1-721	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-722	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-723	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-724	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-725	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	
1-726	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO H-4-Triz})$	2-F H H	40
1-727	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-728	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me-4-Triz})$	2-F H H	
1-729	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	
1-730	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et-4-Triz})$	2-F H H	

1-731	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-732	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-733	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-734	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-735	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-736	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
1-737	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	4-F	H	
1-738	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	4-F	H	
1-739	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-740	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-741	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-742	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
1-743	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{COH}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-744	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{COH}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-745	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-746	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-747	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-748	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
1-749	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-750	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-751	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-752	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-753	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-754	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
1-755	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-756	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-757	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-758	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	

1-759	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-760	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-761	H	H	$\text{CH}_2-1\text{-Tez}$	2-F	H	H	
1-762	Ac	H	$\text{CH}_2-1\text{-Tez}$	2-F	H	H	
1-763	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-764	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	10
1-765	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-766	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-767	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-768	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-769	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-770	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	20
1-771	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-772	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-773	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-774	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-775	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-776	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	30
1-777	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-778	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-779	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-780	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-781	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-782	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	40
1-783	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-784	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-785	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-786	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H	

1-787	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-1\text{-Tez}$	2-F	H	H	
1-788	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-1\text{-Tez}$	2-F	H	H	
1-789	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-790	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-791	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-792	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	10
1-793	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-794	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-795	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-796	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-797	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-798	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	20
1-799	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-800	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-801	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-802	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-803	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-804	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	30
1-805	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-806	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-807	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-808	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-809	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-810	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez})$	2-F	H	H	40
1-811	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-812	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez})$	2-F	H	H	
1-813	H	H	$\text{CH}_2-2\text{-Tez}$	2-F	H	H	
1-814	Ac	H	$\text{CH}_2-2\text{-Tez}$	2-F	H	H	

1-815	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-816	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-817	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-818	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-819	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-820	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	10
1-821	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-822	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-823	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-824	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-825	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-826	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	20
1-827	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-828	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-829	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-830	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-831	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-832	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	30
1-833	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-834	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-835	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-836	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-837	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-838	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2-\text{Tez})$	2-F H H	40
1-839	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-2-\text{Tez}$	2-F H H	
1-840	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-2-\text{Tez}$	2-F H H	
1-841	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	
1-842	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-2-\text{Tez})$	2-F H H	

1-843	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-844	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-845	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-846	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-847	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-848	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	10
1-849	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-850	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-851	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-852	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-853	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-854	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	20
1-855	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-856	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-857	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-858	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-859	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-860	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	30
1-861	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-862	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-863	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-864	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-865	H	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	H	H	
1-866	Ac	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	H	H	40
1-867	H	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	4-F	H	
1-868	Ac	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	4-F	H	
1-869	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-870	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	

1-871	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-872	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-873	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	4-F	H	
1-874	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	4-F	H	
1-875	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-876	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	10
1-877	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-878	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-879	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-880	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-881	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-882	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	20
1-883	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-884	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-885	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-886	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-887	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-888	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	30
1-889	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-890	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-891	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-892	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-893	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-894	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	40
1-895	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-896	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-897	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	
1-898	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5-\text{Tez})$	2-F	H	H	

1-899	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-900	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-901	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-902	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-903	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-904	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	10
1-905	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-906	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-907	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-908	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-909	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-910	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	20
1-911	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-912	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-913	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-914	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-915	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F H H	
1-916	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F H H	30
1-917	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F 4-F H	
1-918	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F 4-F H	
1-919	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-920	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-921	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-922	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	40
1-923	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F 4-F H	
1-924	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F 4-F H	
1-925	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-926	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	

1-927	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-928	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-929	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-930	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-931	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-932	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	10
1-933	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-934	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-935	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-936	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-937	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-938	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	20
1-939	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-940	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-941	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-942	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-943	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-944	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	30
1-945	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-946	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-947	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-948	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-949	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-950	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F H H	40
1-951	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-952	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-953	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	
1-954	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F H H	

1-955	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-956	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-957	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-958	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-959	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-960	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	10
1-961	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-962	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-963	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-964	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
1-965	H	Me	$\text{CH}_2-1\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
1-966	Ac	Me	$\text{CH}_2-1\text{-Pyza}$	2-F	H	H	20
1-967	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-968	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-969	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-970	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-971	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-972	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-973	H	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-974	Ac	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-975	H	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-976	Ac	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-977	H	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-978	Ac	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-979	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-980	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-981	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-982	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

1-983	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-984	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-985	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-986	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-987	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-988	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	10
1-989	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-990	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-991	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-992	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-993	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-994	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	20
1-995	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-996	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-997	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-998	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-999	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1000	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	30
1-1001	H	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1002	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1003	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Pyza}$	2-F	H	H	
1-1004	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Pyza}$	2-F	H	H	
1-1005	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1006	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	40
1-1007	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1008	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1009	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1010	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	

1-1011	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1012	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1013	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1014	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1015	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1016	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
1-1017	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1018	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1019	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1020	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1021	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1022	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
1-1023	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1024	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1025	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1026	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1027	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1028	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
1-1029	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1030	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1031	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1032	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1033	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1034	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
1-1035	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1036	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1037	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
1-1038	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

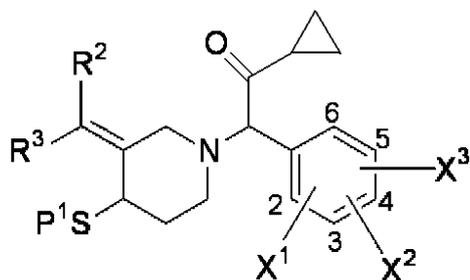
1-1039	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1040	Ac	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
1-1041	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1042	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1043	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1044	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	10
1-1045	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1046	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1047	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1048	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1049	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1050	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	20
1-1051	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1052	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1053	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1054	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1055	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1056	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	30
1-1057	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1058	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1059	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1060	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1061	H	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1062	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(2-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	40
1-1063	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1064	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Me-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1065	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	
1-1066	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(2-CO}_2\text{Et-4-Triz)}$	2-F	H	H	

1-1067	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1068	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1069	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1070	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1071	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1072	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
1-1073	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1074	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1075	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1076	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1077	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1078	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
1-1079	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1080	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1081	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1082	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1083	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
1-1084	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	30

(表2)

【0053】

【化3】



40

【0054】

化合物番号 P¹ R² R³X¹ X² X³

2-1	H H	CH_2 -1-Pyza	2-F H H	
2-2	Ac H	CH_2 -1-Pyza	2-F H H	
2-3	H H	CH_2 -1-Pyza	2-F 4-F H	
2-4	Ac H	CH_2 -1-Pyza	2-F 4-F H	
2-5	H H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	10
2-6	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	
2-7	H H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-8	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-9	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
2-10	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
2-11	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	20
2-12	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-13	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
2-14	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
2-15	H H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-16	Ac H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-17	H H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	30
2-18	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F H H	
2-19	H H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-20	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-21	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
2-22	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F H H	
2-23	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	40
2-24	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F 4-F H	
2-25	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
2-26	Ac H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F H H	
2-27	H H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F 4-F H	

2-28	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-29	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-30	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-31	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-32	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-33	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	10
2-34	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-35	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-36	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-37	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-38	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-39	H H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	20
2-40	Ac H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-41	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-42	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-43	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-44	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-45	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	30
2-46	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-47	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-48	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-49	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-50	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-51	H H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	40
2-52	Ac H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-53	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-54	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-55	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	

2-56	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-57	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-58	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-59	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-60	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-61	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-62	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-63	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-64	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-65	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-66	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-67	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	20
2-68	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-69	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-70	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-71	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-72	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-73	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-74	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-75	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-76	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-77	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-78	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-79	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-80	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-81	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-82	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-83	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-84	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-85	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-86	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-87	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-88	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-89	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-90	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-91	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-92	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-93	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-94	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-95	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-96	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-97	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-98	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-99	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-100	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-101	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-102	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-103	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-104	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-105	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-106	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-107	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-108	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-109	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-110	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-111	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-112	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-113	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Pyza}$	2-F	H	H	
2-114	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Pyza}$	2-F	H	H	
2-115	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-116	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-117	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	10
2-118	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-119	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-120	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-121	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-122	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-123	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	20
2-124	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-125	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-126	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-127	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-128	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-129	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	30
2-130	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-131	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-132	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-133	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-134	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-135	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	40
2-136	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-137	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-138	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-139	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F	H	H	

2-140	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-141	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-142	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-143	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-144	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-145	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-146	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-147	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-148	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-149	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-150	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-151	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-152	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-153	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-154	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-155	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-156	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-157	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-158	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-159	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-160	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-161	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-162	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-163	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-164	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-165	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-166	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-167	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-168	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-169	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-170	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-171	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-172	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-173	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-174	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-175	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-176	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-177	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-178	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-179	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-180	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-181	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-182	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-183	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-184	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-185	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-186	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-187	H	H	$\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-188	Ac	H	$\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-189	H	H	$\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	
2-190	Ac	H	$\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	
2-191	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-192	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-193	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-194	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-195	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-196	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-197	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-198	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-199	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-200	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-201	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	10
2-202	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-203	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-204	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-205	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-206	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-207	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	20
2-208	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-209	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-210	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-211	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-212	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-213	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	30
2-214	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-215	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-216	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-217	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-218	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-219	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	40
2-220	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-221	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-222	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-3-Pyza)	2-F	H	H	
2-223	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-3-Pyza)	2-F	H	H	

2-224	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-225	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-226	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-227	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-228	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-229	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-230	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-231	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-232	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-233	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-234	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-235	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-236	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-237	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-238	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-239	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-240	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-241	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-242	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-245	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-246	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-247	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-248	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-249	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-250	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-251	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-252	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-253	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-254	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-255	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-256	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-257	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-258	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-259	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-260	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-261	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-262	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-263	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-264	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-265	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	20
2-266	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-3\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	
2-267	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-268	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-269	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-270	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-271	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-272	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-273	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-274	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-275	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-276	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-277	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-278	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-279	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-280	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-281	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-282	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-283	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-284	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-285	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-286	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-287	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-288	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-289	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-290	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-291	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-292	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-293	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-294	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-295	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-296	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-297	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-298	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-299	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-300	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-301	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-302	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-303	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-304	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-305	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-306	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-307	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-308	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-Pyza})$	2-F	H	H	
2-309	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-3-Pyza})$	2-F	H	H	

2-310	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-311	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-312	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-313	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-314	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-315	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-316	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-317	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-318	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-319	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-320	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-321	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-322	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-323	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-324	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-325	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-326	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-327	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-328	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-329	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-330	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-331	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-332	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-333	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-334	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-335	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-336	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-337	H	H	$\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	H	H	

2-338	Ac	H	CH_2 -4-Pyza	2-F	H	H	
2-339	H	H	CH_2 -4-Pyza	2-F	4-F	H	
2-340	Ac	H	CH_2 -4-Pyza	2-F	4-F	H	
2-341	H	H	CH_2 -(1-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-342	Ac	H	CH_2 -(1-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-343	H	H	CH_2 -(1-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	10
2-344	Ac	H	CH_2 -(1-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-345	H	H	CH_2 -(3-CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-346	Ac	H	CH_2 -(3-CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-347	H	H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-348	Ac	H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-349	H	H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	20
2-350	Ac	H	CH_2 -(3-CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-351	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-352	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-353	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-354	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-355	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	30
2-356	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-357	H	H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-358	Ac	H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-359	H	H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-360	Ac	H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-361	H	H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	40
2-362	Ac	H	CH_2 -(3-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-363	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-364	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pyza)	2-F	H	H	
2-365	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pyza)	2-F	H	H	

2-366	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-367	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-368	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-369	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-370	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-371	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-372	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-373	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-374	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-375	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-376	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-377	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-378	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-379	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-380	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-381	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-382	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-383	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-384	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-385	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-386	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-387	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-388	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-389	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	40
2-390	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Pyza}$	2-F	4-F	H	
2-391	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-392	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-393	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-394	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-395	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-396	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-397	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-398	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-399	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-400	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-401	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-402	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-403	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-404	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-405	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	20
2-406	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-407	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-408	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-409	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-410	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-411	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-412	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-413	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-414	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-415	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-416	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-417	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-418	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-419	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-420	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-421	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-422	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-423	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-424	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-425	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-426	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-427	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	10
2-428	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-429	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-430	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-431	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-432	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-433	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	20
2-434	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-435	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-436	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-437	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-438	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F 4-F H	
2-439	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	30
2-440	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-441	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-442	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-443	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-444	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-445	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	40
2-446	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-447	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-448	Ac H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	
2-449	H H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Pyza})$	2-F H H	

2-450	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-451	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-452	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-453	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-454	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-455	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	10
2-456	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-457	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-458	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-459	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-460	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-461	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	4-F	H	20
2-462	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	4-F	H	
2-463	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-464	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-465	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-466	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-467	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-468	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-469	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-470	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-471	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-472	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-473	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-474	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-475	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-476	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza})$	2-F	H	H	
2-477	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza})$	2-F	H	H	

2-478	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-479	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-480	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-481	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-482	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-483	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F	H	H	10
2-484	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Pyza)}$	2-F	H	H	
2-485	H	H	$\text{CH}_2\text{-1-Triz}$	2-F	H	H	
2-486	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-1-Triz}$	2-F	H	H	
2-487	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-488	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-489	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Triz)}$	2-F	H	H	20
2-490	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-491	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-492	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-493	H	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-494	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-495	H	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-1-Triz)}$	2-F	H	H	30
2-496	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-497	H	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-498	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-499	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-500	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-501	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Triz)}$	2-F	H	H	40
2-502	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-503	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-504	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Triz)}$	2-F	H	H	
2-505	H	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Triz)}$	2-F	H	H	

2-506	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-507	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-508	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-509	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-510	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-511	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-512	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-513	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-514	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-515	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-516	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-517	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-518	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-519	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-520	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-521	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-522	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-523	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-524	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-525	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-526	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-527	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-528	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-529	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
2-530	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-531	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-532	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-533	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-534	Ac	H	CH_2	-(5- CH_2	CH_2	CH_2	CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)	2-F	H	H	
2-535	H	H	CH_2	CH_2	-1- <i>Triz</i>				2-F	H	H	
2-356	Ac	H	CH_2	CH_2	-1- <i>Triz</i>				2-F	H	H	
2-537	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CO_2	H-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-538	Ac	H	CH_2	CH_2	-(4- CO_2	H-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-539	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	10
2-540	Ac	H	CH_2	CH_2	-(4- CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-541	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-542	Ac	H	CH_2	CH_2	-(4- CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-543	H	H	CH_2	CH_2	-(5- CO_2	H-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-544	Ac	H	CH_2	CH_2	-(5- CO_2	H-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-545	H	H	CH_2	CH_2	-(5- CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	20
2-546	Ac	H	CH_2	CH_2	-(5- CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-547	H	H	CH_2	CH_2	-(5- CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-548	Ac	H	CH_2	CH_2	-(5- CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)			2-F	H	H	
2-549	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CO_2	H-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-550	Ac	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CO_2	H-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-551	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	30
2-552	Ac	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-553	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-554	Ac	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-555	H	H	CH_2	CH_2	-(5- CH_2	CO_2	H-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-556	Ac	H	CH_2	CH_2	-(5- CH_2	CO_2	H-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-557	H	H	CH_2	CH_2	-(5- CH_2	CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	40
2-558	Ac	H	CH_2	CH_2	-(5- CH_2	CO_2	Me-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-559	H	H	CH_2	CH_2	-(5- CH_2	CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-560	Ac	H	CH_2	CH_2	-(5- CH_2	CO_2	Et-1- <i>Triz</i>)		2-F	H	H	
2-561	H	H	CH_2	CH_2	-(4- CH_2	CH_2	CO_2	H-1- <i>Triz</i>)	2-F	H	H	

2-562	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-563	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-564	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-565	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-566	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-567	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-568	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-569	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-570	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-571	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-572	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-573	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-574	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-575	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-576	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-577	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-578	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-579	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-580	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-581	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-582	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-583	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-584	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-585	H	H	$\text{CH}_2-2\text{-Triz}$	2-F	H	H	40
2-586	Ac	H	$\text{CH}_2-2\text{-Triz}$	2-F	H	H	
2-587	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-588	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-589	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-590	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-591	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-592	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-593	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-594	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-595	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	10
2-596	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-597	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-598	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-599	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-600	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-601	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	20
2-602	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-603	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-604	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-605	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-606	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-607	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	30
2-608	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-609	H H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-610	Ac H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-611	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-2\text{-Triz}$	2-F H H	
2-612	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-2\text{-Triz}$	2-F H H	
2-613	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	40
2-614	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-615	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-616	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F H H	
2-617	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F H H	

2-618	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-619	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-620	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-621	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-622	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-623	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-624	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-625	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-626	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-627	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-628	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-629	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-630	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-631	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-632	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-633	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-634	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-635	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-636	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-637	H	H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	H	H	
2-638	Ac	H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	H	H	
2-639	H	H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	4-F	H	
2-640	Ac	H	$\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	4-F	H	
2-641	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
2-642	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-643	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-644	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-645	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-646	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	
2-647	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-648	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-649	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-650	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-651	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	10
2-652	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	
2-653	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-654	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-655	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-656	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-657	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	20
2-658	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	
2-659	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-660	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-661	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-662	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-663	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	30
2-664	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	
2-665	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-666	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-667	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-668	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	
2-669	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	40
2-670	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Triz)	2-F	H	H	
2-671	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-672	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Triz)	2-F	H	H	
2-673	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Triz)	2-F	H	H	

2-674	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-675	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-676	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-677	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-678	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-679	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-680	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-681	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-682	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-683	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-684	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-685	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-686	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-687	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	H	H	
2-688	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	H	H	
2-689	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	4-F	H	
2-690	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-Triz}$	2-F	4-F	H	
2-691	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-692	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-693	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-694	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-695	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-696	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-697	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
2-698	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-699	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-700	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-701	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-702	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-703	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-704	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-705	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-706	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-707	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-708	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-709	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-710	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-711	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-712	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-713	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-714	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-715	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-716	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-717	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-718	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-719	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-720	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-721	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-722	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-723	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-724	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-725	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
2-726	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-727	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-728	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-729	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-730	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-731	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-732	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-733	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-734	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-735	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-736	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-737	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	4-F	H	
2-738	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	4-F	H	
2-739	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-740	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-741	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-742	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-743	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-744	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-745	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-746	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-747	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-748	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-749	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-750	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-751	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-752	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-753	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
2-754	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-755	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-756	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-757	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-758	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H
2-759	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H
2-760	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Triz})$	2-F	H	H
2-761	H	H	$\text{CH}_2-1\text{-Tez}$	2-F	H	H
2-762	Ac	H	$\text{CH}_2-1\text{-Tez}$	2-F	H	H
2-763	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-764	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-765	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-766	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-767	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-768	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-769	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-770	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-771	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-772	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-773	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-774	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-775	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-776	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-777	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-778	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-779	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-780	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-781	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-782	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-783	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-784	Ac	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H
2-785	H	H	$\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Tez})$	2-F	H	H

10

20

30

40

2-786	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-787	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Tez}$	2-F	H	H	
2-788	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Tez}$	2-F	H	H	
2-789	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-790	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-791	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	10
2-792	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-793	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-794	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-795	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-796	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-797	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	20
2-798	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-799	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-800	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-801	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-802	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-803	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	30
2-804	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-805	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-806	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-807	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-808	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-809	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	40
2-810	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-811	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-812	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Tez)}$	2-F	H	H	
2-813	H	H	$\text{CH}_2\text{-2-Tez}$	2-F	H	H	

2-814	Ac	H	CH_2 -2-Tez	2-F	H	H	
2-815	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-816	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-817	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-818	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-819	H	H	CH_2 -(5-CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	10
2-820	Ac	H	CH_2 -(5-CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	
2-821	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-822	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-823	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-824	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-825	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	20
2-826	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	
2-827	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-828	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-829	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-830	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-831	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	30
2-832	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	
2-833	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-834	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	
2-835	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-836	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-Tez)	2-F	H	H	
2-837	H	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	40
2-838	Ac	H	CH_2 -(5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-Tez)	2-F	H	H	
2-839	H	H	CH_2 CH ₂ -2-Tez	2-F	H	H	
2-840	Ac	H	CH_2 CH ₂ -2-Tez	2-F	H	H	
2-841	H	H	CH_2 CH ₂ -(5-CO ₂ H-2-Tez)	2-F	H	H	

2-842	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-843	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-844	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-845	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-846	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-847	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	10
2-848	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-849	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-850	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-851	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-852	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-853	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	20
2-854	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-855	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-856	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-857	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-858	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-859	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	30
2-860	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-861	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-862	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-863	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-864	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-865	H	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	H	H	40
2-866	Ac	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	H	H	
2-867	H	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	4-F	H	
2-868	Ac	H	$\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	4-F	H	
2-869	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	

2-870	Ac	H	CH_2 -(1-CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	
2-871	H	H	CH_2 -(1-CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-872	Ac	H	CH_2 -(1-CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-873	H	H	CH_2 -(2-CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	4-F	H	
2-874	Ac	H	CH_2 -(2-CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	4-F	H	
2-875	H	H	CH_2 -(2-CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	10
2-876	Ac	H	CH_2 -(2-CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	
2-877	H	H	CH_2 -(2-CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-878	Ac	H	CH_2 -(2-CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-879	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	
2-880	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	
2-881	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	20
2-882	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	
2-883	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-884	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-885	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	
2-886	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	
2-887	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	30
2-888	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	
2-889	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-890	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-891	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	
2-892	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	
2-893	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	40
2-894	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-5-Tez)	2-F	H	H	
2-895	H	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-896	Ac	H	CH_2 -(1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-5-Tez)	2-F	H	H	
2-897	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-5-Tez)	2-F	H	H	

2-898	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-899	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-900	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-901	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-902	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-903	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	10
2-904	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-905	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-906	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-907	H	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-908	Ac	H	$\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-909	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	20
2-910	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-911	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-912	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-913	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-914	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-915	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	H	H	30
2-916	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	H	H	
2-917	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	4-F	H	
2-918	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-5\text{-Tez}$	2-F	4-F	H	
2-919	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-920	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-921	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	40
2-922	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-923	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-924	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-925	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	

2-926	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	
2-927	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-928	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-929	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-930	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-931	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	10
2-932	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	
2-933	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-934	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-935	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-936	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-937	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	20
2-938	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	
2-939	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-940	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-941	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-942	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-943	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	30
2-944	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	
2-945	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-946	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-947	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-948	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	
2-949	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	40
2-950	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-5-Tez})$	2-F H H	
2-951	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-952	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-5-Tez})$	2-F H H	
2-953	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-5-Tez})$	2-F H H	

2-954	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-955	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-956	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-957	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-958	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-959	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	10
2-960	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-961	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-962	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-963	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-964	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-5\text{-Tez})$	2-F	H	H	
2-965	H	Me	$\text{CH}_2-1\text{-Pyza}$	2-F	H	H	20
2-966	Ac	Me	$\text{CH}_2-1\text{-Pyza}$	2-F	H	H	
2-967	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-968	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-969	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-970	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-971	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	30
2-972	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-973	H	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-974	Ac	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-975	H	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-976	Ac	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-977	H	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	40
2-978	Ac	Me	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-979	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-980	Ac	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-981	H	Me	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	

2-982	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-983	H Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-984	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-985	H Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-986	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-987	H Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	10
2-988	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-989	H Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-990	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-991	H Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-992	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-993	H Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	20
2-994	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-995	H Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-996	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(3-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-997	H Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-998	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-999	H Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	30
2-1000	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-1001	H Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-1002	Ac Me	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-1003	H Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Pyza}$	2-F H H	
2-1004	Ac Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Pyza}$	2-F H H	
2-1005	H Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	40
2-1006	Ac Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{H-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-1007	H Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-1008	Ac Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Me-1-Pyza)}$	2-F H H	
2-1009	H Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-CO}_2\text{Et-1-Pyza)}$	2-F H H	

2-1010	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1011	H	Me	CH_2CH_2	(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1012	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1013	H	Me	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1014	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1015	H	Me	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	10
2-1016	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1017	H	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1018	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1019	H	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1020	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1021	H	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	20
2-1022	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1023	H	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1024	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1025	H	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1026	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1027	H	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	30
2-1028	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1029	H	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1030	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1031	H	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1032	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1033	H	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	40
2-1034	Ac	Me	CH_2CH_2	(3-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1035	H	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1036	Ac	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyza)	2-F	H	H	
2-1037	H	Me	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyza)	2-F	H	H	

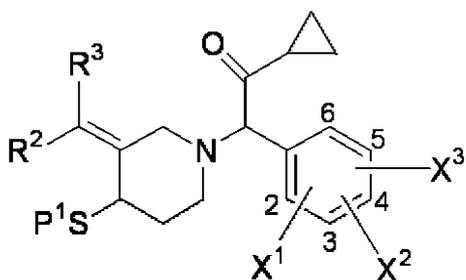
2-1038	Ac Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-1039	H Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-1040	Ac Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyza})$	2-F	H	H	
2-1041	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1042	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1043	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-1044	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1045	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1046	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1047	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1048	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1049	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-1050	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1051	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1052	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1053	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1054	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1055	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-1056	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1057	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1058	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1059	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1060	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1061	H H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	40
2-1062	Ac H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1063	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1064	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1065	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	

2-1066	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1067	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1068	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1069	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1070	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1071	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	10
2-1072	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1073	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1074	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1075	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1076	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1077	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	20
2-1078	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1079	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1080	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1081	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1082	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	
2-1083	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	30
2-1084	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Triz})$	2-F	H	H	

(表3)

【0055】

【化4】



【0056】

化合物番号	P ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	X ³	
3-1	H	H	CH ₂ OH	2-F	H	H	
3-2	Ac	H	CH ₂ OH	2-F	H	H	
3-3	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	2-F	H	H	
3-4	Ac	H	CH ₂ CH ₂ OH	2-F	H	H	10
3-5	H	H	CH ₂ OMe	2-F	H	H	
3-6	Ac	H	CH ₂ OMe	2-F	H	H	
3-7	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe	2-F	H	H	
3-8	Ac	H	CH ₂ CH ₂ OMe	2-F	H	H	
3-9	H	H	CH ₂ OEt	2-F	H	H	
3-10	Ac	H	CH ₂ OEt	2-F	H	H	20
3-11	H	H	CH ₂ CH ₂ OEt	2-F	H	H	
3-12	Ac	H	CH ₂ CH ₂ OEt	2-F	H	H	
3-13	H	H	CH ₂ CO ₂ H	2-F	H	H	
3-14	Ac	H	CH ₂ CO ₂ H	2-F	H	H	
3-15	H	H	CH ₂ CO ₂ Me	2-F	H	H	
3-16	Ac	H	CH ₂ CO ₂ Me	2-F	H	H	30
3-17	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	2-F	H	H	
3-18	Ac	H	CH ₂ CO ₂ Et	2-F	H	H	
3-19	H	H	4-Pip	2-F	H	H	
3-20	Ac	H	4-Pip	2-F	H	H	
3-21	H	H	4-Pip	2-F	4-F	H	
3-22	Ac	H	4-Pip	2-F	4-F	H	40
3-23	H	H	1-CO ₂ Me-4-Pip	2-F	H	H	
3-24	Ac	H	1-CO ₂ Me-4-Pip	2-F	H	H	
3-25	H	H	1-CO ₂ Et-4-Pip	2-F	H	H	
3-26	Ac	H	1-CO ₂ Et-4-Pip	2-F	H	H	

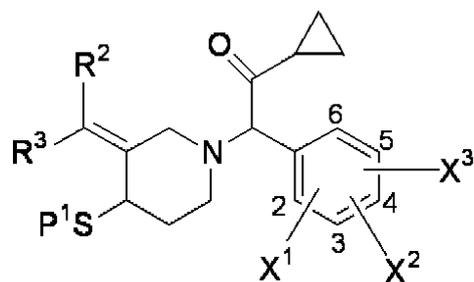
3-27	H H	$1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-28	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-29	H H	$1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-30	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-31	H H	$1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-32	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F H H	10
3-33	H H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-34	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-35	H H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-36	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-37	H H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-38	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F H H	20
3-39	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F 4-F H	
3-40	H H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-41	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-42	H H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-43	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-44	H H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F H H	30
3-45	Ac H	$1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-4\text{-Pip}$	2-F H H	
3-46	H H	CH_2CN	2-F H H	
3-47	Ac H	CH_2CN	2-F H H	
3-48	H H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	2-F H H	
3-49	Ac H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	2-F H H	
3-50	H H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F H H	40
3-51	Ac H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F H H	
3-52	H H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F H H	
3-53	Ac H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F H H	
3-54	H H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F H H	

3-55	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
3-56	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-57	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-58	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-59	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-60	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	10
3-61	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
3-62	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-63	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-64	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-65	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-66	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	20
3-67	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
3-68	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-69	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-70	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-71	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-72	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	30
3-73	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
3-74	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-75	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
3-76	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-77	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
3-78	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	40
3-79	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	

(表4)

【0057】

【化5】



10

【0058】

化合物番号	P ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	X ³
4-1	H	H	CH ₂ OH	2-F	H	H
4-2	Ac	H	CH ₂ OH	2-F	H	H
4-3	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	2-F	H	H
4-4	Ac	H	CH ₂ CH ₂ OH	2-F	H	H
4-5	H	H	CH ₂ OMe	2-F	H	H
4-6	Ac	H	CH ₂ OMe	2-F	H	H
4-7	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe	2-F	H	H
4-8	Ac	H	CH ₂ CH ₂ OMe	2-F	H	H
4-9	H	H	CH ₂ OEt	2-F	H	H
4-10	Ac	H	CH ₂ OEt	2-F	H	H
4-11	H	H	CH ₂ CH ₂ OEt	2-F	H	H
4-12	Ac	H	CH ₂ CH ₂ OEt	2-F	H	H
4-13	H	H	CH ₂ CO ₂ H	2-F	H	H
4-14	Ac	H	CH ₂ CO ₂ H	2-F	H	H
4-15	H	H	CH ₂ CO ₂ Me	2-F	H	H
4-16	Ac	H	CH ₂ CO ₂ Me	2-F	H	H
4-17	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	2-F	H	H
4-18	Ac	H	CH ₂ CO ₂ Et	2-F	H	H
4-19	H	H	4-Pip	2-F	H	H
4-20	Ac	H	4-Pip	2-F	H	H

20

30

40

4-21	H H	4-Pip	2-F 4-F H	
4-22	Ac H	4-Pip	2-F 4-F H	
4-23	H H	1-CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-24	Ac H	1-CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-25	H H	1-CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	
4-26	Ac H	1-CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	10
4-27	H H	1-CH ₂ CO ₂ H-4-Pip	2-F H H	
4-28	Ac H	1-CH ₂ CO ₂ H-4-Pip	2-F H H	
4-29	H H	1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-30	Ac H	1-CH ₂ CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-31	H H	1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	
4-32	Ac H	1-CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	20
4-33	H H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pip	2-F H H	
4-34	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pip	2-F H H	
4-35	H H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-36	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-37	H H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	
4-38	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	30
4-39	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F 4-F H	
4-40	H H	1-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pip	2-F H H	
4-41	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-4-Pip	2-F H H	
4-42	H H	1-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-43	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4-Pip	2-F H H	
4-44	H H	1-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	40
4-45	Ac H	1-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-4-Pip	2-F H H	
4-46	H H	CH ₂ CN	2-F H H	
4-47	Ac H	CH ₂ CN	2-F H H	
4-48	H H	CH ₂ CH ₂ CN	2-F H H	

4-49	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	2-F	H	H	
4-50	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-51	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-52	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-53	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-54	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	10
4-55	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
4-56	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-57	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-58	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-59	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-60	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	20
4-61	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
4-62	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-63	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-64	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-65	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-66	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	30
4-67	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
4-68	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-69	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-70	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-71	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	
4-72	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	40
4-73	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H	
4-74	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-75	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-F	H	H	
4-76	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H	

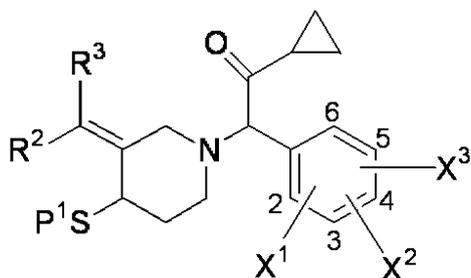
4-77	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	2-F	H	H
4-78	H	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H
4-79	Ac	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	2-F	H	H

(表5)

【0059】

【化6】

10



【0060】

20

化合物 番号	P ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	X ³
5-1	H	H	$\text{CH}_2\text{-1-Pip}$	2-F	H	H
5-2	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-1-Pip}$	2-F	H	H
5-3	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{H-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-4	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{H-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-5	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-6	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-7	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-8	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-9	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-10	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-11	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-12	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Pip)}$	2-F	H	H
5-13	H	H	$\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Pip)}$	2-F	H	H

30

40

5-14	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Et-1-Pip)	2-F	H	H	
5-15	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Pip)	2-F	H	H	
5-16	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Pip)	2-F	H	H	
5-17	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Pip)	2-F	H	H	
5-18	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Pip)	2-F	H	H	
5-19	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Pip)	2-F	H	H	10
5-20	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Pip)	2-F	H	H	
5-21	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Pip)	2-F	H	H	
5-22	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Pip)	2-F	H	H	
5-23	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Pip)	2-F	H	H	
5-24	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Pip)	2-F	H	H	
5-25	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Pip)	2-F	H	H	20
5-26	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Pip)	2-F	H	H	
5-27	H	H	CH_2 -Mor	2-F	H	H	
5-28	Ac	H	CH_2 -Mor	2-F	H	H	
5-29	H	H	CH_2 -Thim	2-F	H	H	
5-30	Ac	H	CH_2 -Thim	2-F	H	H	
5-31	H	H	CH_2 -1-Piz	2-F	H	H	30
5-32	Ac	H	CH_2 -1-Piz	2-F	H	H	
5-33	H	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	H	H	
5-34	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	H	H	
5-35	H	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-36	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-37	H	H	CH_2 -(4- CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	40
5-38	Ac	H	CH_2 -(4- CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-39	H	H	CH_2 -(4- CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-40	Ac	H	CH_2 -(4- CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-41	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 H-1-Piz)	2-F	H	H	

5-42	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 H-1-Piz)	2-F	H	H	
5-43	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-44	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-45	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-46	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-47	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Piz)	2-F	H	H	10
5-48	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Piz)	2-F	H	H	
5-49	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-50	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-51	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-52	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-53	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Piz)	2-F	H	H	20
5-54	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 H-1-Piz)	2-F	H	H	
5-55	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-56	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Me-1-Piz)	2-F	H	H	
5-57	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-58	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Et-1-Piz)	2-F	H	H	
5-59	H	H	CH_2 -(2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
5-60	Ac	H	CH_2 -(2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-61	H	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-62	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-63	H	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-64	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-65	H	H	CH_2 -(4- CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
5-66	Ac	H	CH_2 -(4- CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-67	H	H	CH_2 -(4- CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-68	Ac	H	CH_2 -(4- CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-69	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	

5-70	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-71	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-72	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-73	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-74	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-75	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
5-76	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-77	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-78	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-79	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-80	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-81	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
5-82	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-83	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-84	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-85	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-86	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH_2 CH_2 CO_2 Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-87	H	H	CH_2 -(3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
5-88	Ac	H	CH_2 -(3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-89	H	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-90	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-91	H	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-92	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-93	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
5-94	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-95	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-96	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-97	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO_2 H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	

5-98	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO $_2$ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-99	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO $_2$ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-100	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO $_2$ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-101	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO $_2$ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-102	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CO $_2$ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-103	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CO $_2$ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
5-104	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CO $_2$ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-105	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CO $_2$ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-106	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CO $_2$ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-107	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CO $_2$ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-108	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CO $_2$ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-109	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
5-110	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-111	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-112	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-113	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-114	Ac	H	CH_2 -(4- CH_2 CH $_2$ CH $_2$ CO $_2$ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-115	H	H	CH_2 -(2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
5-116	Ac	H	CH_2 -(2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-117	H	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-118	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-119	H	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-120	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
5-121	H	H	CH_2 -(4-CO $_2$ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
5-122	Ac	H	CH_2 -(4-CO $_2$ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-123	H	H	CH_2 -(4-CO $_2$ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-124	Ac	H	CH_2 -(4-CO $_2$ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
5-125	H	H	CH_2 -(4- CH_2 CO $_2$ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	

5-126	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-127	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-128	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-129	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-130	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-131	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	10
5-132	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-133	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-134	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-135	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-136	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-137	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	20
5-138	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-139	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-140	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-141	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-142	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-143	H	H	$\text{CH}_2-1\text{-Pyrd}$	2-F	H	H	30
5-144	Ac	H	$\text{CH}_2-1\text{-Pyrd}$	2-F	H	H	
5-145	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-146	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-147	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-148	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-149	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	40
5-150	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-151	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-152	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-153	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	

5-154	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-155	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-156	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-157	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-158	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-159	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	10
5-160	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-161	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-162	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-163	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-164	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-165	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	20
5-166	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-167	H	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-168	Ac	H	$\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-169	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-1\text{-Pip}$	2-F	H	H	
5-170	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-1\text{-Pip}$	2-F	H	H	
5-171	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	30
5-172	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-173	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-174	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-175	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-176	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-177	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	40
5-178	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-179	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-180	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-181	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	

5-182	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-183	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-184	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-185	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-186	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-187	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
5-188	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-189	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-190	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-191	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-192	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-193	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	20
5-194	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-195	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Mor}$	2-F	H	H	
5-196	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Mor}$	2-F	H	H	
5-197	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Thim}$	2-F	H	H	
5-198	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Thim}$	2-F	H	H	
5-199	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Piz}$	2-F	H	H	30
5-200	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Piz}$	2-F	H	H	
5-201	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-202	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-203	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-1-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-204	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-1-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-205	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me-1-Piz})$	2-F	H	H	40
5-206	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-207	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-208	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-209	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz})$	2-F	H	H	

5-210	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-211	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-212	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-213	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-214	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-215	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	10
5-216	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-217	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-218	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-219	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-220	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-221	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	20
5-222	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-223	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-224	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-225	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-226	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-227	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	30
5-228	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-229	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-230	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-231	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-232	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-233	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	40
5-234	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-235	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-236	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	
5-237	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-oxo}-1\text{-Piz})$	2-F	H	H	

5-238	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-239	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-240	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-241	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-242	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-243	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	10
5-244	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-245	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-246	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-247	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-248	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-249	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	20
5-250	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-251	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-252	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-253	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-254	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-255	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	30
5-256	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-257	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-258	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-259	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-3-oxo-1-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-260	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-3-oxo-1-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-261	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	40
5-262	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-263	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-264	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-265	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-3-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	

5-266	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-267	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-268	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-269	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-270	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-271	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	10
5-272	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-273	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-274	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-275	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-276	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-277	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	20
5-278	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-279	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-280	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-281	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-282	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-3\text{-oxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-283	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	30
5-284	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-285	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-286	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-287	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-288	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Ac-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	4-F	H	
5-289	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	40
5-290	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Me-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-291	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-292	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{Et-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-293	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-}2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	

5-294	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-295	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-296	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-297	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-298	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-299	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	10
5-300	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-301	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-302	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-303	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-304	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-305	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	20
5-306	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-307	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-308	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-309	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-310	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-2,5\text{-dioxo-1-Piz})$	2-F	H	H	
5-311	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-1\text{-Pyrd}$	2-F	H	H	30
5-312	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-1\text{-Pyrd}$	2-F	H	H	
5-313	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-314	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-315	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-316	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-317	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	40
5-318	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-319	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-320	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-321	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	

5-322	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-323	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-324	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-325	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-326	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-327	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	10
5-328	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-329	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-330	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-331	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-332	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-333	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	20
5-334	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-335	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-336	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-337	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-338	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-339	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	30
5-340	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-341	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-342	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-343	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-344	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-345	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	40
5-346	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-347	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-348	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-349	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	

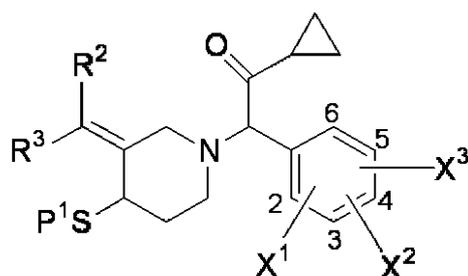
5-350	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-351	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-352	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-353	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-354	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-355	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
5-356	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-357	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-358	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-359	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-360	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-361	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	20
5-362	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-363	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-364	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-365	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-366	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-367	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	30
5-368	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-369	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-370	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-371	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-372	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-373	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	40
5-374	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-375	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-376	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-377	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	

5-378	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-379	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-380	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-381	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-382	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-383	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
5-384	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
5-385	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-386	Ac	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{H}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-387	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-388	Ac	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	
5-389	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	20
5-390	Ac	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyrd})$	2-F	H	H	

(表6)

【0061】

【化7】



【0062】

化合物 番号	P ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	X ³
6-1	H	H	$\text{CH}_2-1\text{-Pip}$		2-F	H H
6-2	Ac	H	$\text{CH}_2-1\text{-Pip}$		2-F	H H
6-3	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$		2-F	H H

6-4	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-5	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-6	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-7	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-8	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-9	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
6-10	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-11	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-12	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-13	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-14	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-15	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	20
6-16	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-17	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-18	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-19	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-20	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-21	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	30
6-22	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-23	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-24	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-25	H	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-26	Ac	H	$\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-27	H	H	$\text{CH}_2\text{-Mor}$	2-F	H	H	40
6-28	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-Mor}$	2-F	H	H	
6-29	H	H	$\text{CH}_2\text{-Thim}$	2-F	H	H	
6-30	Ac	H	$\text{CH}_2\text{-Thim}$	2-F	H	H	
6-31	H	H	$\text{CH}_2\text{-1-Piz}$	2-F	H	H	

6-32	Ac	H	CH_2 -1-Piz	2-F	H	H	
6-33	H	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	H	H	
6-34	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	H	H	
6-35	H	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-36	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-37	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-38	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	
6-39	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-40	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-41	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Piz)	2-F	H	H	
6-42	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-1-Piz)	2-F	H	H	
6-43	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-44	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	
6-45	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-46	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-47	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Piz)	2-F	H	H	
6-48	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Piz)	2-F	H	H	
6-49	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-50	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	
6-51	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-52	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-53	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Piz)	2-F	H	H	
6-54	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Piz)	2-F	H	H	
6-55	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	40
6-56	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Piz)	2-F	H	H	
6-57	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-58	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Piz)	2-F	H	H	
6-59	H	H	CH_2 -(2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	

6-60	Ac	H	CH_2 -(2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-61	H	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-62	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-63	H	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-64	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-65	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-66	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-67	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-68	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-69	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-70	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-71	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-72	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-73	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-74	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-75	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-76	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-77	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-78	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-79	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-80	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-81	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-82	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-83	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
6-84	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-85	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-86	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-87	H	H	CH_2 -(3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	

6-88	Ac	H	CH_2 -(3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-89	H	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-90	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-91	H	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-92	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-93	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-94	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-95	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-96	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-97	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-98	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-99	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-100	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-101	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-102	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-103	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-104	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-105	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-106	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-107	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-108	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-109	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-110	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-111	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
6-112	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-113	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-114	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-115	H	H	CH_2 -(2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	

6-116	Ac	H	CH_2 -(2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-117	H	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-118	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-119	H	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-120	Ac	H	CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-121	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-122	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-123	H	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-124	Ac	H	CH_2 -(4-CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-125	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-126	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-127	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-128	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-129	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-130	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-131	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-132	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-133	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-134	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-135	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-136	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-137	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-138	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-139	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
5-140	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-141	H	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-142	Ac	H	CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-143	H	H	CH_2 -1-Pyrd	2-F	H	H	

6-144	Ac	H	CH_2 -1-Pyrd	2-F	H	H	
6-145	H	H	CH_2 -(2-CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-146	Ac	H	CH_2 -(2-CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-147	H	H	CH_2 -(2-CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-148	Ac	H	CH_2 -(2-CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-149	H	H	CH_2 -(2-CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	10
6-150	Ac	H	CH_2 -(2-CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-151	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-152	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-153	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-154	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-155	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	20
6-156	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-157	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-158	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-159	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-160	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-161	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	30
6-162	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-163	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-164	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-165	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-166	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-167	H	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	40
6-168	Ac	H	CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-169	H	H	CH_2 CH ₂ -1-Pip	2-F	H	H	
6-170	Ac	H	CH_2 CH ₂ -1-Pip	2-F	H	H	
6-171	H	H	CH_2 CH ₂ -(4-CO ₂ H-1-Pip)	2-F	H	H	

6-172	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-173	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-174	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-175	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-176	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-177	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
6-178	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-179	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-180	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-181	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-182	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-183	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	20
6-184	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-185	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-186	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-187	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-188	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-189	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	30
6-190	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-191	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-192	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-193	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-194	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-195	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Mor}$	2-F	H	H	40
6-196	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Mor}$	2-F	H	H	
6-197	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Thim}$	2-F	H	H	
6-198	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Thim}$	2-F	H	H	
6-199	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Piz}$	2-F	H	H	

6-200	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-1-Piz}$	2-F	H	H	
6-201	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Ac-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-202	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Ac-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-203	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Ac-1-Piz)}$	2-F	4-F	H	
6-204	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Ac-1-Piz)}$	2-F	4-F	H	
6-205	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	10
6-206	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-207	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-208	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-209	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-210	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-211	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	20
6-212	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-213	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-214	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-215	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-216	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-217	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	30
6-218	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-219	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-220	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-221	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-222	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-223	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	40
6-224	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-225	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-226	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et-1-Piz)}$	2-F	H	H	
6-227	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(2-oxo-1-Piz)}$	2-F	H	H	

6-228	Ac	H	CH_2CH_2	(2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-229	H	H	CH_2CH_2	(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-230	Ac	H	CH_2CH_2	(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-231	H	H	CH_2CH_2	(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-232	Ac	H	CH_2CH_2	(4-Ac-2-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-233	H	H	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-234	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-235	H	H	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-236	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-237	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-238	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-239	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-240	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-241	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-242	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-243	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-244	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-245	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-246	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-247	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-248	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-249	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-250	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-251	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
6-252	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-253	H	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-254	Ac	H	CH_2CH_2	(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-255	H	H	CH_2CH_2	(3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	

6-256	Ac	H	CH_2CH_2 -(3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-257	H	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-258	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-259	H	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-260	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-3-oxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-261	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-262	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-263	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-264	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-265	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-266	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-267	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-268	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-269	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-270	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-271	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-272	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-273	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-274	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-275	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-276	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-277	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-278	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-279	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
6-280	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-281	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-282	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-3-oxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-283	H	H	CH_2CH_2 -(2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	

6-284	Ac	H	CH_2CH_2 -(2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-285	H	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-286	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-287	H	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-288	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-Ac-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	4-F	H	
6-289	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	10
6-290	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-291	H	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-292	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-293	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-294	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-295	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	20
6-296	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-297	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-298	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-299	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-300	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-301	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	30
6-302	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-303	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-304	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-305	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-306	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-307	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	40
6-308	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-309	H	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-310	Ac	H	CH_2CH_2 -(4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-2,5-dioxo-1-Piz)	2-F	H	H	
6-311	H	H	CH_2CH_2 -1-Pyrd	2-F	H	H	

6-312	Ac	H	CH_2CH_2 -1-Pyrd	2-F	H	H	
6-313	H	H	CH_2CH_2 -(2-CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-314	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-315	H	H	CH_2CH_2 -(2-CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-316	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-317	H	H	CH_2CH_2 -(2-CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	10
6-318	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-319	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-320	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-321	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-322	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-323	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	20
6-324	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-325	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-326	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-327	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-328	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-329	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	30
6-330	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-331	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-332	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-333	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-334	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-335	H	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	40
6-336	Ac	H	CH_2CH_2 -(2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et-1-Pyrd)	2-F	H	H	
6-337	H	H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pip)	2-F	H	H	
6-338	Ac	H	CH_2 -(3-CO ₂ H-1-Pip)	2-F	H	H	
6-339	H	H	CH_2 -(3-CO ₂ Me-1-Pip)	2-F	H	H	

6-340	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-341	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-342	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-343	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-344	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-345	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
6-346	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-347	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-348	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-349	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-350	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-351	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	20
6-352	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-353	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-354	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-355	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-356	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-357	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	30
6-358	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-359	H	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-360	Ac	H	$\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-361	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-362	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-363	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	40
6-364	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-365	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-366	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-367	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	

6-368	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-369	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-370	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-371	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-372	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-373	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	10
6-374	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-375	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-376	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-377	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-378	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-379	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	20
6-380	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-381	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-382	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-383	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-384	Ac	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1\text{-Pip})$	2-F	H	H	
6-385	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{H}-1\text{-Pyr})$	2-F	H	H	30
6-386	Ac	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{H}-1\text{-Pyr})$	2-F	H	H	
6-387	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyr})$	2-F	H	H	
6-388	Ac	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Me}-1\text{-Pyr})$	2-F	H	H	
6-389	H	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyr})$	2-F	H	H	
6-390	Ac	H	$\text{CH}_2-(4\text{-OH}-2\text{-CO}_2\text{Et}-1\text{-Pyr})$	2-F	H	H	

40

また、表 1 ~ 6 において、例示化合物番号 1 - 1 ~ 1 - 1084、2 - 1 ~ 2 - 1084、3 - 1 ~ 3 - 79、4 - 1 ~ 4 - 79、5 - 1 ~ 5 - 390 及び 6 - 1 ~ 6 - 390 の化合物のシクロプロピル基をメトキシ基で置き換えた化合物の例示化合物番号を、それぞれ 7 - 1 ~ 7 - 1084、8 - 1 ~ 8 - 1084、9 - 1 ~ 9 - 79、10 - 1 ~ 10 - 79、11 - 1 ~ 11 - 390 及び 12 - 1 ~ 12 - 390 とする。例えば、表 7 の例示化合物番号 5 - 103 の化合物のシクロプロピル基をメトキシ基で置き換えた化合物は、例示化合物番号 11 - 103 の化合物である。

【 0063 】

上記化合物の内、好適な化合物は例示化合物番号 1 - 1、1 - 2、1 - 5、1 - 6、1 - 9、1 - 10、1 - 13、1 - 14、1 - 17、1 - 18、1 - 21、1 - 22、1 -

50

25、1-26、1-29、1-30、1-33、1-34、1-37、1-38、1-41、1-42、1-45、1-46、1-49、1-50、1-53、1-54、1-57、1-58、1-61、1-62、1-87、1-88、1-115、1-116、1-121、1-122、1-127、1-128、1-133、1-134、1-139、1-140、1-187、1-188、1-207、1-208、1-209、1-210、1-211、1-212、1-337、1-338、1-351、1-352、1-353、1-354、1-355、1-356、1-443、1-444、1-445、1-446、1-447、1-448、1-485、1-486、1-487、1-488、1-489、1-490、1-491、1-492、1-493、1-494、1-495、1-496、1-497、1-498、1-499、1-500、1-501、1-502、1-503、1-504、1-537、1-538、1-549、1-550、1-585、1-586、1-587、1-588、1-589、1-590、1-591、1-592、1-593、1-594、1-595、1-596、1-597、1-598、1-613、1-614、1-619、1-620、1-637、1-638、1-651、1-652、1-653、1-654、1-655、1-656、1-663、1-664、1-665、1-666、1-667、1-668、1-743、1-744、1-745、1-746、1-747、1-748、1-749、1-750、1-751、1-752、1-753、1-754、1-761、1-762、1-763、1-764、1-765、1-766、1-767、1-768、1-789、1-790、1-813、1-814、1-815、1-816、1-817、1-818、1-819、1-820、1-841、1-842、1-865、1-866、1-879、1-880、1-881、1-882、1-883、1-884、1-885、1-886、1-887、1-888、1-889、1-890、1-965、1-966、1-967、1-968、1-969、1-970、1-971、1-972、1-973、1-974、1-975、1-976、1-977、1-978、1-979、1-980、1-981、1-982、1-983、1-984、1-985、1-986、1-987、1-988、1-989、1-990、1-1005、1-1006、1-1011、1-1012、1-1017、1-1018、1-1023、1-1024、1-1045、1-1046、1-1047、1-1048、1-1049、1-1050、2-1、2-2、2-5、2-6、2-9、2-10、2-13、2-14、2-17、2-18、2-21、2-22、2-25、2-26、2-29、2-30、2-33、2-34、2-37、2-38、2-41、2-42、2-45、2-46、2-49、2-50、2-53、2-54、2-57、2-58、2-61、2-62、2-87、2-88、2-115、2-116、2-121、2-122、2-127、2-128、2-133、2-134、2-139、2-140、2-187、2-188、2-207、2-208、2-209、2-210、2-211、2-212、2-337、2-338、2-351、2-352、2-353、2-354、2-355、2-356、2-443、2-444、2-445、2-446、2-447、2-448、2-485、2-486、2-487、2-488、2-489、2-490、2-491、2-492、2-493、2-494、2-495、2-496、2-497、2-498、2-499、2-500、2-501、2-502、2-503、2-504、2-537、2-538、2-549、2-550、2-585、2-586、2-587、2-588、2-589、2-590、2-591、2-592、2-593、2-594、2-595、2-596、2-597、2-598、2-613、2-614、2-619、2-620、2-637、2-638、2-651、2-652、2-653、2-654、2-655、2-656、2-663、2-664、2-665、2-666、2-667、2-668、2-743、2-744、2-745、2-746、2-747、2-748、2-749、2-750、2-751、2-752、2-753、2-754、2-761、2-762、2-763、2-764、2-765、2-766、2-767、2-768、2-789、2-790、2-813、2-8

1 4、2 - 8 1 5、2 - 8 1 6、2 - 8 1 7、2 - 8 1 8、2 - 8 1 9、2 - 8 2 0、2
 - 8 4 1、2 - 8 4 2、2 - 8 6 5、2 - 8 6 6、2 - 8 7 9、2 - 8 8 0、2 - 8 8 1
 、2 - 8 8 2、2 - 8 8 3、2 - 8 8 4、2 - 8 8 5、2 - 8 8 6、2 - 8 8 7、2 - 8
 8 8、2 - 8 8 9、2 - 8 9 0、2 - 9 6 5、2 - 9 6 6、2 - 9 6 7、2 - 9 6 8、2
 - 9 6 9、2 - 9 7 0、2 - 9 7 1、2 - 9 7 2、2 - 9 7 3、2 - 9 7 4、2 - 9 7 5
 、2 - 9 7 6、2 - 9 7 7、2 - 9 7 8、2 - 9 7 9、2 - 9 8 0、2 - 9 8 1、2 - 9
 8 2、2 - 9 8 3、2 - 9 8 4、2 - 9 8 5、2 - 9 8 6、2 - 9 8 7、2 - 9 8 8、2
 - 9 8 9、2 - 9 9 0、2 - 1 0 0 5、2 - 1 0 0 6、2 - 1 0 1 1、2 - 1 0 1 2、2
 - 1 0 1 7、2 - 1 0 1 8、2 - 1 0 2 3、2 - 1 0 2 4、2 - 1 0 4 5、2 - 1 0 4 6
 、2 - 1 0 4 7、2 - 1 0 4 8、2 - 1 0 4 9、2 - 1 0 5 0、3 - 1、3 - 2、3 - 5 10
 、3 - 6、3 - 1 3、3 - 1 4、3 - 1 5、3 - 1 6、3 - 1 7、3 - 1 8、3 - 2 7、
 3 - 2 8、3 - 2 9、3 - 3 0、3 - 3 1、3 - 3 2、3 - 3 3、3 - 3 4、3 - 3 5、
 3 - 3 6、3 - 3 7、3 - 3 8、3 - 3 9、3 - 4 6、3 - 4 7、3 - 5 0、3 - 5 1、
 3 - 5 2、3 - 5 3、3 - 5 4、3 - 5 5、3 - 5 6、3 - 5 7、3 - 5 8、3 - 5 9、
 3 - 6 0、3 - 6 1、3 - 6 2、3 - 6 3、3 - 6 4、3 - 6 5、3 - 6 6、3 - 6 7、
 3 - 6 8、3 - 6 9、3 - 7 0、3 - 7 1、3 - 7 2、3 - 7 3、3 - 7 4、3 - 7 5、
 3 - 7 6、3 - 7 7、3 - 7 8、3 - 7 9、4 - 1、4 - 2、4 - 5、4 - 6、4 - 1 3
 、4 - 1 4、4 - 1 5、4 - 1 6、4 - 1 7、4 - 1 8、4 - 2 7、4 - 2 8、4 - 2 9
 、4 - 3 0、4 - 3 1、4 - 3 2、4 - 3 3、4 - 3 4、4 - 3 5、4 - 3 6、4 - 3 7
 、4 - 3 8、4 - 3 9、4 - 4 6、4 - 4 7、4 - 5 0、4 - 5 1、4 - 5 2、4 - 5 3 20
 、4 - 5 4、4 - 5 5、4 - 5 6、4 - 5 7、4 - 5 8、4 - 5 9、4 - 6 0、4 - 6 1
 、4 - 6 2、4 - 6 3、4 - 6 4、4 - 6 5、4 - 6 6、4 - 6 7、4 - 6 8、4 - 6 9
 、4 - 7 0、4 - 7 1、4 - 7 2、4 - 7 3、4 - 7 4、4 - 7 5、4 - 7 6、4 - 7 7
 、4 - 7 8、4 - 7 9、5 - 1、5 - 2、5 - 3、5 - 4、5 - 5、5 - 6、5 - 7、5
 - 8、5 - 9、5 - 1 0、5 - 1 1、5 - 1 2、5 - 1 3、5 - 1 4、5 - 2 7、5 - 2
 8、5 - 2 9、5 - 3 0、5 - 3 1、5 - 3 2、5 - 3 3、5 - 3 4、5 - 4 1、5 - 4
 2、5 - 4 3、5 - 4 4、5 - 4 5、5 - 4 6、5 - 5 9、5 - 6 0、5 - 6 1、5 - 6
 2、5 - 6 9、5 - 7 0、5 - 7 1、5 - 7 2、5 - 7 3、5 - 7 4、5 - 7 5、5 - 7
 6、5 - 7 7、5 - 7 8、5 - 7 9、5 - 8 0、5 - 8 1、5 - 8 2、5 - 8 5、5 - 8
 6、5 - 8 7、5 - 8 8、5 - 8 9、5 - 9 0、5 - 9 3、5 - 9 4、5 - 9 5、5 - 9 30
 6、5 - 9 7、5 - 9 8、5 - 9 9、5 - 1 0 0、5 - 1 0 1、5 - 1 0 2、5 - 1 0 3
 、5 - 1 0 4、5 - 1 0 5、5 - 1 0 6、5 - 1 0 7、5 - 1 0 8、5 - 1 1 5、5 - 1
 1 6、5 - 1 1 7、5 - 1 1 8、5 - 1 2 5、5 - 1 2 6、5 - 1 2 7、5 - 1 2 8、5
 - 1 2 9、5 - 1 3 0、5 - 1 3 1、5 - 1 3 2、5 - 1 3 3、5 - 1 3 4、5 - 1 3 5
 、5 - 1 3 6、5 - 1 4 3、5 - 1 4 4、5 - 1 4 5、5 - 1 4 6、5 - 1 4 7、5 - 1
 4 8、5 - 1 4 9、5 - 1 5 0、5 - 1 5 1、5 - 1 5 2、5 - 1 5 3、5 - 1 5 4、5
 - 1 5 5、5 - 1 5 6、5 - 1 7 1、5 - 1 7 2、5 - 1 7 7、5 - 1 7 8、5 - 2 0 9
 、5 - 2 1 0、5 - 2 3 7、5 - 2 3 8、5 - 2 6 5、5 - 2 6 6、5 - 2 9 3、5 - 2
 9 4、5 - 3 1 3、5 - 3 1 4、5 - 3 1 9、5 - 3 2 0、5 - 3 3 7、5 - 3 3 8、5
 - 3 3 9、5 - 3 4 0、5 - 3 4 1、5 - 3 4 2、5 - 3 4 3、5 - 3 4 4、5 - 3 4 5 40
 、5 - 3 4 6、5 - 3 4 7、5 - 3 4 8、5 - 3 6 1、5 - 3 6 2、5 - 3 6 7、5 - 3
 6 8、5 - 3 8 5、5 - 3 8 6、5 - 3 8 7、5 - 3 8 8、6 - 1、6 - 2、6 - 3、6
 - 4、6 - 5、6 - 6、6 - 7、6 - 8、6 - 9、6 - 1 0、6 - 1 1、6 - 1 2、6 -
 1 3、6 - 1 4、6 - 2 7、6 - 2 8、6 - 2 9、6 - 3 0、6 - 3 1、6 - 3 2、6 -
 3 3、6 - 3 4、6 - 4 1、6 - 4 2、6 - 4 3、6 - 4 4、6 - 4 5、6 - 4 6、6 -
 5 9、6 - 6 0、6 - 6 1、6 - 6 2、6 - 6 9、6 - 7 0、6 - 7 1、6 - 7 2、6 -
 7 3、6 - 7 4、6 - 7 5、6 - 7 6、6 - 7 7、6 - 7 8、6 - 7 9、6 - 8 0、6 -
 8 1、6 - 8 2、6 - 8 5、6 - 8 6、6 - 8 7、6 - 8 8、6 - 8 9、6 - 9 0、6 -
 9 3、6 - 9 4、6 - 9 5、6 - 9 6、6 - 9 7、6 - 9 8、6 - 9 9、6 - 1 0 0、6
 - 1 0 1、6 - 1 0 2、6 - 1 0 3、6 - 1 0 4、6 - 1 0 5、6 - 1 0 6、6 - 1 0 7 50

、 6 - 108、 6 - 115、 6 - 116、 6 - 117、 6 - 118、 6 - 125、 6 - 126、 6 - 127、 6 - 128、 6 - 129、 6 - 130、 6 - 131、 6 - 132、 6 - 133、 6 - 134、 6 - 135、 6 - 136、 6 - 143、 6 - 144、 6 - 145、 6 - 146、 6 - 147、 6 - 148、 6 - 149、 6 - 150、 6 - 151、 6 - 152、 6 - 153、 6 - 154、 6 - 155、 6 - 156、 6 - 171、 6 - 172、 6 - 177、 6 - 178、 6 - 209、 6 - 210、 6 - 237、 6 - 238、 6 - 265、 6 - 266、 6 - 293、 6 - 294、 6 - 313、 6 - 314、 6 - 319、 6 - 320、 6 - 337、 6 - 338、 6 - 339、 6 - 340、 6 - 341、 6 - 342、 6 - 343、 6 - 344、 6 - 345、 6 - 346、 6 - 347、 6 - 348、 6 - 361、 6 - 362、 6 - 367、 6 - 368、 6 - 385、 6 - 386、 6 - 387又は6 - 388番の化合物であり、

10

更に好適な化合物は例示化合物番号 1 - 1、 1 - 2、 1 - 5、 1 - 6、 1 - 17、 1 - 18、 1 - 21、 1 - 22、 1 - 25、 1 - 26、 1 - 53、 1 - 54、 1 - 207、 1 - 208、 1 - 351、 1 - 352、 1 - 443、 1 - 444、 1 - 485、 1 - 486、 1 - 487、 1 - 488、 1 - 489、 1 - 490、 1 - 491、 1 - 492、 1 - 493、 1 - 494、 1 - 587、 1 - 588、 1 - 589、 1 - 590、 1 - 591、 1 - 592、 1 - 651、 1 - 652、 1 - 743、 1 - 744、 1 - 763、 1 - 764、 1 - 815、 1 - 816、 1 - 967、 1 - 968、 1 - 973、 1 - 974、 1 - 975、 1 - 976、 1 - 977、 1 - 978、 2 - 1、 2 - 2、 2 - 5、 2 - 6、 2 - 7、 2 - 18、 2 - 21、 2 - 22、 2 - 25、 2 - 26、 2 - 53、 2 - 54、 2 - 207、 2 - 208、 2 - 351、 2 - 352、 2 - 443、 2 - 444、 2 - 485、 2 - 486、 2 - 487、 2 - 488、 2 - 489、 2 - 490、 2 - 491、 2 - 492、 2 - 493、 2 - 494、 2 - 587、 2 - 588、 2 - 589、 2 - 590、 2 - 591、 2 - 592、 2 - 651、 2 - 652、 2 - 743、 2 - 744、 2 - 763、 2 - 764、 2 - 815、 2 - 816、 2 - 967、 2 - 968、 2 - 973、 2 - 974、 2 - 975、 2 - 976、 2 - 977、 2 - 978、 3 - 1、 3 - 2、 3 - 13、 3 - 14、 3 - 15、 3 - 16、 3 - 17、 3 - 18、 3 - 27、 3 - 28、 3 - 29、 3 - 30、 3 - 31、 3 - 32、 3 - 50、 3 - 51、 3 - 54、 3 - 55、 3 - 62、 3 - 63、 3 - 66、 3 - 67、 4 - 1、 4 - 2、 4 - 13、 4 - 14、 4 - 15、 4 - 16、 4 - 17、 4 - 18、 4 - 27、 4 - 28、 4 - 29、 4 - 30、 4 - 31、 4 - 32、 4 - 50、 4 - 51、 4 - 54、 4 - 55、 4 - 62、 4 - 63、 4 - 66、 4 - 67、 5 - 3、 5 - 4、 5 - 5、 5 - 6、 5 - 7、 5 - 8、 5 - 9、 5 - 10、 5 - 11、 5 - 12、 5 - 13、 5 - 14、 5 - 27、 5 - 28、 5 - 29、 5 - 30、 5 - 33、 5 - 34、 5 - 69、 5 - 70、 5 - 71、 5 - 72、 5 - 73、 5 - 74、 5 - 75、 5 - 76、 5 - 77、 5 - 78、 5 - 79、 5 - 80、 5 - 81、 5 - 82、 5 - 85、 5 - 86、 5 - 87、 5 - 88、 5 - 89、 5 - 90、 5 - 93、 5 - 94、 5 - 95、 5 - 96、 5 - 97、 5 - 98、 5 - 99、 5 - 100、 5 - 101、 5 - 102、 5 - 103、 5 - 104、 5 - 105、 5 - 106、 5 - 107、 5 - 108、 5 - 145、 5 - 146、 5 - 147、 5 - 148、 5 - 149、 5 - 150、 5 - 151、 5 - 152、 5 - 153、 5 - 154、 5 - 155、 5 - 156、 5 - 337、 5 - 338、 5 - 339、 5 - 340、 5 - 341、 5 - 342、 5 - 343、 5 - 344、 5 - 345、 5 - 346、 5 - 347、 5 - 348、 5 - 387、 5 - 388、 6 - 3、 6 - 4、 6 - 5、 6 - 6、 6 - 7、 6 - 8、 6 - 9、 6 - 10、 6 - 11、 6 - 12、 6 - 13、 6 - 14、 6 - 27、 6 - 28、 6 - 29、 6 - 30、 6 - 33、 6 - 34、 6 - 69、 6 - 70、 6 - 71、 6 - 72、 6 - 73、 6 - 74、 6 - 75、 6 - 76、 6 - 77、 6 - 78、 6 - 79、 6 - 80、 6 - 81、 6 - 82、 6 - 85、 6 - 86、 6 - 87、 6 - 88、 6 - 89、 6 - 90、 6 - 93、 6 - 94、 6 - 95、 6 - 96、 6 - 97、 6 - 98、 6 - 99、 6 - 100、 6 - 101、 6 - 102、 6 - 103、 6 - 104、 6 - 105、 6 - 106、 6 - 107、 6 - 108、 6 - 145、 6 - 146、 6 - 147、 6 - 148、 6 - 149、 6 - 150、 6 - 151、 6 - 152、 6 - 153、 6 - 154

20

30

40

50

、 6 - 1 5 5、 6 - 1 5 6、 6 - 3 3 7、 6 - 3 3 8、 6 - 3 3 9、 6 - 3 4 0、 6 - 3 4 1、 6 - 3 4 2、 6 - 3 4 3、 6 - 3 4 4、 6 - 3 4 5、 6 - 3 4 6、 6 - 3 4 7、 6 - 3 4 8、 6 - 3 8 7 又は 6 - 3 8 8 番の化合物であり、

更により好適な化合物は例示化合物番号 1 - 1 7、 1 - 1 8、 1 - 5 3、 1 - 5 4、 1 - 4 8 7、 1 - 4 8 8、 1 - 4 8 9、 1 - 4 9 0、 1 - 4 9 1、 1 - 4 9 2、 1 - 5 8 7、 1 - 5 8 8、 1 - 5 8 9、 1 - 5 9 0、 1 - 5 9 1、 1 - 5 9 2、 1 - 9 7 3、 1 - 9 7 4、 2 - 1 7、 2 - 1 8、 2 - 5 3、 2 - 5 4、 2 - 4 8 7、 2 - 4 8 8、 2 - 4 8 9、 2 - 4 9 0、 2 - 4 9 1、 2 - 4 9 2、 2 - 5 8 7、 2 - 5 8 8、 2 - 5 8 9、 2 - 5 9 0、 2 - 5 9 1、 2 - 5 9 2、 2 - 9 7 3、 2 - 9 7 4、 3 - 1、 3 - 2、 3 - 1 3、 3 - 1 4、 3 - 3 1、 3 - 3 2、 3 - 5 0、 3 - 5 1、 3 - 5 4、 3 - 5 5、 3 - 6 2、 3 - 6 3、 3 - 6 6、 3 - 6 7、 4 - 1、 4 - 2、 4 - 1 3、 4 - 1 4、 4 - 3 1、 4 - 3 2、 4 - 5 0、 4 - 5 1、 4 - 5 4、 4 - 5 5、 4 - 6 2、 4 - 6 3、 4 - 6 6、 4 - 6 7、 5 - 3、 5 - 4、 5 - 5、 5 - 6、 5 - 7、 5 - 8、 5 - 7 5、 5 - 7 6、 5 - 7 7、 5 - 7 8、 5 - 7 9、 5 - 8 0、 5 - 8 1、 5 - 8 2、 5 - 8 9、 5 - 9 0、 5 - 9 3、 5 - 9 4、 5 - 9 5、 5 - 9 6、 5 - 9 7、 5 - 9 8、 5 - 9 9、 5 - 1 0 0、 5 - 1 0 1、 5 - 1 0 2、 5 - 1 0 3、 5 - 1 0 4、 5 - 1 0 5、 5 - 1 0 6、 5 - 1 0 7、 5 - 1 0 8、 5 - 1 4 5、 5 - 1 4 6、 5 - 1 4 7、 5 - 1 4 8、 5 - 1 4 9、 5 - 1 5 0、 5 - 1 5 1、 5 - 1 5 2、 5 - 1 5 3、 5 - 1 5 4、 5 - 1 5 5、 5 - 1 5 6、 5 - 3 3 7、 5 - 3 3 8、 5 - 3 3 9、 5 - 3 4 0、 5 - 3 4 1、 5 - 3 4 2、 5 - 3 8 7、 5 - 3 8 8、 6 - 3、 6 - 4、 6 - 5、 6 - 6、 6 - 7、 6 - 8、 6 - 7 5、 6 - 7 6、 6 - 7 7、 6 - 7 8、 6 - 7 9、 6 - 8 0、 6 - 8 1、 6 - 8 2、 6 - 8 9、 6 - 9 0、 6 - 9 3、 6 - 9 4、 6 - 9 5、 6 - 9 6、 6 - 9 7、 6 - 9 8、 6 - 9 9、 6 - 1 0 0、 6 - 1 0 1、 6 - 1 0 2、 6 - 1 0 3、 6 - 1 0 4、 6 - 1 0 5、 6 - 1 0 6、 6 - 1 0 7、 6 - 1 0 8、 6 - 1 4 5、 6 - 1 4 6、 6 - 1 4 7、 6 - 1 4 8、 6 - 1 4 9、 6 - 1 5 0、 6 - 1 5 1、 6 - 1 5 2、 6 - 1 5 3、 6 - 1 5 4、 6 - 1 5 5、 6 - 1 5 6、 6 - 3 3 7、 6 - 3 3 8、 6 - 3 3 9、 6 - 3 4 0、 6 - 3 4 1、 6 - 3 4 2、 6 - 3 8 7 又は 6 - 3 8 8 番の化合物であり、

特に好適な化合物は、

例示化合物番号 1 - 1 7 番の化合物： (E) - 3 - [2 - (4 - カルボキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 1 - 5 3 番の化合物： (E) - 3 - { 2 - [4 - (カルボキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 1 - 4 8 7 番の化合物： (E) - 3 - [2 - (4 - カルボキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 1 - 5 8 7 番の化合物： (E) - 3 - [2 - (4 - カルボキシ - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 1 - 9 7 3 番の化合物： (E) - 3 - { [2 - (4 - カルボキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 1 番の化合物： (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 1 3 番の化合物： (E) - 3 - (2 - カルボキシエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 3 1 番の化合物： (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 50 番の化合物: (E) - 3 - { 2 - [N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 54 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 62 番の化合物: (E) - 3 - (2 - { N - [3 - (カルボキシ) プロピル] - N - メチルアミノ } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 3 - 66 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { N - [3 - (エトキシカルボニル) プロピル] - N - メチルアミノ } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 3 番の化合物: (E) - 3 - { 2 - [4 - (カルボキシピペリジン) - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 7 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 75 番の化合物: (E) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 79 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 81 番の化合物: (E) - 3 - (2 - { 4 - [3 - (カルボキシプロピル)] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 97 番の化合物: (E) - 3 - { 2 - [4 - (カルボキシメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 101 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 103 番の化合物: (E) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 105 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 107 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 147 番の化合物: (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

10

20

30

40

50

例示化合物番号 5 - 1 5 1 番の化合物：(E) - 3 - { 2 - [(2 S) - (カルボキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 1 5 3 番の化合物：(E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [(2 S) - (メトキシカルボニルメチル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 3 3 7 番の化合物：(E) - 3 - { 2 - [3 - (カルボキシピペリジン) - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン、

例示化合物番号 5 - 3 8 7 番の化合物：(E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン、

これらの S - アセチル体 (化合物番号 : 1 - 1 8 、 1 - 5 4 、 1 - 4 8 8 、 1 - 5 8 8 、 1 - 9 7 4 、 3 - 2 、 3 - 1 4 、 3 - 3 2 、 3 - 5 1 、 3 - 5 5 、 3 - 6 3 、 3 - 6 7 、 5 - 4 、 5 - 8 、 5 - 7 6 、 5 - 8 0 、 5 - 8 2 、 5 - 9 8 、 5 - 1 0 2 、 5 - 1 0 4 、 5 - 1 0 6 、 5 - 1 0 8 、 5 - 1 4 8 、 5 - 1 5 2 、 5 - 1 5 4 、 5 - 3 3 8 又は 5 - 3 8 8 番) 、 又は、これらの幾何異性体 ((Z) 体。化合物番号 : 2 - 1 7 、 2 - 1 8 、 2 - 5 3 、 2 - 5 4 、 2 - 4 8 7 、 2 - 4 8 8 、 2 - 5 8 7 、 2 - 5 8 8 、 2 - 9 7 3 、 2 - 9 7 4 、 4 - 1 、 4 - 2 、 4 - 1 3 、 4 - 1 4 、 4 - 3 1 、 4 - 3 2 、 4 - 5 0 、 4 - 5 1 、 4 - 5 4 、 4 - 5 5 、 4 - 6 2 、 4 - 6 3 、 4 - 6 6 、 4 - 6 7 、 6 - 3 、 6 - 4 、 6 - 7 、 6 - 8 、 6 - 7 5 、 6 - 7 6 、 6 - 7 9 、 6 - 8 0 、 6 - 8 1 、 6 - 8 2 、 6 - 9 7 、 6 - 9 8 、 6 - 1 0 1 、 6 - 1 0 2 、 6 - 1 0 3 、 6 - 1 0 4 、 6 - 1 0 5 、 6 - 1 0 6 、 6 - 1 0 7 、 6 - 1 0 8 、 6 - 1 4 7 、 6 - 1 4 8 、 6 - 1 5 1 、 6 - 1 5 2 、 6 - 1 5 3 、 6 - 1 5 4 、 6 - 3 3 7 、 6 - 3 3 8 、 6 - 3 8 7 又は 6 - 3 8 8 番) である。

【発明の効果】

【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は、化学的に安定かつ優れた血小板活性化抑制作用及び血栓形成抑制作用を有し、しかもその作用発現が早く、毒性が弱いため、血栓塞栓形成疾患または血小板凝集あるいは血小板放出反応などの血小板の活性化によって誘発される疾患、例えば、経皮的冠動脈インターベンション (P C I) 、血管形成術、血管内膜切除術もしくはステント留置後の再狭窄、急性冠症候群、安定もしくは不安定狭心症、心筋梗塞、心房性細動、脳虚血発作、脳梗塞、アテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、末梢動脈疾患、ヘパリン起因性血小板減少症 (H I T) 、血栓性血小板減少性紫斑病 (T T P) 、抗リン脂質抗体症候群、静脈血栓症、敗血症の発症予防、再発防止あるいは治療薬 (特に治療薬) として有用である。

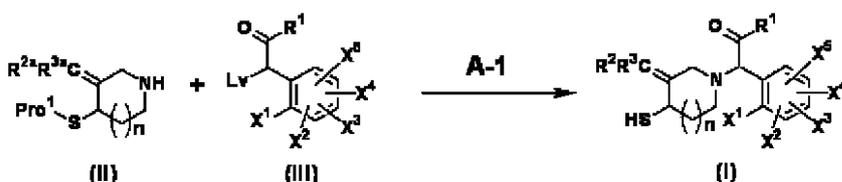
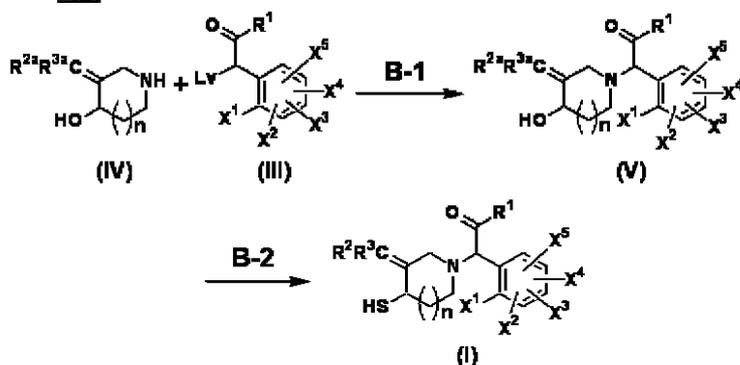
【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 6 5 】

本発明の化合物 (I) は、以下に述べる A 法又は B 法によって得ることができる。

【 0 0 6 6 】

【化 8】

A法**B法**

10

【 0 0 6 7】

20

上記において、 R^1 乃至 R^3 、 X^1 乃至 X^5 は前述と同意義を示し、 R^{2a} 及び R^{3a} は、前述の R^2 若しくは R^3 か、又は、 R^2 若しくは R^3 上にアミノ基又は水酸基が存在する場合、必要に応じてアミノ基又は水酸基の保護基で保護された基を示し、 Pro^1 はスルファニル基の保護基を示し、 Lv は脱離基を示す。

【 0 0 6 8】

Pro^1 おけるスルファニル基の保護基とは、前述の「プロドラッグ」におけるスルファニル基の保護基と同様の基を挙げることができ、好適には、アセチル基である。

【 0 0 6 9】

R^{2a} 及び R^{3a} におけるアミノ基の保護基とは、反応の際に安定してアミノ基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」；前記「シリル基」；前記「アラルキル基」； N, N -ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン又は(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのようなシッフ塩基を形成する「置換されたメチレン基」；ベンゼンスルホニルのようなアリアルスルホニル基、 p -トルエンスルホニル、ペンタメチルベンゼンスルホニル、 p -メトキシベンゼンスルホニル、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホニル又は3-メトキシ-4- t -ブチルベンゼンスルホニルのような低級アルキル、低級アルコキシで置換されたアリアルスルホニル基等の「芳香族スルホニル基」；メタンスルホニル又は t -ブチルスルホニルのようなアルキルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル、トリシリルエタンスルホニル又はベンジルスルホニルのようなハロゲン原子、シリル基、アリアル基で置換されたアルキルスルホニル等の「脂肪族スルホニル基」を挙げる事ができる。

30

40

【 0 0 7 0】

R^{2a} 及び R^{3a} における水酸基の保護基とは、反応の際に安定して水酸基を保護し得るものであれば、特に限定はないが、具体的には、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、例えば、前記「脂肪族アシル基」；「芳香族アシル基」；「カルボニルオキシアルキル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモ

50

イル基；1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」；及び、「シリル基」等である。これらのうち好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」のような薬理学上許容されるエステルを形成する基又は「シリル基」であり、更に好適には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイルのような「C1 - C6アルカノイル基」；又は、t - ブチルジメチルシリル基、t - ブチルジフェニルシリル基のような「シリル基」であり、特に好適には、アセチル基、t - ブチルジメチルシリル基又はt - ブチルジフェニルシリル基である。

【0071】

Lvにおける脱離基とは、求核置換基と反応して置換反応をするような官能基であれば特に限定はないが、そのような基としては、例えば、前記「ハロゲン原子」；メタンスルホニルオキシ又はエタンスルホニルオキシのような「低級アルキルスルホニルオキシ基」；トリフルオロメタンスルホニルオキシのような、「ハロゲン置換低級アルキルスルホニルオキシ基」；ベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基、p - トルエンスルホニルオキシのような低級アルキル置換アリールスルホニルオキシ基、p - クロロベンゼンスルホニルオキシのようなハロゲン置換アリールスルホニルオキシ基、p - ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなニトロ置換アリールスルホニルオキシ基等の「芳香族スルホニルオキシ基」を挙げる事ができる。

10

【0072】

以下A法及びB法の各工程について詳述する。

20

【0073】

(A法)

A法は、後に述べるC法で得られる化合物(II)と公知であるか又は公知の化合物より容易に得られる化合物(III)とを、塩基の存在下求核置換反応により化合物(I)を製造する工程(A-1)である。又、所望に応じてスルファニル基の保護基の脱保護(A-2)、スルファニル基への置換基導入(A-3)、エステルの加水分解反応(A-4)、カルボキシ基のアミド基への変換反応(A-5)、カルボキシ基のエステル基への変換反応(A-6)、アミノ基の保護基の脱保護反応(A-7)、カルボキシ基のヒドロキシアミノ基への変換反応(A-8)、及び、水酸基を含むR^{3a}をR³基に変換する反応(A-9)を行うこともできる。A-2乃至A-9工程はA-1工程の前後何れに行っても良く、当業者であれば容易にその順番を適宜選択することが出来る。

30

【0074】

(A-1)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げる事ができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類又はアミド類であり、更に好適にはN,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド、アセトニトリル又はジクロロメタンである。

40

【0075】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウ

50

ムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類又は有機塩基類であり、更に好適には、炭酸カリウム又はトリエチルアミンである。

【0076】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-50 乃至100 で行なわれ、好適には、0 乃至50 である。

【0077】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至48時間で、好適には、1時間乃至24時間である。

【0078】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0079】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0080】

(A-2)

本工程は、スルファニル基の保護基を脱保護する工程であり、当業者周知の方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, T.W.Green et al., John Wiley & Sons, Inc. (1999)記載の方法)に従って容易に行われるが、好適には、酸の存在下脱保護する方法(A-2a)、又は、塩基の存在下脱保護する方法(A-2b)である。

【0081】

(A-2a)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類及びこれらの混合溶媒を挙げることができ、好適には、アルコール類又はハロゲン化炭化水素類とアルコール類との混合溶媒であり、更に好適には、メタノール、エタノール、又はジクロロメタンとメタノール若しくはエタノールとの混合溶媒である。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

使用される酸としては、通常の反応において使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、好適には無機酸であり、更に好適には塩化水素又は塩酸である。

【 0 0 8 3 】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-50乃至100で行なわれ、好適には、0乃至50である。

【 0 0 8 4 】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至48時間で、好適には、1時間乃至24時間である。

【 0 0 8 5 】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【 0 0 8 6 】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【 0 0 8 7 】

(A-2b)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水及びこれらの混合溶媒を挙げることができ、好適には、アルコール類又はアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノール、エタノール、含水メタノール、含水エタノールである。

【 0 0 8 8 】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エ

10

20

30

40

50

ン (DBU) のような有機塩基類を挙げることができ、好適にはアルカリ金属炭酸塩類又はアルカリ金属水酸化物であり、更に好適には炭酸カリウム又は水酸化ナトリウムである。

【0089】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-50 乃至 100 で行なわれ、好適には、-20 乃至 50 である。

【0090】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1分乃至24時間で、好適には、5分乃至5時間である。

【0091】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

10

【0092】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0093】

(A-3)

本工程は塩基などの存在下、スルファニル基に置換基を導入する工程であり、より詳細には導入する試薬が酸クロリド、酸無水物、スルホニルハライド、活性エステル類の場合は塩基の存在下 (A-3a)、カルボン酸類の場合は縮合剤の存在下 (A-3b)、チオール類の場合はヨウ素又は塩基の存在下 (A-3c) 行われる。

20

【0094】

(A-3a)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類又はアミド類であり、更に好適には、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン又はアセトンである。

30

【0095】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザ

40

50

ピシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属水素化物類及び有機塩基類であり、更に好適には水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンである。

【0096】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-30乃至100で行なわれ、好適には、-10乃至50である。

【0097】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至24時間で、好適には、15分乃至10時間である。

10

【0098】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0099】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0100】

(A-3b)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はアミド類であり、更に好適には、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はジクロロメタンである。

20

使用される「縮合剤」としては、

(i) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノ燐酸ジエチルのような燐酸エステル類と下記塩基の組合せ；

(ii) 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC)等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；前記カルボジイミド類とN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシイミド類の組合せ；前記カルボジイミド類、前記N-ヒドロキシイミド類及び下記塩基類の組み合わせ；

40

(iii) 2,2'-ジピリジルジサルファイド、2,2'-ジベンゾチアゾリルジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；

(iv) N,N'-ジスクシンイミジルカ-ボネート、ジエチルピロカーボネート(DEPC)、ジ-2-ピリジルカーボネート、S,S'-ビス(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)ジチオカーボネートのようなカーボネート類；

(v) N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロライドのようなホスフィニッククロライド類；

50

(v i) N, N' - ジスクシンイミジルオキサレート、N, N' - ジフタルイミドオキサレート、N, N' - ビス(5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボキシイミジル)オキサレート、1, 1' - ビス(ベンゾトリアゾリル)オキサレート、1, 1' - ビス(6 - クロロベンゾトリアゾリル)オキサレート、1, 1' - ビス(6 - トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル)オキサレートのようなオキサレート類；

(v i i) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せ；

(v i i i) N - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾリウム - 3' - スルホナートのような N - 低級アルキル - 5 - アリールイソオキサゾリウム - 3' - スルホナート類；

(i x) ジ - 2 - ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；

(x) p - ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；

(x i) 2 - クロル - 1 - メチルピリジニウム ヨーダイドのような 2 - ハロ - 1 - 低級アルキルピリジニウム ハライド類；

(x i i) 1, 1' - オキサリルジイミダゾ - ル、N, N' - カルボニルジイミダゾ - ル(C D I) のようなイミダゾール類；

(x i i i) 3 - エチル - 2 - クロロ - ベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような 3 - 低級アルキル - 2 - ハロゲン - ベンゾチアゾリウム フルオロボレート類；

(x i v) 3 - メチル - ベンゾチアゾール - 2 - セロンのような 3 - 低級アルキル - ベンゾチアゾール - 2 - セロン類；

(x v) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；

(x v i) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；

(x v i i) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；

(x v i i i) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；

(x i x) N, N, N', N' - テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのような N, N, N', N' - テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類；

(x x) 1 - メチル - 2 - クロロピリジニウムクロリド、1 - エチル - 2 - プロモピリジニウムクロリドのようなピリジニウム塩(向山試薬)と下記塩基の組み合わせであり、好適には、カルボジイミド類であり、更に好適には 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドである。

【0101】

使用される塩基としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6 - ジ(t - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができる。

【0102】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 30 乃至 100 で行なわれ、好適には、- 10 乃至 50 である。

【0103】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5 分乃至 24 時間で、好適には、30 分乃至 10 時間である。

【0104】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルの

10

20

30

40

50

ような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0105】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0106】

(A-3c)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

10

【0107】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-30乃至100で行なわれ、好適には、-10乃至50である。

20

【0108】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1分乃至5時間で、好適には、5分乃至1時間である。

【0109】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0110】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

30

【0111】

(A-4)

本工程は、エステル基を加水分解(A-4)することにより行われる。

【0112】

本工程は前述の(A-2)と同様にして行われる。

【0113】

(A-5)

本工程はA-4工程で得られたカルボキシ基を活性エステル化した後、所望のアミノ化合物を反応させることによって行われる。

40

【0114】

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホラ

50

ンのようなスルホキッド類を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類又はアミド類であり、更に好適には、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、又は、ジクロロメタンである。

【0115】

使用される試薬としては、活性エステル形成に使用されるものであれば特に限定は無いが、例えば、クロロ蟻酸イソブチルを挙げることが出来る。

【0116】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6 - ジ(t-ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ - 5 - エン(DBN)、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適にはアルカリ金属炭酸塩類又は有機塩基類であり、更に好適には炭酸カリウム又はトリエチルアミンである。

10

20

【0117】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-30 乃至100 で行なわれ、好適には、-10 乃至50 である。

【0118】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至24時間で、好適には、30分乃至10時間である。

30

【0119】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0120】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0121】

(A - 6)

本工程は、A - 4工程で得たカルボン酸と、アルコールと脱水縮合(A - 6a)するか、A - 4工程を経ずにエステルを用いて酸又は塩基の存在下エステル交換反応を行う(A - 6b)ことにより行われる。

40

【0122】

(A - 6a)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエ - テル、ジイソプロピルエ - テル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエ - テル類；メタノ - ル、エタノ - ル、n - プロパノ - ル、イソプロパノ - ル、n - ブタノ - ル、イソブタノ - ル、t - ブタノ - ル、イソアミルアルコ

50

- ル、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、2 - メトキシエタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；及びアルコール類と上記の混合溶媒を挙げることができる。なお、アルコール類が溶媒として用いられた場合には、試薬としてアルコールを添加する必要は無い。

【0123】

使用される酸としてはとしては、例えば、塩酸、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類を挙げることができ、好適には無機酸であり、更に好適には塩化水素である。

10

【0124】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 30 乃至 100 で行なわれ、好適には、- 10 乃至 50 である。

【0125】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至24時間で、好適には、30分乃至10時間である。

【0126】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

20

【0127】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0128】

本工程は上記の他（A - 3 b）と同様にしても行われる。

【0129】

（A - 6 b）

本反応においては、所望のアルコキシ基に対応するアルコール類が溶媒として用いられる。酸が用いられる場合、使用される酸としてはとしては、例えば、塩酸、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類を挙げることができ、好適には無機酸であり、更に好適には塩化水素である。

30

【0130】

塩基が用いられる場合、使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類を挙げることができ、好適にはアルカリ金属炭酸塩類であり、更に好適には炭酸カリウムである。

40

【0131】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 30 乃至 100 で行なわれ、好適には、- 10 乃至 50 である。

【0132】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至24時間で、好適には、30分乃至10時間である。

【0133】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸

50

マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0134】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0135】

(A-7)

本工程は、前述のA-2と同様に行われる。なお、酸が用いられる場合は特に好適な試薬としてトリフルオロ酢酸又は塩化水素が用いられる。

【0136】

なお、目的化合物が得られた化合物と幾何異性体である化合物である場合には、下記の光異性化反応を行うことにより得ることができる。

【0137】

即ち、使用される溶媒としては、例えば、蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；これらの混合溶媒を挙げることができ、好適には、水、アルコール類、ニトリル類或いはこれらの混合溶媒である。

【0138】

使用される光源は低圧水銀ランプ(20W乃至100W、好適には32W)である。

【0139】

使用される増感剤としては、例えばベンゾフェノン、フルオレノン及びアントラキノン を挙げることができる。

【0140】

又、反応を促進する目的で、ジメチルジスルフィド、ジエチルジスルフィド、ジフェニルジスルフィドのような有機硫黄化合物を加えて本反応を行うこともできる。

【0141】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-20乃至100で行なわれ、好適には、0乃至50である。

【0142】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至8時間で、好適には、10分乃至3時間である。

【0143】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0144】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0145】

(A-8)

本工程は、カルボキシ基をヒドロキシアミノ基に変換する工程であり、当業者周知の方法(例えば、A. Sekar Reddy, M. Suresh Kumar and G. Rabintra Reddy Tetrahedron Letters, 41(2

10

20

30

40

50

000)6285-6288記載の方法)に従って容易に行われる。

【0146】

(A-9)

本工程は、不活性溶媒中、アミン等を用いて光延反応を用いるか、又は、水酸基を脱離基へと変換した後アミン等を用いて置換反応を行なうことにより行なわれ、後述の(c-2e)と同様にして行なわれる。

【0147】

(B法)

B法は、公知であるか、又は、公知の化合物から容易に得られる化合物(III)及び後に述べるC法で得られる化合物(IV)とを、塩基の存在下求核置換反応により化合物(V)を製造し(B-1)、化合物(V)の水酸基を変換して化合物(I)を製造する(B-2)工程である。又、所望に応じてスルファニル基の保護基の脱保護(B-3)、スルファニル基への置換基導入(B-4)、エステル基の加水分解反応(B-5)、カルボキシ基のアミド基への変換反応(B-6)、カルボキシ基のエステル基への変換反応(B-7)、アミノ基の保護基の脱保護反応(B-8)、及び、カルボキシ基のヒドロキシアミノ基への変換反応(B-9)を行うこともできる。B-3乃至B-9工程はB-1工程乃至B-2工程の前後何れに行っても良く、当業者であれば容易にその順番を適宜選択することが出来る。

10

【0148】

(B-1)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類又はアミド類であり、更に好適にはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はジクロロメタンである。

20

30

【0149】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、アルカリ金属炭酸塩類又は有機塩基類であり、更に好適には、炭酸カリウム又はトリエチルアミンである。

40

50

【0150】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-30 乃至100 で行なわれ、好適には、-10 乃至50 である。

【0151】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至48時間で、好適には、30分乃至24時間である。

【0152】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

10

【0153】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0154】

(B-2)

本工程は、不活性溶媒中、光延反応を用いる(B-2a)か、アミドアセタール試薬存在下行う(B-2b)か、水酸基を脱離基へと変換した後 Pro^1-SM (Mはアルカリ金属であり、好適にはカリウムである。)を用いて置換反応を行なう(B-2c)か、又は、水酸基を脱離基へと変換した後 Pro^1-SM を用いてパラジウム触媒及びホスフィン類存在下置換反応を行なう(B-2d)ことにより行われる。

20

【0155】

(B-2a)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフランである。

【0156】

光延反応に使用される試薬としては、通常、光延反応に使用できる試薬であれば、特に限定はないが、好適には、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類又は1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなヘテロシクリルアゾジカルボニル類等のアゾ化合物とトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン類又はトリn-ブチルホスフィンのようなトリ低級アルキルホスフィン類等のホスフィン類の組合せであり、更に好適には、ジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類とトリアリールホスフィン類の組合せであり、最も好適には、ジエチルアゾジカルボキシレート又はジイソプロピルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィンの組合せである。

30

【0157】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-50 乃至100 で行なわれ、好適には、-10 乃至60 である。

40

【0158】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至48時間で、好適には、30分乃至24時間である。

【0159】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0160】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムク

50

ロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0161】

(B-2b)

使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適には芳香族炭化水素類であり、更に好適にはトルエンである。

10

【0162】

使用されるアミドアセタール試薬としては、例えば一般式 $(CH_3)_2NCH(OR')_2$ (式中、R'はC1-C6アルキル基又はC7-C15アラルキル基を表す。)を挙げることができ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタールである。

【0163】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-50乃至150で行なわれ、好適には、-10乃至120である。

【0164】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1分乃至24時間で、好適には、5分乃至5時間である。

20

【0165】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0166】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0167】

(B-2c)

水酸基を脱離基に変換する反応に用いられる溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類であり、更に好適にはジクロロメタンである。

【0168】

用いられる塩基は、例えば、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルペペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザピシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)である。

40

【0169】

使用される試薬は、水酸基と反応して脱離基を形成するものであれば特に限定は無いが、例えば、ハロゲン化剤、スルホニル化剤又はアシル化剤を加えることにより行われる。

50

使用されるハロゲン化剤としては例えば、四臭化炭素、四塩化炭素のような四ハロゲン化炭素を挙げることができ、この場合には、ホスフィン類が試薬として用いられる。そのようなホスフィン類としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC₁ - C₆アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC₆ - C₁₀アリアルホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ - 6 - エチル - 2 - ナフチルホスフィン等の、C₁ - C₄アルキルを置換基として有してもよいトリC₆ - C₁₀アリアルホスフィンを挙げることができ、好適にはトリC₁ - C₆アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン）又はトリC₆ - C₁₀アリアルホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリC₆ - C₁₀アリアルホスフィン（特にトリフェニルホスフィン）である。使用されるスルホニル化剤としては例えばメタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド、トシルクロリドなどのスルホニルハライドを挙げることができ、好適には、メタンスルホニルクロリドである。使用されるアシル化剤としては、例えば塩化アセチル、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸が挙げられる。

10

【0170】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 50 乃至 100 で行なわれ、好適には、- 20 乃至 80 である。

20

【0171】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至24時間で、好適には、1時間乃至10時間である。

【0172】

Pro¹ - SMによる置換反応に使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエ - テル、ジイソプロピルエ - テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエ - テル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類、アミド類、又はスルホキシド類であり、更に好適には、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシドである。

30

【0173】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 50 乃至 100 で行なわれ、好適には、- 20 乃至 80 である。

40

【0174】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至24時間で、好適には、1時間乃至10時間である。

【0175】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0176】

50

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0177】

(B-2d)

水酸基を脱離基に変換する反応は、(B-2c)と同様に行なうことができる。

【0178】

その後の置換反応に使用される溶媒としては、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類及び水と上記溶媒の混合溶媒を挙げることができ、好適には、水とジオキサンの混合溶媒である。

10

【0179】

使用されるパラジウム触媒としては、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム・クロロホルム錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、パイアリルパラジウムクロリド2量体、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムアセテート、ジクロロ(1,5-シクロオクタジエン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウムジクロリド、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、ビス(トリ-0-トリルホスフィン)パラジウムジクロリド等を挙げることができ、好適には、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム・クロロホルム錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムである。

20

【0180】

使用されるホスフィン類としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC₁-C₆アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC₆-C₁₀アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等のC₁-C₄アルキルを置換基として有してもよいトリC₆-C₁₀アリールホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン又は1,6-ビス(ジフェニルホスフィノ)ヘキサン等のビス(ジフェニルホスフィノ)C₁-C₆アルカン、ビス(ジフェニルホスフィノ)アセチレン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン、(R)-(+) - 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、(S)-(-) - 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)エチレン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等を挙げることができ、好適には1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(R)-(+) - 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、又は(S)-(-) - 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'である。

30

40

【0181】

50

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、0 乃至 150 で行なわれ、好適には、50 乃至 120 である。

【0182】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1時間乃至48時間で、好適には、6時間乃至20時間である。

【0183】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0184】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0185】

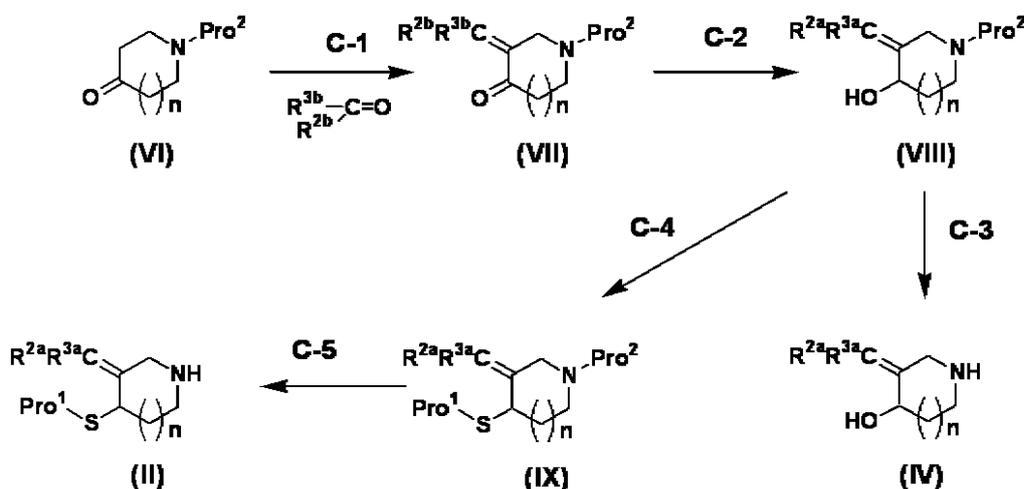
(B-3)乃至(B-9)

本各工程は、各々(A-2)乃至(A-8)と同様に行われる。

【0186】

【化9】

C法



【0187】

上記において、Pro¹、R^{2a}、R^{3a}及びnは前述と同意義を示し、R^{2b}及びR^{3b}は前述のR^{2a}及びR^{3a}と同様の基を示し、Pro²はアミノ基の保護基を示す。

【0188】

Pro²におけるアミノ基の保護基とは、R^{2a}及びR^{3a}におけるものと同様である。

【0189】

以下C法について詳述する。

【0190】

(C-1)

本工程は、公知であるか或いは公知の化合物から容易に得られる化合物(VI)に対して公知であるか或いは公知の化合物から容易に得られる化合物R^{2b}-C(=O)-R^{3b}を反応させて化合物(VII)を得る工程であり、エナミノ化を経由する(C-1a)か、交差アルドール反応(C-1b)により行われる。

【0191】

(C-1a)

使用される塩基としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N-メチル

10

20

30

40

50

モルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適にはピロリジン、ピペリジン若しくはモルホリンである。

【0192】

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適にはベンゼン、トルエン又はエタノールである。

10

【0193】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、0乃至200で行なわれ、好適には、50乃至150である。

20

【0194】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至24時間で、好適には、1時間乃至10時間である。

【0195】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0196】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

30

【0197】

なお、反応中間体である水酸基を有する化合物が残り、反応が終了しない場合には、更に塩基の存在下、脱水反応を行うことにより目的物を得ることができる。

【0198】

即ち、用いられる溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類であり、更に好適にはジクロロメタンである。

40

【0199】

用いられる塩基は、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)である。

50

【0200】

使用される試薬は、水酸基と反応して脱離基を形成するものであれば特に限定は無いが、例えば、ハロゲン化剤、スルホニル化剤又はアシル化剤を加えることにより行われる。使用されるハロゲン化剤としては例えば、四臭化炭素、四塩化炭素のような四ハロゲン化炭素を挙げることができ、この場合には、ホスフィン類が試薬として用いられる。そのようなホスフィン類としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC₁-C₆アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC₆-C₁₀アリアルホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、C₁-C₄アルキルを置換基として有してもよいトリC₆-C₁₀アリアルホスフィンを挙げることができ、好適にはトリC₁-C₆アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン）又はトリC₆-C₁₀アリアルホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリC₆-C₁₀アリアルホスフィン（特にトリフェニルホスフィン）である。使用されるスルホニル化剤としては例えばメタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド、トシルクロリドなどのスルホニルハライドを挙げることができ、好適には、メタンスルホニルクロリドである。使用されるアシル化剤としては、例えば塩化アセチル、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸が挙げられる。

10

20

【0201】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-50乃至100で行なわれ、好適には、-20乃至80である。

【0202】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至24時間で、好適には、1時間乃至10時間である。

【0203】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

30

【0204】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0205】

(C-1b)

使用される塩基としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができ、好適にはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

40

【0206】

50

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適にはテトラヒドロフランである。

【0207】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-100乃至20で行なわれ、好適には、-78乃至0である。

【0208】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、30分乃至24時間で、好適には、1時間乃至5時間である。

【0209】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0210】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0211】

なお、反応中間体である水酸基を有する化合物が残る場合には更にC-1aと同様にして脱水反応を行うことができる。

【0212】

(C-2)

本工程は、C-1で得られた化合物(VII)のカルボニル基を水酸基へと還元する工程(C-2a)である。又、 R^{2b} が水素原子であり、 R^{2a} が水素原子でない場合、 R^{3b} がアルコキシカルボニル基である場合に、 R^{2a} 基を導入する反応(C-2b)を行うことができる。さらに、 R^{3b} 基がエステル基を含む場合は、所望により水酸基に所望の保護基を導入する反応(C-2c)、エステル基を還元してヒドロキシメチル基に変換する反応(C-2d)、水酸基を含む R^{3b} 基を R^{3a} 基に変換する反応(C-2e)及び保護された水酸基の保護基を除去する反応(C-2f)を行なうことができる。C-2c乃至C-2f工程はC-2a乃至C-2b工程の前後何れに行っても良く、当業者であれば容易にその順番を適宜選択することが出来る。

【0213】

(C-2a)

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノールのようなアルコール類及びアルコール類とハロゲン化炭化水素類との混合溶媒を挙げることができ、好適にはアルコール類、アルコール類とハロゲン化炭化水素類との混合溶媒、又は、エーテル類であり、更に好適にはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、又は、上記アルコールとジクロロメタンの混合溶媒である。

【0214】

10

20

30

40

50

使用される試薬としては、カルボニル基の水酸基への還元反応に用いられる試薬であれば特に限定は無いが、例えば水素化アルミニウム試薬、水素化ホウ素ナトリウム、ジボランのような含ホウ素化合物を挙げることができ、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

【0215】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-78 乃至100 で行なわれ、好適には、0 乃至50 である。

【0216】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至12時間で、好適には、30分乃至5時間である。

10

【0217】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0218】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0219】

なお、 R^3^b が R^3^a と異なる場合は、所望によりアミノ基に置換基を導入することもでき、そのような場合は、(A-7)と同様にしてアミノ基の保護基を除去後、以下のように行われる。

20

【0220】

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類又はアミド類であり、更に好適にはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジクロロメタンである。

30

【0221】

使用される試薬はアミノ基による置換反応に用いられるものであれば限定は無いが、例えば所望の官能基にハロゲンやスルホニル基などの脱離基が結合したものを挙げることができる。

【0222】

使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4

40

50

- (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6 - ジ(t - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ - 5 - エン(DBN)、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、炭酸カリウム、水素化ナトリウム又はDBUである。

【0223】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 30 乃至150 で行なわれ、好適には、0 乃至100 である。

【0224】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分乃至48時間で、好適には、10分乃至15時間である。

10

【0225】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0226】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0227】

(C - 2b)
本工程は、一般式(VII)を有する化合物を不活性溶媒中、塩基存在下、 $R^{2a} - L$ または R^{2a} 基を生成するようなアルデヒド若しくはケトンを用いることにより達成される。

20

【0228】

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類及びアセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類を挙げることができ、好適にはテトラヒドロフランである。

30

【0229】

使用される塩基としては、例えば、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ベンジル(トリメチルシリル)アミド、リチウム ジメチルアミド、リチウム ジエチルアミド、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド、リチウム ジシクロヘキシルアミド等を挙げることができ、好適にはリチウム ジイソプロピルアミドである。

【0230】

使用される試薬類としては、例えば、メチルヨージド、エチルヨージド、プロピルヨージド等の $C_1 - C_6$ アルキルハライド； $C_1 - C_6$ アルキルメシレート； $C_1 - C_6$ アルキルトシレート；ベンジルプロミド、1 - ナフチルメチルプロミド、2 - ナフチルメチルプロミド、フェネチルプロミド等の $C_7 - C_{15}$ アラルキルハライド； $C_7 - C_{15}$ アラルキルメシレート； $C_7 - C_{15}$ アラルキルトシレート；ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等の $C_1 - C_6$ アルキルアルデヒド；アセトン等の $C_1 - C_6$ アルキルケトン等を挙げることができる。

40

【0231】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、- 100 乃至150 で行なわれ、好適には、- 80 乃至50 である。

【0232】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異な

50

るが、通常、1時間乃至48時間で、好適には、1時間乃至10時間である。

【0233】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0234】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0235】

(C-2c)

本工程は、本工程は、水酸基を保護する工程であり、当業者周知の方法（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, T.W.Green et al., John Wiley & Sons, Inc. (1999)記載の方法）に従って容易に達成され、好適には、シリル保護（特にt-ブチルジメチルシリル基）である。

【0236】

(C-2d)

本工程は、化合物(VII)を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

【0237】

使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノールのようなアルコール類を挙げることができ、還元剤が水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン、シクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン）であり、還元剤が水素化ホウ素化ナトリウムの場合には、アルコール類（特にメタノール、エタノール）である。

【0238】

使用される還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウムもしくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化ホウ素化ナトリウム又はジボラン等を挙げることができ、好適には、水素化ジイソブチルアルミニウムである。

【0239】

反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、-100乃至100で行なわれ、好適には、-80乃至50である。

【0240】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至24時間で、好適には、30分間乃至5時間である。

【0241】

反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0242】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

10

20

30

40

50

【0243】

(C-2e)

本工程は、不活性溶媒中、アミン等を用いて光延反応を用いる(C-2e1)か、又は、水酸基を脱離基へと変換した後アミン等を用いて置換反応を行なう(C-2e2)ことにより行われる。(C-2e1)は、Pro¹-SMの代わりにアミン等を用いる以外は(B-2a)と同様にして行なうことができる。(C-2e2)は、Pro¹-SMの代わりにアミン等を用いる以外は(B-2c)と同様にして行なうことができる。

【0244】

(C-2f)

本工程は、水酸基の保護基を脱保護する工程であり、当業者周知の方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, T.W.Green et al., John Wiley & Sons, Inc.(1999)記載の方法)に従って容易に達成される。

10

【0245】

(C-3)

本工程は、A-7と同様にして、最も好適にはトリフルオロ酢酸又は酢酸を用いて行われる。

【0246】

(C-4)

本工程は、B-2と同様にして行われる。

20

【0247】

(C-5)

本工程は、C-3と同様にして行われる。

【0248】

本発明の化合物(I)、その薬理学上許容される塩又はそのプロドラッグは、血小板凝集抑制作用を示す。又、本発明の化合物(I)その薬理学上許容される塩又はそのプロドラッグは、吸収、体内分布、血中半減期などの体内動態に優れ、腎臓、肝臓等の臓器に対する毒性も低い。従って、本発明の化合物(I)その薬理学上許容される塩又はそのプロドラッグは、例えば医薬として有用であり、特に種々の血栓性疾患を治療若しくは予防する医薬として有用である。

30

【0249】

本発明の化合物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、前記一般式(I)を有する化合物、又は、その薬理学上許容される塩又はそのプロドラッグを、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等により経口的に、又は、注射剤、坐剤、貼付剤、若しくは、外用剤等により非経口的に投与することができる。

【0250】

これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体; トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体; 結晶セルロースのようなセルロース誘導体; アラビアゴム; デキストラン; プルランのような有機系賦形剤; 及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体; 磷酸水素カルシウムのような磷酸塩; 炭酸カルシウムのような炭酸塩; 硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩; タルク; コロイドシリカ; ピーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類; 硼酸; アジピン酸; 硫酸ナトリウムのような硫酸塩; グリコール; フマル酸; 安息香酸ナトリウム; DLロイシン; ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩; 無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類; 及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビ

40

50

ニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、乳化剤(例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土;水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物;ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤;塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤;及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサル;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

10

20

30

40

50

【0251】

その使用量は症状、年齢等により異なるが、ヒト成人に対する経口投与の場合には、1回当たり下限0.016mg/kg(好適には、0.5mg/kg)、上限33.3mg/kg(好適には、25mg/kg)を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.008mg/kg(好適には、0.08mg/kg)、上限8.3mg/kg(好適には、4.2mg/kg)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【実施例】

【0252】

以下に実施例、試験例、製剤例を示し本発明をより詳細に説明する。

【0253】

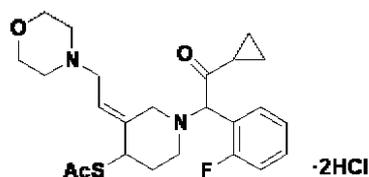
なお、実施例中、塩酸塩化合物について $CDCl_3$ を測定溶媒に用いている場合のNMRデータは、対応する遊離塩基のNMRデータを示してある。当該遊離塩基は、塩酸塩化合物少量を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル又はジクロロメタンで抽出して得ることができる。

【0254】

(実施例1)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(モルホリン-4-イル)エチリデン]ピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-28番の化合物の塩酸塩)

【0255】

【化10】



【0256】

(a)(E)-4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-[(エトキシカルボニル)メチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

(E)-3-[(エトキシカルボニル)メチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン-4-オール(14.97g)をN,N-ジメチルホルムアミド(130ml)に溶解し、氷冷下、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(6.86g)、イミダゾール(3.34g)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.43g)を加えた後、室温で一晩攪

拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 1/19）で精製することにより、標記化合物（16.38 g、収率86%）を無色無定形固体として得た。

【0257】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.12 (3H, t, J = 7.0), 1.59 - 1.74 (1H, m), 1.83 - 2.01 (3H, m), 3.00 - 3.12 (1H, m), 3.90 (1H, t, J = 9.0), 3.96 - 4.15 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.06 (1H, s), 7.11 - 7.18 (3H, m), 7.20 - 7.28 (6H, m), 7.36 - 7.54 (6H, m)。

10

【0258】

(b) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(a)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [(エトキシカルボニル)メチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン(15.14 g)をジクロロメタン(110 ml)に溶解し、-70 で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.01 Nトルエン溶液(66.40 ml)を滴下した後、同温で3時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 1/3）で精製することにより、標記化合物(13.22 g、収率95%)を無色無定形固体として得た。

20

【0259】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.01 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.62 - 2.00 (4H, m), 2.88 - 3.05 (1H, m), 3.51 - 3.71 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.07 - 4.24 (2H, m), 5.79 (1H, t, J = 7.0), 7.11 - 7.33 (9H, m), 7.36 - 7.58 (6H, m)。

【0260】

(c) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(b)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン(1.11 g)及び無水トシル酸(0.90 g)をジクロロメタン(25 ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.37 ml)を加えた後、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物(1.64 g、収率定量的)を淡黄色油状物質として得た。

30

【0261】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: -0.04 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.60 - 1.92 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.96 (1H, bs), 3.47 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.61 (2H, m), 5.65 (1H, t, J = 7.5), 7.13 - 7.48 (17H, m), 7.73 (2H, d, J = 9.0)。

40

【0262】

(d) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(c)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン(1.64 g)及びモルホリン(0.29 ml)をN, N - ジメチルホルムアミド(25 ml)及びジク

50

ロロメタン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム (0.34 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 2/3) で精製することにより、標記化合物 (1.01 g、収率 80%) を無色油状物質として得た。

【0263】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: -0.03 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.74 - 2.06 (4H, m), 2.42 (4H, bs), 2.77 - 2.93 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 13.5, 6.5), 3.07 (1H, dd, J = 13.5, 6.5), 3.38 - 3.56 (1H, m), 3.71 (4H, t, J = 4.5), 3.87 (1H, m), 5.62 (1H, t, J = 6.5), 7.11 - 7.30 (9H, m), 7.38 - 7.55 (6H, m)。

10

【0264】

(e) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (d) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (1.00 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフロリド (0.99 g) を加えた後、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン = 9/91) で精製することにより、標記化合物 (0.80 g、収率定量的) を無色油状物質として得た。

20

【0265】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.74 - 1.86 (1H, m), 1.96 - 2.14 (2H, m), 2.45 (5H, bs), 2.59 - 2.69 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.10 - 3.34 (1H, m), 3.72 (4H, t, J = 4.5), 3.98 (1H, m), 5.61 (1H, t, J = 6.5), 7.11 - 7.32 (9H, m), 7.39 - 7.57 (6H, m)。

30

【0266】

(f) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン 2 塩酸塩

上記 (e) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (1.08 g) をジオキサン (9 ml) に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (3 ml) を加えた後、室温で 15 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水および酢酸エチルを用いて分液した後、水層を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (0.69 g、収率定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

40

【0267】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 1.66 - 1.77 (1H, m), 1.95 - 2.07 (1H, m), 3.10 (4H, m), 3.21 - 3.65 (3H, m), 3.73 - 4.02 (6H, m), 4.06 (1H, d, J = 13.5), 4.19 (1H, m), 5.90 (1H, t, J = 8.0)。

【0268】

(g) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン

上記 (f) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン 2 塩酸塩 (0.65 g) 及び 2 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ

50

フェニル) - 1 - シクロプロピルエタノン (0.73 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (12 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (1.16 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン = 3 / 17) で精製することにより、標記化合物 (0.65 g、収率 74%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0269】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.78 - 0.90 (2H, m), 0.96 - 1.09 (2H, m), 1.66 - 1.78 (1H, m), 1.95 - 2.04 (1H, m), 2.15 - 2.25 (1H, m), 2.42 (4H, bs), 2.45 - 2.55 (1H, m), 2.78 及び 3.00 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 2.79 - 2.88 (1H, m), 2.95 (2H, d, J = 6.5), 3.31 及び 3.45 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.70 (4H, t, J = 4.5), 4.09 及び 4.13 (計 1H, 各 m), 4.69 及び 4.71 (計 1H, 各 s), 5.59 及び 5.61 (計 1H, 各 t, J = 6.5), 7.11 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.38 - 7.45 (1H, m)。

10

【0270】

(h) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン 2 塩酸塩

20

上記 (g) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン (890 mg) をトルエン (15 ml) に溶解し、氷冷下、チオ酢酸 (0.33 ml) 及び N, N - ジメチルホルムアミド ジネオペンチルアセタール (1.92 ml) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン = 1 / 19) で精製することにより、標記化合物のフリー体 (393 mg、収率 38%) を無色無定形固体として得た。この一部 (88 mg) をジオキサソ (4 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサソ溶液 (0.25 ml) を加えた後、反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (111 mg、収率定量的) を無色無定形固体として得た。

30

【0271】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 0.90 (2H, m), 0.95 - 1.10 (2H, m), 1.74 - 1.85 (1H, m), 2.06 - 2.24 (2H, m), 2.28 及び 2.29 (計 3H, 各 s), 2.38 (4H, bs), 2.47 - 2.79 (2H, m), 2.80 及び 3.06 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 2.88 及び 2.94 (計 2H, 各 d, J = 6.5), 3.29 及び 3.37 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.69 (4H, m), 4.30 及び 4.33 (計 1H, 各 t, J = 4.5), 4.68 及び 4.70 (計 1H, 各 s), 5.64 (1H, t, J = 6.5), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.29 - 7.43 (2H, m); IR (KBr, cm⁻¹): 1700, 1494。

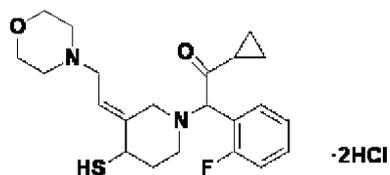
40

【0272】

(実施例 2) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 27 番の化合物の塩酸塩)

【0273】

【化 1 1】



【 0 2 7 4】

実施例 1 (h) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン (180 mg) をメタノール (4 ml) に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム (48 mg) を加えた後、室温で 15 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を分取 HPLC (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒：アセトニトリル / 0.024 N 塩酸 = 15 / 85) で精製することにより、標記化合物 (83 mg、収率 50%) を無色無定形固体として得た。

10

【 0 2 7 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.91 (2H, m), 0.95 - 1.10 (2H, m), 1.67 - 1.77 (1H, m), 2.12 - 2.26 (2H, m), 2.39 (4H, bs), 2.46 - 2.95 (3H, m), 2.88 及び 3.20 (計 2H, 各 d, $J = 7.0$), 3.13 及び 3.37 (計 1H, 各 d, $J = 12.5$), 3.69 (4H, m), 3.80 (1H, m), 4.71 及び 4.73 (計 1H, 各 s), 5.59 及び 5.62 (計 1H, 各 t, $J = 7.0$), 7.07 - 7.21 (2H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m);

20

IR (KBr, cm^{-1}): 2556, 1712, 1494。

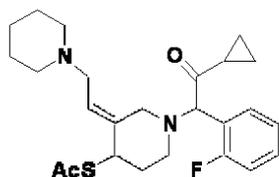
【 0 2 7 6】

(実施例 3) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン (化合物番号 5 - 2 番の化合物)

30

【 0 2 7 7】

【化 1 2】



【 0 2 7 8】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

40

モルホリンの代わりに、ピペリジンを用いて、実施例 1 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 67%) を無色油状物質として得た。

【 0 2 7 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: -0.01 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.37 - 1.61 (8H, m), 1.74 - 1.93 (2H, m), 2.31 - 2.39 (4H, m), 2.75 - 3.07 (4H, m), 3.86 (1H, m), 5.63 (1H, t, $J = 6.5$), 7.11 - 7.18 (3H, m), 7.21 - 7.28 (6H, m), 7.41 - 7.51 (6H, m)。

50

【 0 2 8 0】

(b) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率定量的) を無色油状物質として得た。

【0281】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm: 1.48 - 2.11 (14 H, m), 2.69 - 3.46 (4 H, m), 4.01 (1 H, m), 5.89 (1 H, t, $J = 5.0$), 7.15 - 7.21 (3 H, m), 7.24 - 7.31 (6 H, m), 7.40 - 7.51 (6 H, m)。

10

【0282】

(c) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (412 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (0.21 ml) を加えた後、室温で3時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0.21 ml) を加えた後、さらに室温で1時間攪拌した。反応液にメタノール (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、水及びエーテルを用いて分液した後、水層を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (403 mg、収率定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0283】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.35 - 1.49 (2 H, m), 1.82 - 2.21 (6 H, m), 2.73 - 2.82 (2 H, m), 3.45 - 3.88 (7 H, m), 4.12 (1 H, d, $J = 13.0$), 4.31 - 4.36 (1 H, m), 6.01 (1 H, t, $J = 8.0$)。

【0284】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン

30

上記 (c) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 60%) を淡黄色油状物質として得た。

【0285】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.79 - 1.10 (4 H, m), 1.38 - 1.84 (8 H, m), 1.93 - 2.03 (1 H, m), 2.21 - 2.55 (6 H, m), 2.78 - 3.01 (3 H, m), 3.32 及び 3.41 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 4.08 - 4.14 (1 H, m), 4.67 及び 4.69 (計 1 H, 各 s), 5.63 及び 5.64 (計 1 H, 各 t, $J = 7.0$), 7.07 - 7.19 (2 H, m), 7.28 - 7.46 (2 H, m)。

40

【0286】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン

窒素気流下、トリフェニルホスフィン (290 mg) をテトラヒドロフラン (4.5 ml) に溶解し、-10 でジイソプロピルアゾジカルボキシラートの 40% トルエン溶液 (0.59 ml) を加え、同温で1時間攪拌した後、上記 (d) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン (211 mg) 及びチオ酢酸 (0.14 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml) を滴下し、さらに

50

室温で22時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタン = 1/49）で精製することにより、標記化合物（138 mg、収率57%）を淡黄色油状物質として得た。

【0287】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.78 - 0.90 (2H, m), 0.96 - 1.08 (2H, m), 1.41 - 1.50 (2H, m), 1.59 - 1.71 (4H, m), 1.75 - 1.84 (1H, m), 2.07 - 2.23 (2H, m), 2.28 及び 2.29 (計3H, 各s), 2.40 - 3.10 (9H, m), 3.16 - 3.39 (1H, m), 4.29 及び 4.33 (計1H, 各t, $J = 4.5$), 4.68 及び 4.72 (1H, 各s), 5.69 (1H, t, $J = 6.5$), 7.08 - 7.21 (2H, m), 7.29 - 7.41 (2H, m);

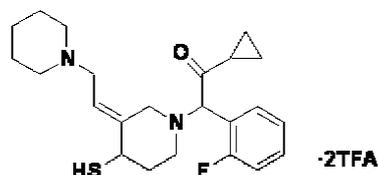
IR (liquid film, cm^{-1}): 1696, 1488。

【0288】

（実施例4）（E）-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩（化合物番号5-1番の化合物のトリフルオロ酢酸塩）

【0289】

【化13】



【0290】

実施例3(e)で得られた（E）-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチリデン]ピペリジンを用いて、実施例2と同様の反応を行い、標記化合物（収率11%）を無色油状物質として得た。

【0291】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.76 - 0.93 (2H, m), 0.99 - 1.10 (2H, m), 1.31 - 1.47 (2H, m), 1.63 - 2.07 (7H, m), 2.22 - 2.32 (1H, m), 2.56 - 3.87 (10H, m), 4.93 及び 4.98 (1H, s), 5.74 (1H, t, $J = 6.5$), 7.15 - 7.31 (3H, m), 7.36 - 7.46 (1H, m);

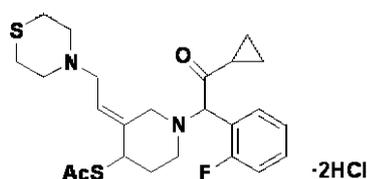
MS (FAB) m/z: 403 ($M+H$)⁺。

【0292】

（実施例5）（E）-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(チオモルホリン-4-イル)エチリデン]ピペリジン 2塩酸塩（化合物番号5-30番の化合物の塩酸塩）

【0293】

【化14】



【0294】

10

20

30

40

50

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

モルホリンの代わりに、チオモルホリンを用いて、実施例 1 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 62%) を無色油状物質として得た。

【0295】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm: -0.03 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.76 - 1.95 (4H, m), 2.61 - 2.72 (7H, m), 2.77 - 2.91 (1H, m), 2.98 - 3.10 (2H, m), 3.31 - 3.66 (2H, m), 3.87 (1H, m), 5.56 - 5.63 (1H, m), 7.10 - 7.19 (3H, m), 7.21 - 7.35 (6H, m), 7.38 - 7.53 (6H, m)。

10

【0296】

(b) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0297】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.61 - 1.87 (2H, m), 1.98 - 2.14 (2H, m), 2.60 - 2.80 (8H, m), 2.98 - 3.06 (2H, m), 3.35 - 3.46 (2H, m), 3.93 - 4.02 (1H, m), 5.58 (1H, t, $J = 6.0$), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.22 - 7.32 (6H, m), 7.38 - 7.56 (6H, m)。

20

【0298】

(c) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] ピペリジン 2 酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン (4.91 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、室温で酢酸 (44 ml) を加えた後、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン = 1/4) で精製することにより、標記化合物 (3.56 g、収率 98%) を淡褐色結晶として得た。

30

【0299】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.61 - 1.70 (1H, m), 1.97 - 2.02 (1H, m), 2.62 - 2.77 (8H, m), 2.82 - 2.90 (1H, m), 3.02 - 3.08 (2H, m), 3.17 - 3.23 (2H, m), 3.74 - 3.78 (1H, m), 4.15 - 4.20 (1H, m), 5.58 (1H, t, $J = 6.0$)。

40

【0300】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] ピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル)エチリデン] ピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 65%) を淡褐色無定形固体として得た。

【0301】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm: 0.76 - 1.12 (4H, m), 1.61 - 1.82 (1H, m), 1.94 - 2.04 (1H, m), 2.14 - 2.24 (1H, m), 2.44 - 2.54 (1H, m), 2.59 - 2.73 (8H, m)

50

), 2.76 及び 2.98 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 2.77 - 2.89 (1 H, m), 2.96 (2 H, d, J = 7.0), 3.30 及び 3.45 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 4.05 - 4.16 (1 H, m), 4.69 及び 4.70 (計 1 H, 各 s), 5.54 - 5.62 (1 H, m), 7.06 - 7.22 (2 H, m), 7.28 - 7.46 (2 H, m)。

【0302】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン 2 塩酸塩

上記 (d) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 26%) を淡黄色粉末結晶として得た。

【0303】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.74 - 1.12 (4 H, m), 1.50 - 1.62 (1 H, m), 1.74 - 1.85 (1 H, m), 2.06 - 2.27 (2 H, m), 2.29 及び 2.30 (計 3 H, 各 s), 2.44 - 2.72 (9 H, m), 2.77 及び 3.04 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 2.84 - 2.98 (2 H, m), 3.27 及び 3.35 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 4.26 - 4.36 (1 H, m), 4.67 及び 4.70 (計 1 H, 各 s), 5.57 - 5.64 (1 H, m), 7.07 - 7.22 (2 H, m), 7.28 - 7.45 (2 H, m);

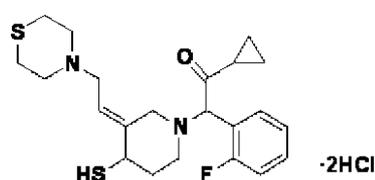
MS (FAB) m/z: 463 (M + H)⁺。

【0304】

(実施例 6) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニル - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 29 番の化合物の塩酸塩)

【0305】

【化 15】



【0306】

実施例 5 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (チオモルホリン - 4 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 94%) を淡黄色粉末結晶として得た。

【0307】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.77 - 1.12 (4 H, m), 1.68 - 1.77 (1 H, m), 2.11 - 2.27 (2 H, m), 2.55 - 2.71 (9 H, m), 2.72 - 2.85 (1 H, m), 2.86 - 2.97 (2 H, m), 3.13 - 3.24 (1 H, m), 3.11 及び 3.36 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 3.70 - 3.82 (1 H, m), 4.72 及び 4.70 (計 1 H, 各 s), 5.51 - 5.63 (1 H, m), 7.07 - 7.21 (2 H, m), 7.29 - 7.45 (2 H, m);

MS (FAB) m/z: 418 (M + H)⁺。

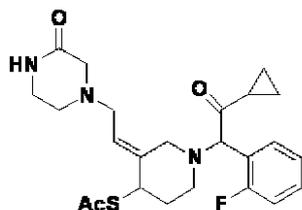
【0308】

(実施例 7) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1

- (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン (化合物番号 5 - 88 番の化合物)

【0309】

【化16】



10

【0310】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

モルホリンの代わりに、2 - オキソピペラジンを用いて、実施例 1 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 66%) を淡褐色油状物質として得た。

【0311】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm: 0.02 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.72 - 1.95 (4H, m), 2.60 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 3.19 (5H, m), 3.25 - 3.47 (3H, m), 3.82 - 3.90 (1H, m), 5.57 - 5.64 (1H, m), 7.13 - 7.21 (3H, m), 7.22 - 7.32 (6H, m), 7.39 - 7.57 (6H, m)。

20

【0312】

(b) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 96%) を淡黄色油状物質として得た。

【0313】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.75 - 2.12 (4H, m), 2.62 - 2.69 (2H, m), 3.02 - 3.16 (2H, m), 3.32 - 3.42 (6H, m), 3.92 - 4.01 (1H, m), 5.57 - 5.62 (1H, m), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.22 - 7.31 (6H, m), 7.38 - 7.56 (6H, m)。

30

【0314】

(c) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン 2 酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 85%) を淡褐色結晶として得た。

40

【0315】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.59 - 1.73 (2H, m), 2.57 - 2.61 (1H, m), 2.64 - 2.70 (2H, m), 3.08 - 3.25 (5H, m), 3.29 - 3.39 (3H, m), 3.73 - 3.78 (1H, m), 4.16 - 4.22 (1H, m), 5.56 - 5.63 (1H, m)。

【0316】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン

50

上記(c)で得られた(E)-4-ヒドロキシ-3-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチリデン]ピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率63%)を淡褐色無定形固体として得た。

【0317】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.10 (4H, m), 1.62 - 1.80 (2H, m), 1.94 - 2.05 (1H, m), 2.12 - 2.23 (1H, m), 2.43 - 2.53 (1H, m), 2.57 - 2.68 (2H, m), 2.73 及び 2.98 (計1H, 各d, J = 12.5), 2.78 - 2.92 (1H, m), 2.94 - 3.08 (2H, m), 3.28 - 3.42 (3H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 4.05 - 4.19 (1H, m), 4.67 - 4.74 (1H, m), 5.53 - 5.65 (1H, m), 7.06 - 7.23 (2H, m), 7.28 - 7.48 (2H, m)。

10

【0318】

(e)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチリデン]ピペリジン

上記(d)で得られた(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ヒドロキシ-3-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチリデン]ピペリジンを用いて、実施例1(h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率22%)を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0319】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.69 - 1.10 (4H, m), 1.73 - 1.86 (1H, m), 2.06 - 2.26 (2H, m), 2.29 及び 2.30 (3H, 各s), 2.44 - 2.72 (4H, m), 2.74 - 2.85 (1H, m), 2.95 及び 3.01 (計2H, 各d, J = 7.0), 3.03 - 3.10 (2H, m), 3.28 及び 3.38 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.29 - 3.38 (2H, m), 4.26 - 4.36 (1H, m), 4.69 及び 4.71 (計1H, 各s), 5.62 (1H, t, J = 7.0), 5.78 (1H, bs), 7.07 - 7.24 (2H, m), 7.28 - 7.48 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 460 (M+H)⁺。

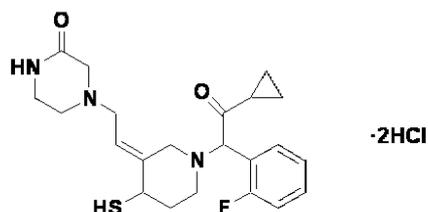
30

【0320】

(実施例8)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 2 塩酸塩(化合物番号5-87番の化合物の塩酸塩)

【0321】

【化17】



40

【0322】

実施例7(e)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチリデン]ピペリジンを用いて、実施例2と同様の反応を行い、標記化合物(収率91%)を淡黄色粉末結晶として得た。

【0323】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.75 - 1.10 (4H, m)

50

), 1.69 - 1.78 (1H, m), 2.11 - 2.28 (2H, m), 2.53 - 2.70 (3H, m), 2.73 - 2.86 (1H, m), 2.92 - 3.22 (4H, m), 3.30 - 3.45 (3H, m), 3.66 - 3.82 (1H, m), 4.72 及び 4.73 (計 1H, 各 s), 5.52 - 5.64 (1H, m), 7.07 - 7.22 (2H, m), 7.29 - 7.44 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 418 (M+H)⁺.

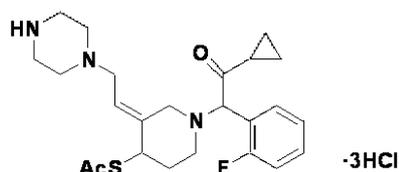
【0324】

(実施例 9) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン 3 塩酸塩 (化合物番号 5 - 32 番の化合物の塩酸塩)

10

【0325】

【化 18】



【0326】

(a) (E) - 3 - {2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

20

モルホリンの代わりに、1 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジンを用いて、実施例 1 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 61%) を無色無定形固体として得た。

【0327】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: -0.03 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.73 - 1.96 (3H, m), 2.30 - 2.41 (4H, m), 2.74 - 3.12 (4H, m), 3.36 - 3.46 (4H, m), 3.47 - 3.52 (1H, m), 3.81 - 3.92 (1H, m), 5.66 (1H, t, J = 6.0), 7.10 - 7.19 (3H, m), 7.20 - 7.32 (6H, m), 7.34 - 7.57 (6H, m)。

30

【0328】

(b) (E) - 3 - {2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 3 - {2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を無色無定形固体として得た。

【0329】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.47 (9H, s), 1.57 - 1.84 (4H, m), 2.32 - 2.45 (4H, m), 2.92 - 3.08 (2H, m), 3.36 - 3.52 (6H, m), 3.93 - 4.03 (1H, m), 5.61 (1H, t, J = 6.0), 7.11 - 7.20 (3H, m), 7.21 - 7.33 (6H, m), 7.40 - 7.55 (6H, m)。

40

【0330】

(c) (E) - 3 - {2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 3 - {2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡褐色結晶

50

として得た。

【0331】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (9H, s), 1.56 - 1.73 (1H, m), 1.86 - 2.04 (1H, m), 2.32 - 2.46 (4H, m), 2.80 - 2.91 (1H, m), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.17 - 3.29 (2H, m), 3.35 - 3.46 (4H, m), 3.51 及び 3.74 (計1H, 各d, J = 13.5), 4.03 - 4.11 (1H, m), 5.57 - 5.66 (1H, m)。

【0332】

(d) (E) - 3 - { 2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン

10

上記(c)で得られた(E) - 3 - { 2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例1 (g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率64%)を淡褐色無定形固体として得た。

【0333】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.11 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.64 - 1.81 (2H, m), 1.93 - 2.04 (1H, m), 2.13 - 2.25 (1H, m), 2.28 - 2.40 (4H, m), 2.44 - 2.55 (1H, m), 2.76 及び 2.9 (計1H, 各d, J = 13.0), 2.78 - 2.90 (1H, m), 2.90 - 2.98 (1H, m), 3.31 及び 3.45 (計1H, 各d, J = 13.0), 3.37 - 3.45 (4H, m), 4.04 - 4.18 (1H, m), 4.69 及び 4.70 (計1H, 各s), 5.55 - 5.64 (1H, m), 7.06 - 7.21 (2H, m), 7.27 - 7.36 (1H, m), 7.37 - 7.45 (1H, m)。

20

【0334】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン

上記(d)で得られた(E) - 3 - { 2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシピペリジンをを用いて、実施例1 (h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率36%)を褐色油状物質として得た。

30

【0335】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.10 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.75 - 1.84 (1H, m), 2.07 - 2.28 (2H, m), 2.22 - 2.37 (4H, m), 2.28 及び 2.29 (計3H, 各s), 2.47 - 2.62 (1H, m), 2.65 - 2.80 (1H, m), 2.79 及び 3.05 (計1H, 各d, J = 13.0), 2.84 - 2.90 (1H, m), 2.91 - 2.96 (1H, m), 3.29 及び 3.36 (計1H, 各d, J = 13.0), 3.36 - 3.45 (4H, m), 4.27 - 4.36 (1H, m), 4.67 及び 4.69 (計1H, 各s), 5.63 (1H, t, J = 6.5), 7.08 - 7.20 (2H, m), 7.28 - 7.36 (1H, m), 7.40 (1H, m)。

40

【0336】

(f) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン 3 塩酸塩

上記(e)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン (1.06 g) をジ

50

オキサン (2 1 m l) に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 4 m l) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (1 . 2 5 g 、収率定量的) を淡黄色結晶として得た。

【 0 3 3 7 】

¹ H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 7 6 - 1 . 1 0 (4 H , m) , 1 . 6 2 - 1 . 8 5 (2 H , m) , 2 . 0 9 - 2 . 2 5 (2 H , m) , 2 . 2 8 (3 H , s) , 2 . 3 1 - 2 . 4 5 (4 H , m) , 2 . 4 7 - 2 . 6 2 (1 H , m) , 2 . 6 4 - 2 . 8 1 (1 H , m) , 2 . 8 0 及び 3 . 0 5 (計 1 H , 各 d , J = 1 2 . 5) , 2 . 8 4 - 2 . 9 7 (4 H , m) , 3 . 2 9 及び 3 . 3 5 (計 1 H , 各 d , J = 1 2 . 5) , 3 . 4 0 - 3 . 6 7 (1 H , m) , 4 . 2 6 - 4 . 3 6 (1 H , m) , 4 . 6 7 及び 4 . 6 9 (計 1 H , 各 s) , 5 . 6 4 (1 H , t , J = 7 . 0) , 7 . 0 7 - 7 . 2 1 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 4 5 (2 H , m) ;

M S (F A B) m / z : 4 4 6 (M + H) ⁺ .

10

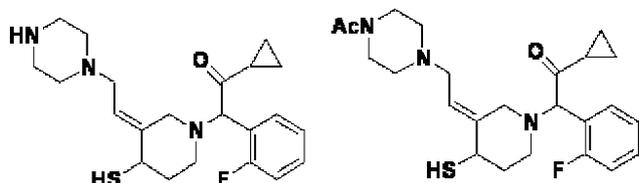
【 0 3 3 8 】

(実施例 1 0) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン (化合物番号 5 - 3 1 番の化合物) 及び (E) - 3 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン (化合物番号 5 - 3 3 番の化合物)

20

【 0 3 3 9 】

【 化 1 9 】



【 0 3 4 0 】

実施例 9 (f) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標記 2 化合物を得た。

30

【 0 3 4 1 】

極性の高い化合物 (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン : 淡黄色油状物質、収率 1 2 % .

【 0 3 4 2 】

¹ H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 7 7 - 1 . 0 9 (4 H , m) , 1 . 6 7 - 1 . 7 6 (2 H , m) , 2 . 1 2 - 2 . 2 6 (2 H , m) , 2 . 2 9 - 2 . 4 3 (4 H , m) , 2 . 5 5 - 2 . 6 7 (1 H , m) , 2 . 7 0 - 2 . 8 2 (1 H , m) , 2 . 8 3 - 2 . 8 9 (4 H , m) , 2 . 9 0 - 2 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 1 4 及び 3 . 3 5 (計 1 H , 各 d , J = 1 2 . 5) , 3 . 4 3 - 3 . 6 8 (1 H , m) , 3 . 7 2 - 3 . 8 3 (1 H , m) , 4 . 7 0 及び 4 . 7 1 (計 1 H , 各 s) , 5 . 5 6 - 5 . 6 6 (1 H , m) , 7 . 0 6 - 7 . 2 1 (2 H , m) , 7 . 2 7 - 7 . 4 6 (2 H , m) ;

40

M S (F A B) m / z : 4 0 4 (M + H) ⁺ .

【 0 3 4 3 】

極性の低い化合物 (E) - 3 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン : 無色油状物質、収率 4 6 % .

50

【0344】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.75 - 1.09 (4 H, m), 1.69 - 1.77 (1 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.12 - 2.26 (2 H, m), 2.27 - 2.43 (4 H, m), 2.54 - 2.69 (1 H, m), 2.73 - 2.85 (1 H, m), 2.87 - 2.97 (2 H, m), 3.08 及び 3.37 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 3.13 - 3.24 (1 H, m), 3.41 - 3.67 (4 H, m), 3.69 - 3.82 (1 H, m), 4.71 及び 4.73 (計 1 H, 各 s), 5.53 - 5.64 (1 H, m), 7.08 - 7.20 (2 H, m), 7.28 - 7.44 (2 H, m);

MS (FAB) m/z: 446 (M + H)⁺.

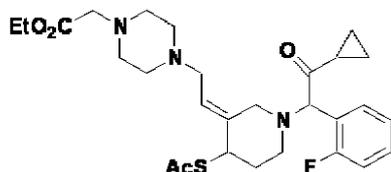
10

【0345】

(実施例 11) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル)ピペラジン - 1 - イル]エチリデン}ピペリジン (化合物番号 5 - 46 番の化合物)

【0346】

【化 20】



20

【0347】

(a) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン 3 塩酸塩

実施例 9 (d) で得られた (E) - 3 - {2 - [4 - (t - ブトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル]エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシピペリジンをを用いて、実施例 9 (f) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡黄色粉末結晶として得た。

30

【0348】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.89 - 1.15 (4 H, m), 1.74 - 1.96 (2 H, m), 2.00 - 2.15 (1 H, m), 2.82 - 4.25 (15 H, m), 5.94 - 6.19 (2 H, m), 7.40 - 7.54 (2 H, m), 7.64 - 7.84 (2 H, m)。

【0349】

(b) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル)ピペラジン - 1 - イル]エチリデン} - 4 - ヒドロキシピペリジン

40

上記 (a) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン 3 塩酸塩 (1.14 g) をアセトニトリル (35 ml) に懸濁し、氷冷下、プロモ酢酸エチル (0.31 ml) 及びトリエチルアミン (1.92 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去した後、水を注ぎ、ジクロロメタン及びイソプロパノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン = 1/9) で精製することにより、標記化合物 (0.71 g、収率 66%) を淡黄色油状物質として得た。

【0350】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.90 (2 H, m), 0.95 - 1.08 (2 H, m), 1.28 (3 H, t, $J = 7.0$), 1.65 - 1.80 (2 H, m), 1.94 - 2.03 (1 H, m), 2.16 - 2.25 (1 H, m), 2.41 - 2.70 (8 H, m), 2.75 - 2.88 (2 H, m), 2.96 - 3.02 (2 H, m), 3.20 (2 H, s), 3.30 及び 3.44 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 4.06 - 4.15 (1 H, m), 4.19 (2 H, q, $J = 7.0$), 4.68 及び 4.70 (計 1 H, 各 s), 5.58 - 5.66 (1 H, m), 7.07 - 7.21 (2 H, m), 7.28 - 7.45 (2 H, m)。

【0351】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} ピペリジン

上記 (b) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 23%) を淡褐色油状物質として得た。

【0352】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 1.09 (4 H, m), 1.27 (3 H, t, $J = 7.0$), 1.75 - 1.83 (1 H, m), 2.06 - 2.24 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.37 - 2.64 (8 H, m), 2.65 - 2.81 (2 H, m), 2.79 及び 3.03 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 2.85 - 2.90 (1 H, m), 2.92 - 2.98 (1 H, m), 3.19 (2 H, s), 3.28 及び 3.34 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 4.19 (2 H, q, $J = 7.0$), 4.26 - 4.35 (1 H, m), 4.66 及び 4.68 (計 1 H, 各 s), 5.61 - 5.67 (1 H, m), 7.06 - 7.20 (2 H, m), 7.29 - 7.43 (2 H, m);

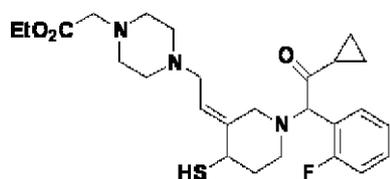
MS (FAB) m/z : 532 ($M + H$)⁺。

【0353】

(実施例 12) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン (化合物番号 5 - 45 番の化合物)

【0354】

【化 21】



【0355】

実施例 11 (c) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン - 1 - イル] エチリデン} ピペリジン (111 mg) をエタノール (3 ml) に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム (289 mg) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (77 mg、収率 75%) を淡黄色油状物質として得た。

【0356】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.75 - 1.09 (4 H, m), 1.27 (3 H, t, $J = 7.0$), 1.66 - 1.76 (1 H, m), 2.09 -

2.26 (2H, m), 2.35 - 2.67 (8H, m), 2.69 - 2.84 (1H, m), 2.86 - 2.91 (1H, m), 2.91 - 2.98 (1H, m), 3.11 及び 3.35 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.18 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.68 - 3.81 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0), 4.68 及び 4.69 (計 1H, 各 s), 5.52 - 5.64 (1H, m), 7.02 - 7.19 (2H, m), 7.23 - 7.43 (2H, m);

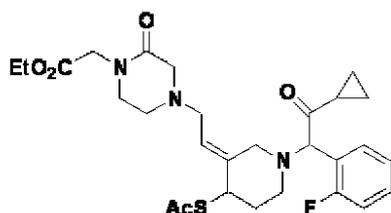
MS (FAB) m/z: 490 (M+H)⁺。

【0357】

(実施例 13) (E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}ピペリジン (化合物番号 5-102 番の化合物)

【0358】

【化22】



【0359】

(a) (E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

モルホリンの代わりに、1-(エトキシカルボニルメチル)-2-オキソピペラジン塩酸塩を用いて、実施例 1 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 13%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0360】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: -0.01 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.0), 1.69 - 2.08 (2H, m), 2.67 - 2.74 (2H, m), 3.00 - 3.20 (2H, m), 3.17 (2H, s), 3.34 - 3.42 (2H, m), 3.61 - 3.67 (2H, m), 3.73 - 3.81 (2H, m), 3.82 - 3.91 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0), 5.56 - 5.65 (1H, m), 7.11 - 7.20 (3H, m), 7.21 - 7.32 (6H, m), 7.36 - 7.56 (6H, m)。

【0361】

(b) (E)-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}-4-ヒドロキシ-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン
上記 (a) で得られた (E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 80%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0362】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.0), 1.76 - 1.86 (1H, m), 2.02 - 2.12 (1H, m), 2.70 - 2.78 (2H, m), 3.02 - 3.14 (2H, m), 3.20 (2H, s), 3.37 - 3.44 (2H, m), 3.60 - 3.68 (2H, m), 3.73 - 3.81 (2H, m), 3.93 - 4.02 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.21 (2H

10

20

30

40

50

, q, J = 7.0), 5.60 (1H, t, J = 7.0), 7.11 - 7.20 (3H, m), 7.21 - 7.31 (6H, m), 7.38 - 7.53 (6H, m)。

【0363】

(c) (E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡褐色結晶として得た。

【0364】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.0), 1.56 - 1.69 (1H, m), 1.94 - 2.06 (2H, m), 2.70 - 2.88 (4H, m), 3.20 (2H, s), 3.37 - 3.49 (2H, m), 3.70 - 3.79 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.14 - 4.20 (2H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0), 5.60 (1H, t, J = 7.0)。

【0365】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 68%) を淡褐色無定形固体として得た。

【0366】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.09 (4H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0), 1.60 - 1.77 (2H, m), 1.94 - 2.04 (1H, m), 2.13 - 2.23 (1H, m), 2.43 - 2.53 (1H, m), 2.65 - 2.77 (2H, m), 2.79 - 2.90 (1H, m), 2.93 - 3.07 (2H, m), 3.16 (2H, s), 3.33 及び 3.47 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.35 - 3.42 (2H, m), 4.04 - 4.14 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0), 4.70 及び 4.71 (計 1H, 各 s), 5.54 - 5.63 (1H, m), 7.05 - 7.21 (2H, m), 7.28 - 7.36 (1H, m), 7.37 - 7.45 (1H, m)。

【0367】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン

上記 (d) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 34%) を黄色油状物質として得た。

【0368】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.09 (4H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0), 1.75 - 1.84 (1H, m), 2.09 - 2.25 (2H, m), 2.29 及び 2.30 (計 3H, 各 s), 2.48 - 2.59 (1H, m), 2.60 - 2.74 (2H, m), 2.75 - 2.83 (1H, m), 2.92 - 2.97 (1H, m), 2.99 - 3.03 (1H, m), 3.07 及び 3.28 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.09 - 3.17 (2H, m), 3.34 - 3.41 (2H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0), 4.26 - 4.34 (1H, m), 4.69 及び 4.70 (計

10

20

30

40

50

1 H, 各 s), 5.61 (1 H, t, J = 7.0), 7.07 - 7.21 (2 H, m), 7.29 - 7.44 (2 H, m);

MS (FAB) m/z: 546 (M + H)⁺。

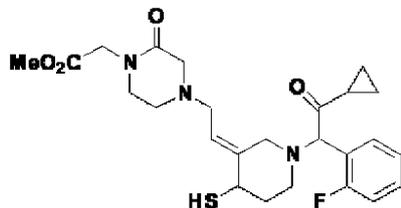
【0369】

(実施例14)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(メトキシカルボニルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン(化合物番号5-99番の化合物)

【0370】

【化23】

10



【0371】

実施例13(e)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}ピペリジンを用いて、実施例2と同様の反応を行い、標記化合物(収率93%)を黄色油状物質として得た。

20

【0372】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.09 (4 H, m), 1.69 - 1.77 (1 H, m), 2.12 - 2.26 (2 H, m), 2.53 - 2.73 (3 H, m), 2.74 - 2.85 (1 H, m), 2.93 - 3.04 (2 H, m), 3.07 及び 3.38 (計1 H, 各 d, J = 12.5), 3.12 - 3.22 (3 H, m), 3.35 - 3.44 (2 H, m), 3.68 - 3.81 (1 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.13 (2 H, s), 4.72 及び 4.73 (計1 H, 各 s), 5.57 及び 5.61 (計1 H, 各 t, J = 7.0), 7.07 - 7.21 (2 H, m), 7.29 - 7.44 (2 H, m);

30

MS (FAB) m/z: 490 (M + H)⁺。

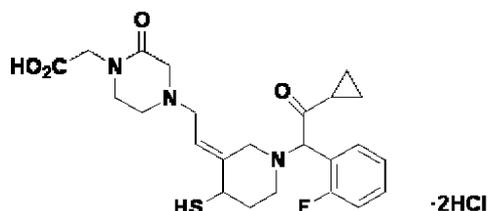
【0373】

(実施例15)(E)-3-{2-[4-(カルボキシメチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]エチリデン}-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-97番の化合物の塩酸塩)

【0374】

【化24】

40



【0375】

実施例14で得られた(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(メトキシカルボニルメチル)-3-オキ

50

ソピペラジン - 1 - イル]エチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン (280 mg) を水 (1 ml) に溶解し、室温で 3 N 塩酸 (5 ml) を加えた後、50 で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒：アセトニトリル / 0.024 N 塩酸 = 15 / 85) で精製することにより、標記化合物 (203 mg、収率 65%) を無色粉末結晶として得た。

【0376】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.78 - 0.88 (2H, m), 0.94 - 1.18 (2H, m), 1.74 - 1.86 (1H, m), 2.14 - 2.28 (1H, m), 2.40 - 2.60 (1H, m), 2.60 - 2.80 (3H, m), 2.86 - 3.02 (1H, m), 3.02 - 3.15 (2H, m), 3.30 - 3.46 (3H, m), 3.50 - 3.66 (3H, m), 3.88 (1H, bs), 4.50 (2H, s), 4.94 (1H, s), 5.80 (1H, t, $J = 7.0$), 7.18 - 7.36 (3H, m), 7.70 - 7.78 (1H, m);

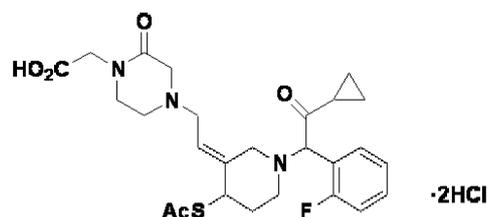
MS (FAB) m/z : 476 (M+H) $^+$.

【0377】

(実施例 16) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - {2 - [4 - (カルボキシメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル]エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル]ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 98 番の化合物の塩酸塩)

【0378】

【化 25】



【0379】

実施例 15 で得られた (E) - 3 - {2 - [4 - (カルボキシメチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル]エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (100 mg) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、無水酢酸 (259 μl) 及びピリジン (514 μl) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン = 3 / 17) で精製することにより、標記化合物のフリー体 (85 mg、収率 90%) を褐色固体として得た。これをジクロロメタン (3 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (82 μl) を加えた後、反応液を減圧下濃縮しエーテルを用いて結晶化することにより、標記化合物 (44 mg、収率 45%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0380】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.72 - 0.85 (2H, m), 0.98 - 1.05 (1H, m), 1.06 - 1.16 (1H, m), 1.79 - 1.90 (1H, m), 2.15 - 2.26 (1H, m), 2.23 及び 2.24 (計 3H, 各 s), 2.35 - 2.49 (1H, m), 2.53 - 2.75 (3H, m), 2.75 - 2.91 (1H, m), 2.97 - 3.22 (3H, m), 3.30 - 3.38 (2H, m), 3.47 - 3.55 (2H, m), 3.56 - 3.65 (1H, m), 4.44 - 4.47 (2H, m), 4.51 - 4.55 (1H, m), 4.93 及び 4.94 (計 1H, 各 s), 5.81 及び 5.83 (計 1H, 各 t, $J = 7.0$), 7.16 - 7.36 (3H, m), 7.64 - 7.72 (1H, m);

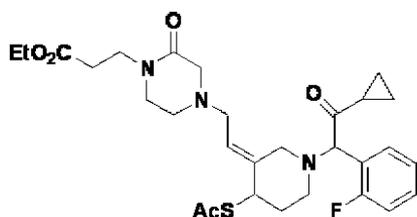
MS (FAB) m/z : 518 (M+H) $^+$.

【0381】

(実施例17)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)ピペリジン(化合物番号5-108番の化合物)

【0382】

【化26】



10

【0383】

(a)(E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

モルホリンの代わりに、1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-2-オキソピペラジン 塩酸塩を用いて、実施例1(d)と同様の反応を行い、標記化合物(収率4.4%)を淡黄色油状物質として得た。

20

【0384】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm: -0.01 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.0$), 1.70-1.95 (4H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=7.0$), 2.84-2.97 (2H, m), 2.99-3.17 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.34-3.42 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J=7.0$), 3.83-3.92 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.0$), 5.57-5.64 (1H, m), 7.10-7.21 (3H, m), 7.22-7.33 (6H, m), 7.37-7.57 (6H, m)。

30

【0385】

(b)(E)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-4-ヒドロキシ-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

上記(a)で得られた(E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例1(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率96%)を淡黄色無定形固体として得た。

【0386】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.0$), 1.64-1.87 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.0$), 2.64-2.71 (2H, m), 2.98-3.17 (2H, m), 3.12 (2H, s), 3.35-3.43 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J=7.0$), 3.91-4.01 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.0$), 5.58 (1H, t, $J=7.0$), 7.10-7.20 (3H, m), 7.21-7.33 (6H, m), 7.37-7.57 (6H, m)。

40

【0387】

(c)(E)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-4-ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩

上記(b)で得られた(E)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]

50

] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 98%) を淡褐色油状物質として得た。

【0388】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.63 - 1.73 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.0), 2.65 - 2.72 (2H, m), 3.07 - 3.15 (4H, m), 3.17 - 3.41 (6H, m), 3.62 (2H, t, J = 7.0), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.17 - 4.22 (1H, m), 5.61 (1H, t, J = 7.0)。

【0389】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 77%) を淡褐色油状物質として得た。

【0390】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.78 - 0.90 (2H, m), 0.95 - 1.09 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.52 - 1.65 (2H, m), 1.67 - 1.78 (1H, m), 1.95 - 2.04 (1H, m), 2.13 - 2.22 (1H, m), 2.44 - 2.52 (1H, m), 2.56 - 2.68 (4H, m), 2.72 及び 2.96 (計 1H, 各 d, J = 13.0), 2.79 - 2.90 (1H, m), 2.93 - 3.02 (2H, m), 3.32 及び 3.47 (計 1H, 各 d, J = 13.0), 3.35 - 3.41 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.0), 4.05 - 4.12 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.0), 4.70 及び 4.71 (計 1H, 各 s), 5.53 - 5.60 (1H, m), 7.08 - 7.21 (2H, m), 7.29 - 7.44 (2H, m)。

【0391】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) ピペリジン

上記 (d) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 22%) を淡褐色油状物質として得た。

【0392】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.77 - 1.08 (4H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.76 - 1.84 (1H, m), 2.08 - 2.24 (2H, m), 2.29 及び 2.30 (計 3H, 各 s), 2.46 - 2.72 (6H, m), 2.74 - 2.82 (1H, m), 2.89 - 3.00 (2H, m), 3.01 - 3.09 (2H, m), 3.05 及び 3.27 (計 1H, 各 d, J = 13.0), 3.33 - 3.40 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.0), 4.14 (2H, q, J = 7.0), 4.26 - 4.35 (1H, m), 4.68 及び 4.70 (計 1H, 各 s), 5.60 (1H, t, J = 7.0), 7.08 - 7.20 (2H, m), 7.29 - 7.43 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 560 (M + H)⁺。

【0393】

(実施例 18) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) -

10

20

30

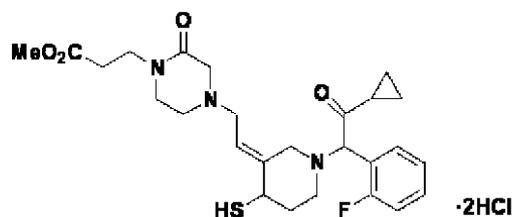
40

50

2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキシピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 1 0 5 番の化合物の塩酸塩)

【 0 3 9 4 】

【 化 2 7 】



10

【 0 3 9 5 】

実施例 1 7 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキシピペラジン - 1 - イル } エチリデン) ピペリジンを用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 7 1 %) を白色粉末結晶として得た。

【 0 3 9 6 】

^1H NMR (5 0 0 MHz , CDCl_3) ppm : 0 . 7 8 - 0 . 9 0 (2 H , m) , 0 . 9 6 - 1 . 0 8 (2 H , m) , 1 . 6 8 - 1 . 7 8 (1 H , m) , 2 . 1 2 - 2 . 2 6 (2 H , m) , 2 . 5 3 - 2 . 6 8 (5 H , m) , 2 . 7 4 - 2 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 9 0 - 3 . 0 1 (2 H , m) , 3 . 0 3 - 3 . 1 0 (3 H , m) , 3 . 1 9 (1 H , s) , 3 . 3 4 - 3 . 4 3 (2 H , m) , 3 . 6 3 (2 H , t , J = 7 . 0) , 3 . 6 7 - 3 . 8 1 (1 H , m) , 3 . 6 9 (3 H , s) , 4 . 7 1 及び 4 . 7 3 (計 1 H , 各 s) , 5 . 5 5 及び 5 . 5 9 (計 1 H , 各 t , J = 7 . 0) , 7 . 0 8 - 7 . 2 1 (2 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 3 6 (1 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 4 3 (1 H , m) ;

20

MS (FAB) m / z : 5 0 4 (M + H) $^+$.

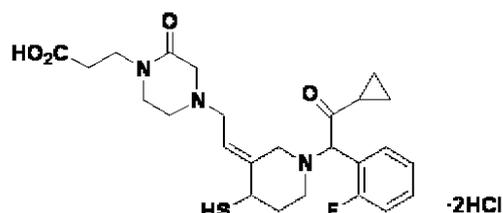
【 0 3 9 7 】

(実施例 1 9) (E) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (カルボキシエチル)] } - 3 - オキシピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 1 0 3 番の化合物の塩酸塩)

30

【 0 3 9 8 】

【 化 2 8 】



40

【 0 3 9 9 】

実施例 1 8 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (メトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキシピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジンを用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 4 8 %) を白色粉末結晶として得た。

【 0 4 0 0 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) ppm : 0 . 7 7 - 1 . 1 1 (4 H , m)

50

), 1.76 - 1.87 (1H, m), 2.14 - 2.27 (1H, m), 2.40 - 2.48 (1H, m), 2.64 - 2.73 (3H, m), 2.87 - 2.99 (3H, m), 3.04 - 3.13 (2H, m), 3.28 - 3.34 (3H, m), 3.44 - 3.47 (2H, m), 3.50 及び 3.59 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.85 - 3.93 (3H, m), 4.95 (1H, s), 5.77 - 5.82 (1H, m), 7.21 - 7.37 (3H, m), 7.69 - 7.75 (1H, m);

MS (FAB) m/z : 490 (M + H)⁺.

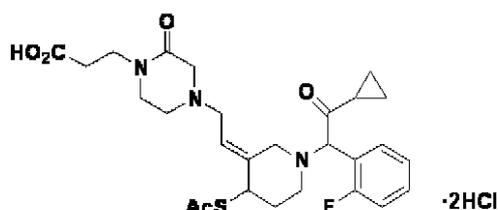
【0401】

(実施例 20) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル} エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 104 番の化合物の塩酸塩)

10

【0402】

【化 29】



20

【0403】

実施例 19 で得られた (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル} エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 35%) を淡黄色粉末結晶として得た。

【0404】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm : 0.78 - 1.17 (4H, m), 1.84 - 1.90 (1H, m), 2.21 - 2.29 (1H, m), 2.25 及び 2.26 (計 3H, 各 s), 2.39 - 2.46 (1H, m), 2.57 - 2.88 (3H, m), 2.90 - 2.94 (3H, m), 2.98 - 3.01 (2H, m), 3.19 - 3.28 (2H, m), 3.33 - 3.38 (2H, m), 3.41 - 3.44 (2H, m), 3.88 - 3.93 (2H, m), 4.54 - 4.55 (1H, m), 4.95 及び 4.96 (計 1H, 各 s), 5.82 - 5.86 (1H, m), 7.21 - 7.38 (3H, m), 7.66 - 7.73 (1H, m).

30

MS (FAB) m/z : 532 (M + H)⁺.

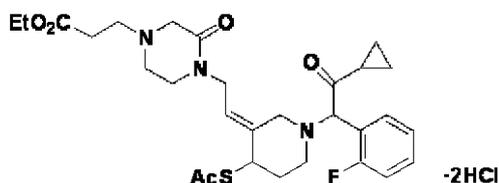
【0405】

(実施例 21) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル} エチリデン) ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 80 番の化合物の塩酸塩)

40

【0406】

【化 30】



50

【0407】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

水素化ナトリウム (1.94 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (430 ml) に溶解し、氷冷下、実施例 1 (c) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン (27.37 g) 及び 1 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン (9.70 g) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (100 ml) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 2/3 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 (14.79 g、収率 54%) を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0408】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: -0.05 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.5), 1.73 - 1.94 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.5), 2.65 - 2.76 (4H, m), 2.84 - 2.93 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.20 - 3.27 (2H, m), 3.40 - 3.55 (1H, m), 3.81 - 4.18 (7H, m), 5.41 - 5.48 (1H, m), 7.11 - 7.29 (9H, m), 7.41 - 7.52 (6H, m)。

20

【0409】

(b) (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡黄色無定形固体として得た。

30

【0410】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.60 - 1.86 (2H, m), 1.98 - 2.11 (1H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.0), 2.65 - 2.77 (4H, m), 3.16 (2H, s), 3.21 - 3.44 (3H, m), 3.88 - 4.20 (7H, m), 5.44 (1H, t, J = 6.5), 7.10 - 7.31 (9H, m), 7.39 - 7.53 (6H, m)。

【0411】

(c) (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡褐色油状物質として得た。

40

【0412】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.62 - 1.83 (2H, m), 2.01 - 2.12 (1H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.0), 2.66 - 2.77 (4H, m), 2.90 - 3.01 (1H, m), 3.15 (2H, s), 3.23 - 3.45 (3H, m), 3.83 - 4.27 (6H, m), 5.57 (1H, t, J = 7.5)。

【0413】

50

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジン

上記(c)で得られた(E) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 93%) を淡黄色油状物質として得た。

【 0 4 1 4 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm : 0.78 - 0.91 (2H, m), 0.97 - 1.10 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.5), 1.62 - 1.77 (2H, m), 1.95 - 2.03 (1H, m), 2.09 - 2.16 (1H, m), 2.43 - 2.54 (2H, m), 2.65 - 2.77 (4H, m), 2.78 - 2.89 (1H, m), 3.00 及び 3.33 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.15 (2H, s), 3.22 - 3.30 (2H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.88 - 4.19 (5H, m), 4.73 及び 4.75 (計 1H, 各 s), 5.42 - 5.49 (1H, m), 7.08 - 7.20 (2H, m), 7.29 - 7.41 (2H, m)。

10

【 0 4 1 5 】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) ピペリジン 2 塩酸塩

20

上記(d)で得られた(E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 4%) を淡黄色粉末結晶として得た。

【 0 4 1 6 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 0.75 - 1.09 (4H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.0), 1.72 - 1.84 (1H, m), 2.05 - 2.32 (6H, m), 2.43 - 2.83 (7H, m), 3.04 - 3.42 (6H, m), 3.77 - 4.35 (5H, m), 4.71 及び 4.74 (計 1H, 各 s), 5.43 - 5.52 (1H, m), 7.06 - 7.22 (2H, m), 7.29 - 7.41 (2H, m);

30

MS (FAB) m / z : 560 (M + H)⁺。

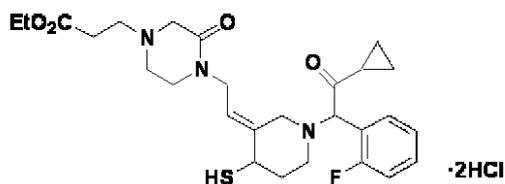
【 0 4 1 7 】

(実施例 2 2) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 79 番の化合物の塩酸塩)

【 0 4 1 8 】

40

【 化 3 1 】



【 0 4 1 9 】

実施例 2 1 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { 4 - [

50

2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) ピペリジンを用いて、実施例 12 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 80%) を白色粉末結晶として得た。

【0420】

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.76 - 0.89 (2H, m), 0.99 - 1.08 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.5), 1.72 - 1.85 (1H, m), 2.12 - 2.26 (1H, m), 2.38 - 3.00 (9H, m), 3.21 - 3.42 (5H, m), 3.51 - 3.68 (1H, m), 3.81 (1H, bs), 4.06 - 4.21 (4H, m), 4.96 (1H, s), 5.62 - 5.71 (1H, m), 7.19 - 7.40 (3H, m), 7.66 - 7.76 (1H, m);

MS (FAB) m/z: 518 (M + H)⁺。

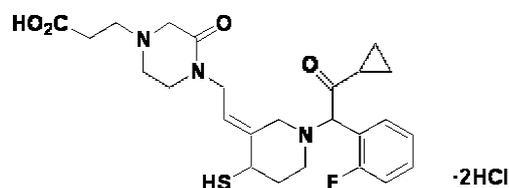
10

【0421】

(実施例 23) (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 75 番の化合物の塩酸塩)

【0422】

【化32】



20

【0423】

実施例 22 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジンを用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 88%) を白色粉末結晶として得た。

30

【0424】

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.77 - 0.89 (2H, m), 0.98 - 1.19 (2H, m), 1.71 - 1.84 (1H, m), 2.10 - 2.28 (1H, m), 2.38 - 3.01 (9H, m), 3.23 - 3.69 (6H, m), 3.81 (1H, bs), 4.05 - 4.29 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.63 - 5.72 (1H, m), 7.16 - 7.40 (3H, m), 7.67 - 7.78 (1H, m);

MS (FAB) m/z: 490 (M + H)⁺。

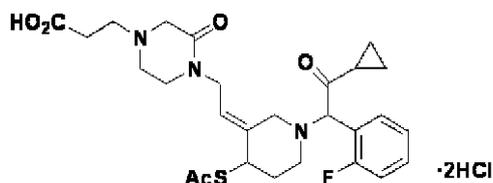
40

【0425】

(実施例 24) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 76 番の化合物の塩酸塩)

【0426】

【化 3 3】



【0 4 2 7】

実施例 23 で得られた (E) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 44%) を淡黄色粉末結晶として得た。

10

【0 4 2 8】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.76 - 0.91 (2H, m), 1.01 - 1.20 (2H, m), 1.81 - 1.90 (1H, m), 2.14 - 2.29 (4H, m), 2.34 - 2.48 (1H, m), 2.53 - 2.92 (8H, m), 3.17 - 3.72 (6H, m), 4.00 - 4.31 (2H, m), 4.46 - 4.56 (1H, m), 4.95 及び 4.97 (計 1H, 各 s), 5.69 - 5.80 (1H, m), 7.18 - 7.40 (3H, m), 7.62 - 7.75 (1H, m);

20

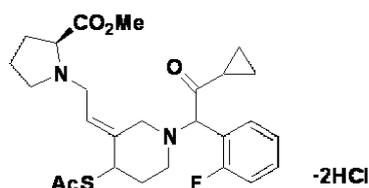
MS (FAB) m / z : 532 (M + H)⁺。

【0 4 2 9】

(実施例 25) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 148 番の化合物の塩酸塩)

【0 4 3 0】

【化 3 4】



30

【0 4 3 1】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

実施例 1 (c) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (4.50 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、氷冷下、(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン 塩酸塩 (1.14 g) 及びトリエチルアミン (2.11 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9) で精製することにより、標記化合物 (1.46 g、収率 35%) を無色無定形固体として得た。

40

【0 4 3 2】

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: -0.04 (3H, s), -0

50

. 02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.69 - 1.98 (7H, m), 2.03 - 2.13 (1H, m), 2.31 - 2.54 (1H, m), 2.71 - 2.98 (1H, m), 3.03 - 3.29 (3H, m), 3.37 - 3.48 (2H, m), 3.59 及び 3.62 (計 3H, 各 s), 3.80 - 3.93 (1H, m), 5.63 - 5.73 (1H, m), 7.08 - 7.19 (3H, m), 7.20 - 7.30 (6H, m), 7.36 - 7.56 (6H, m)。

【0433】

(b) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0434】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.73 - 1.85 (2H, m), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.01 - 2.18 (3H, m), 2.33 - 2.43 (2H, m), 2.53 - 2.75 (1H, m), 3.05 - 3.23 (4H, m), 3.26 - 3.37 (1H, m), 3.64 及び 3.66 (計 3H, 各 s), 3.92 - 4.04 (1H, m), 5.60 - 5.70 (1H, m), 7.10 - 7.20 (3H, m), 7.21 - 7.32 (6H, m), 7.37 - 7.57 (6H, m)。

20

【0435】

(c) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン 2 酢酸塩

上記 (b) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率定量的) を淡褐色油状物質として得た。

【0436】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.71 - 1.81 (2H, m), 1.87 - 2.05 (3H, m), 2.09 - 2.19 (2H, m), 2.34 - 2.43 (1H, m), 2.90 - 2.98 (1H, m), 3.09 - 3.33 (4H, m), 3.37 - 3.45 (1H, m), 3.73 及び 3.74 (計 3H, 各 s), 3.78 (1H, d, J = 14.0), 4.18 - 4.25 (1H, m), 5.70 (1H, t, J = 7.5)。

30

【0437】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 54%) を淡褐色油状物質として得た。

40

【0438】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.79 - 0.90 (2H, m), 0.96 - 1.09 (2H, m), 1.66 - 1.84 (2H, m), 1.87 - 2.02 (3H, m), 2.06 - 2.16 (1H, m), 2.20 - 2.29 (1H, m), 2.31 - 2.39 (1H, m), 2.42 - 2.56 (1H, m), 2.74 - 2.86 (1H, m), 2.85 及び 2.95 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 2.98 及び 3.06 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.08 - 3.19 (2H, m), 3.21 - 3.45 (2H, m), 3.70 及び 3.71 (計 3H, 各 s), 4.06 - 4.16 (1H, m), 4.68 及び 4.69 及び 4.70 (計 1H, 各 s), 5.61 - 5

50

. 70 (1H, m), 7.06 - 7.21 (2H, m), 7.28 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.47 (1H, m)。

【0439】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [(2S) - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 1 - イル]エチリデン}ピペリジン 2 塩酸塩

上記(d)で得られた(E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [(2S) - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 1 - イル]エチリデン}ピペリジンをを用いて、実施例1(h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率22%)を淡褐色粉末結晶として得た。

10

【0440】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.78 - 0.90 (2H, m), 0.95 - 1.09 (2H, m), 1.72 - 1.82 (2H, m), 1.84 - 1.97 (2H, m), 2.04 - 2.40 (4H, m), 2.28 及び 2.29 (計3H, 各s), 2.43 - 2.63 (1H, m), 2.65 - 2.78 (1H, m), 2.81 - 3.35 (6H, m), 3.69 及び 3.70 及び 3.71 及び 3.72 (計3H, 各s), 4.26 - 4.32 (1H, m), 4.65 及び 4.67 及び 4.68 及び 4.69 (計1H, 各s), 5.67 - 5.73 (1H, m), 7.07 - 7.19 (2H, m), 7.29 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m);

MS (FAB) m/z: 489 (M + H)⁺。

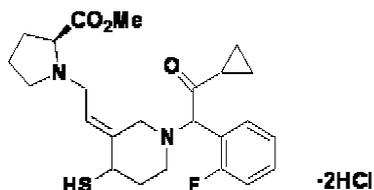
20

【0441】

(実施例26)(E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [(2S) - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 1 - イル]エチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩(化合物番号5-147番の化合物の塩酸塩)

【0442】

【化35】



30

【0443】

実施例25(e)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [(2S) - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 1 - イル]エチリデン}ピペリジンをを用いて、実施例2と同様の反応を行い、標記化合物(収率46%)を淡桃色粉末結晶として得た。

【0444】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.78 - 0.90 (2H, m), 0.95 - 1.08 (2H, m), 1.66 - 1.99 (4H, m), 2.05 - 2.38 (4H, m), 2.53 - 2.66 (1H, m), 2.67 - 2.86 (1H, m), 3.01 - 3.39 (6H, m), 3.65 - 3.79 (1H, m), 3.71 及び 3.72 (計3H, 各s), 4.69 及び 4.71 (計1H, 各s), 5.63 - 5.71 (1H, m), 7.07 - 7.19 (2H, m), 7.28 - 7.35 (1H, m), 7.40 - 7.46 (1H, m);

MS (FAB) m/z: 447 (M + H)⁺。

40

【0445】

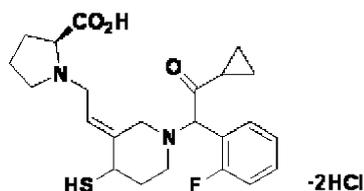
(実施例27)(E) - 3 - {2 - [(2S) - カルボキシピロリジン - 1 - イル]エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエ

50

チル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 1 4 5 番の化合物の塩酸塩)

【 0 4 4 6 】

【 化 3 6 】



10

【 0 4 4 7 】

実施例 2 6 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [(2 S) - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジンを用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 7 6 %) を淡黄色粉末結晶として得た。

【 0 4 4 8 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 2 - 0 . 9 0 (2 H , m) , 0 . 9 5 - 1 . 2 0 (2 H , m) , 1 . 6 7 - 2 . 2 6 (4 H , m) , 2 . 2 8 - 2 . 5 3 (3 H , m) , 2 . 5 5 - 3 . 2 1 (3 H , m) , 3 . 3 7 - 4 . 3 8 (7 H , m) , 4 . 9 4 - 5 . 0 9 (1 H , m) , 6 . 1 0 - 6 . 3 1 (1 H , m) , 7 . 1 1 - 7 . 3 7 (3 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 8 3 (1 H , m) ;

20

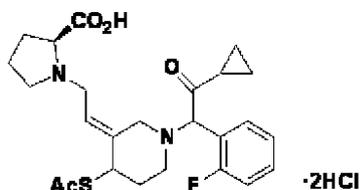
MS (FAB) m / z : 4 3 3 (M + H) $^+$.

【 0 4 4 9 】

(実施例 2 8) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [(2 S) - カルボキシピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 1 4 6 番の化合物の塩酸塩)

【 0 4 5 0 】

【 化 3 7 】



30

【 0 4 5 1 】

実施例 2 7 で得られた (E) - 3 - { 2 - [(2 S) - カルボキシピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (1 0 0 mg) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、無水酢酸 (2 8 μ l) 及びトリエチルアミン (9 7 μ l) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒 : アセトニトリル / トリエチルアミン (0 . 2 %) 及び酢酸 (0 . 2 %) を含有する水 = 3 / 7) で精製することにより、標記化合物のフリー体 (5 7 mg、収率 6 1 %) を淡褐色油状物質として得た。これをジクロロメタン (1 ml) に溶解し、室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (6 0 μ l) を加えた後、反応液を減圧下濃縮しエーテルを用いて結晶化することにより、標記化合物 (4 1 mg、収率 6 2 %) を淡褐色粉末結晶として得た。

40

【 0 4 5 2 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 2 - 0 . 9 2 (2 H , m) , 0 . 9 9 - 1 . 2 1 (2 H , m) , 1 . 7 1 - 2 . 0 0 (3 H , m) ,

50

2.12 - 2.35 (2H, m), 2.25 及び 2.26 及び 2.27 (計 3H, 各 s), 2.38 - 2.89 (4H, m), 3.17 - 3.50 (3H, m), 3.55 - 4.06 (4H, m), 4.53 (1H, m), 4.94 及び 4.97 及び 4.99 (計 1H, 各 s), 6.10 - 6.21 (1H, m), 7.16 - 7.39 (3H, m), 7.63 - 7.77 (1H, m);

MS (FAB) m/z : 475 (M + H)⁺.

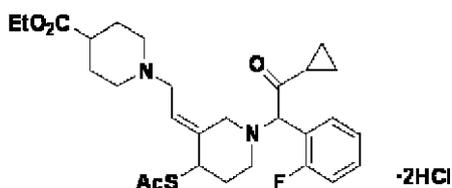
【0453】

(実施例 29) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン} ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 8 番の化合物の塩酸塩)

10

【0454】

【化 38】



【0455】

20

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン} - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

モルホリンの代わりに、4 - (エトキシカルボニル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 37%) を無色無定形固体として得た。

【0456】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm : -0.04 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.68 - 2.07 (10H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.77 - 2.91 (3H, m), 2.93 - 3.10 (2H, m), 3.27 - 3.65 (1H, m), 3.82 - 3.92 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 5.57 - 5.66 (1H, m), 7.06 - 7.19 (3H, m), 7.20 - 7.30 (6H, m), 7.36 - 7.58 (6H, m)。

30

【0457】

(b) (E) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン} - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を無色油状物質として得た。

40

【0458】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.64 - 2.11 (10H, m), 2.24 - 2.35 (1H, m), 2.83 - 2.94 (2H, m), 2.94 - 3.07 (2H, m), 3.35 - 3.44 (2H, m), 3.95 - 4.01 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.0), 5.62 (1H, t, J = 6.0), 7.13 - 7.21 (3H, m), 7.23 - 7.33 (6H, m), 7.41 - 7.55 (6H, m)。

【0459】

(c) (E) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩

50

上記 (b) で得られた (E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 5 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 99%) を褐色結晶として得た。

【0460】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.41 - 1.50 (1H, m), 1.60 - 2.12 (6H, m), 2.23 - 2.34 (1H, m), 2.83 - 3.09 (5H, m), 3.30 (2H, q, J = 7.0), 3.39 - 3.51 (1H, m), 3.75 - 3.82 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.19 - 4.25 (1H, m), 5.58 - 5.75 (1

10

【0461】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジン 2 酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 63%) を淡褐色油状物質として得た。

【0462】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.76 - 1.10 (4H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.42 - 1.51 (1H, m), 1.65 - 2.04 (8H, m), 2.08 - 2.23 (2H, m), 2.27 - 2.37 (1H, m), 2.42 - 2.53 (1H, m), 2.76 及び 2.96 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 2.77 - 2.95 (1H, m), 3.00 - 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.45 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 4.06 - 4.11 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.69 及び 4.72 (計 1H, 各 s), 5.61 - 5.70 (1H, m), 7.07 - 7.21 (2H, m), 7.28 - 7.45 (2H, m)。

20

【0463】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩

30

上記 (d) で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 17%) を黄色粉末結晶として得た。

【0464】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 0.77 - 1.11 (4H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.67 - 1.98 (7H, m), 2.07 - 2.29 (3H, m), 2.28 及び 2.29 (計 3H, 各 s), 2.47 - 2.62 (1H, m), 2.65 - 2.96 (5H, m), 2.81 及び 3.02 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.26 - 3.39 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.27 - 4.36 (1H, m), 4.66 及び 4.69 (計 1H, 各 s), 5.64 (1H, t, J = 7.0), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.28 - 7.45 (2H, m);

40

MS (FAB) m/z: 517 (M + H)⁺。

【0465】

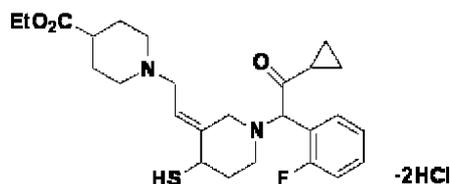
(実施例 30) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 7 番の化合物の

50

塩酸塩)

【0466】

【化39】



【0467】

実施例29(e)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}ピペリジンを用いて、実施例12と同様の反応を行い、標記化合物(収率97%)を淡黄色粉末結晶として得た。

【0468】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm: 0.75 - 1.10 (4 H, m), 1.25 (3 H, t, $J = 7.0$), 1.67 - 1.80 (3 H, m), 1.82 - 1.99 (4 H, m), 2.10 - 2.31 (3 H, m), 2.54 - 2.68 (1 H, m), 2.69 - 2.97 (5 H, m), 3.14 及び 3.35 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 3.16 - 3.23 (1 H, m), 3.72 - 3.83 (1 H, m), 4.13 (2 H, q, $J = 7.0$), 4.69 及び 4.71 (計 1 H, 各 s), 5.61 (1 H, m), 7.05 - 7.21 (2 H, m), 7.23 - 7.46 (2 H, m);

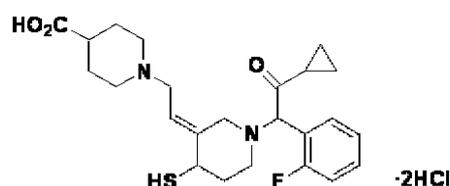
MS (FAB) m/z : 475 ($M + H$)⁺.

【0469】

(実施例31)(E)-3-{2-[4-(カルボキシピペリジン)-1-イル]エチリデン}-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-3番の化合物の塩酸塩)

【0470】

【化40】



【0471】

実施例30で得られた(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率90%)を淡黄色粉末結晶として得た。

【0472】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.73 - 0.83 (2 H, m), 1.03 - 1.13 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (1 H, m), 2.13 - 2.31 (2 H, m), 2.47 (2 H, br), 2.59 - 2.98 (7 H, m), 3.04 - 3.27 (1 H, m), 3.39 及び 3.45 (計 1 H, 各 d, $J = 12.0$), 3.51 - 3.68 (2 H, m), 3.80 - 3.89 (3 H, m), 5.00 及び 5.01 (計 1 H, 各 s), 6.41 (1 H, t, $J = 7.5$), 7.22 - 7.25 (2 H, m), 7.27 - 7.35 (1 H, m), 7.58 - 7.60 (1 H, m);

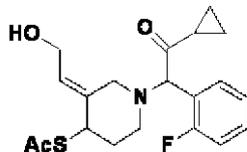
MS (FAB) m/z : 447 ($M + H$)⁺.

【0473】

(実施例32)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン(化合物番号3-2番の化合物)

【0474】

【化41】



10

【0475】

(a)(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-[(エトキシカルボニル)メチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

(E)-3-[(エトキシカルボニル)メチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン-4-オール(23.06g)をジクロロメタン(200ml)に溶解し、氷冷下、メシルクロリド(4.60ml)及びトリエチルアミン(9.77ml)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、(E)-3-[(エトキシカルボニル)メチリデン]-4-メシロキシ-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンの粗生成物を淡黄色無定形固体として得た。これをエタノール(250ml)に溶解し、室温でチオ酢酸カリウム(12.32g)を加えた後、70℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/5)で精製することにより、標記化合物(18.35g、収率70%)を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0476】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.11(3H, t, J=7.0), 1.89-1.99(1H, m), 2.10-2.24(1H, m), 2.27(3H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.51-2.65(1H, m), 3.83(1H, m), 3.98-4.08(2H, m), 4.30-4.37(1H, m), 5.98(1H, s), 7.12-7.51(15H, m)。

30

【0477】

(b)(E)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-4-スルファニル-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

上記(a)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-[(エトキシカルボニル)メチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン(18.35g)をジクロロメタン(300ml)に溶解し、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.01Nトルエン溶液(151ml)を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム4水和物水溶液を加え、室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン/ジクロロメタン=1/2/1)で精製することにより、標記化合物(10.00g、収率66%)を淡黄色無定形固体として得た。

40

【0478】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.75-1.92(1H, m), 2.25-2.57(3H, m), 2.74-3.13(2H, m), 3.53-3.72(1H, m), 4.03-4.22(2H, m), 5.71-5.85(1H, m), 7.10-7.60(15H, m)。

50

【0479】

(c) (E) - 3 - [2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチリデン] - 4 - スルファニル - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (b) で得られた (E) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 4 - スルファニル - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (10.00 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、 t - ブチルジメチルシリルクロリド (5.63 g)、トリエチルアミン (5.23 ml) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.15 g) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、ジクロロメタンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 10) で精製することにより、標記化合物 (10.66 g、収率 83%) を無色無定形固体として得た。

10

【0480】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.01 - 0.05 (6H, m), 0.85 - 0.90 (9H, m), 1.73 - 1.85 (1H, m), 2.20 - 2.51 (3H, m), 2.86 - 3.20 (2H, m), 3.60 - 3.64 (1H, m), 4.11 - 4.19 (2H, m), 5.64 - 5.71 (1H, m), 7.12 - 7.53 (15H, m)。

【0481】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 3 - [2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチリデン] - 4 - スルファニル - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (10.66 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (2.93 ml)、ピリジン (5.00 ml) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.13 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 10) で精製することにより、標記化合物 (10.95 g、収率 95%) を無色無定形固体として得た。

20

【0482】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.04 - 0.07 (6H, m), 0.83 - 0.92 (9H, m), 1.75 - 1.92 (1H, m), 2.19 - 2.34 (5H, m), 2.41 - 2.70 (1H, m), 2.90 - 3.13 (2H, m), 4.06 - 4.21 (2H, m), 4.21 - 4.34 (1H, m), 5.66 (1H, t, J = 6.0), 7.11 - 7.54 (15H, m)。

30

【0483】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記 (d) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (10.95 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (15 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン = 1 / 10 ~ 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 (6.90 g、収率定量的) を茶色油状物質として得た。

40

【0484】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.96 - 2.10 (1H, m), 2.26 - 2.43 (4H, m), 3.13 - 3.28 (1H, m), 3.29 - 3.41 (1H, m), 3.57 - 3.67 (1H, m), 4.02 - 4.11 (1H, m), 4.14 - 4.28 (2H, m), 4.40 - 4.45 (1H, m), 6.04 - 6.11 (1H, m)。

50

【0485】

(f) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン

上記(e)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩(6.90g)を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率74%)を黄色油状物質として得た。

【0486】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.75 - 0.92 (2H, m), 0.96 - 1.11 (2H, m), 1.59 - 1.87 (2H, m), 2.07 - 2.19 (1H, m), 2.19 - 2.34 (3H, m), 2.44 - 2.63 (1H, m), 2.64 - 2.79 (1H, m), 2.82 及び 3.09 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.26 及び 3.41 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.97 - 4.18 (2H, m), 4.23 - 4.37 (1H, m), 4.73 及び 4.78 (計1H, 各s), 5.75 - 5.87 (1H, m), 7.70 - 7.24 (2H, m), 7.29 - 7.41 (2H, m)。

10

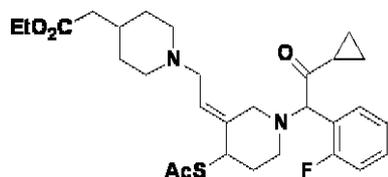
【0487】

(実施例33)(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン (化合物番号5 - 14番の化合物)

20

【0488】

【化42】



【0489】

実施例32(f)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン(500mg)及び無水トシル酸(580mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.22ml)を加えた後、室温で5.5時間攪拌した。反応液に4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン(450mg)及びトリエチルアミン(0.37ml)を加え、室温で3時間攪拌した後、3晩放置した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン = 1/10)で粗精製した後、分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:アセトニトリル/トリエチルアミン(0.2%及び酢酸(0.2%))を含有する水 = 13/7)で精製した。溶出フラクションを酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物(204mg、収率29%)を黄色油状物質として得た。

30

40

【0490】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.77 - 0.92 (2H, m), 0.94 - 1.10 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.55 - 1.89 (7H, m), 2.08 - 2.19 (2H, m), 2.21 - 2.26 (2H, m), 2.27 - 2.32 (3H, m), 2.48 - 2.61 (1H, m), 2.62 - 2.72 (1H, m), 2.72 - 3.40 (7H, m), 4.07 - 4.17 (2H, m)

50

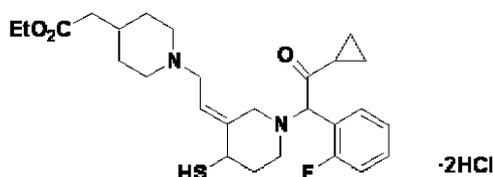
m), 4.24 - 4.36 (1H, m), 4.65 - 4.75 (1H, m), 5.69 (1H, bs), 7.08 - 7.22 (2H, m), 7.29 - 7.42 (2H, m)。

【0491】

(実施例34)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-13番の化合物の塩酸塩)

【0492】

【化43】



10

【0493】

実施例33で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}ピペリジン(204mg)をエタノール(10ml)に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(201mg、収率93%)を無色無定形固体として得た。

20

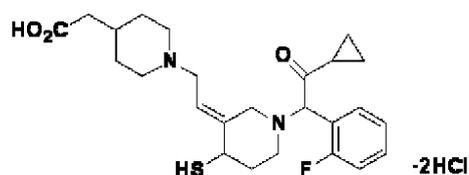
【0494】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 0.71 - 0.86 (2H, m), 1.03 - 1.12 (2H, m), 1.14 (3H, t, J=7.0), 1.71 - 1.82 (1H, m), 1.94 - 2.08 (2H, m), 2.09 - 2.49 (6H, m), 2.57 - 3.02 (4H, m), 3.33 - 3.48 (1H, m), 3.49 - 3.71 (4H, m), 3.76 - 3.83 (2H, m), 3.83 - 3.92 (1H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 5.03および5.04(計1H, 各s), 6.31 - 6.43 (1H, m), 7.13 - 7.31 (2H, m), 7.31 - 7.42 (1H, m), 7.54 - 7.65 (1H, m)。

30

【0495】

(実施例35)(E)-3-[2-(4-カルボキシメチルピペリジン-1-イル)エチリデン]-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-9番の化合物の塩酸塩)



40

【0496】

実施例34で得られた(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率57%)を無色無定形固体として得た。

【0497】

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) ppm: 0.72 - 0.88 (2H, m), 1.04 - 1.17 (2H, m), 1.71 - 1.83 (1H, m), 1.94 - 2

50

. 1 1 (2 H , m) , 2 . 1 1 - 2 . 3 4 (5 H , m) , 2 . 4 6 (2 H , b s) , 2 . 6 5 - 2 . 7 6 (1 H , m) , 2 . 7 6 - 3 . 0 7 (4 H , m) , 3 . 4 6 (1 H , d , J = 1 2 . 5) , 3 . 5 9 (1 H , d , J = 1 2 . 5) , 3 . 6 2 - 3 . 7 5 (2 H , m) , 3 . 8 3 - 3 . 9 6 (2 H , m) , 5 . 0 8 (1 H , s) , 6 . 4 0 (1 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 3 1 (2 H , m) , 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (1 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 6 7 (1 H , m) ;

I R (K B r , c m ⁻¹) : 2 5 5 6 , 1 7 1 4 , 1 4 9 3 .

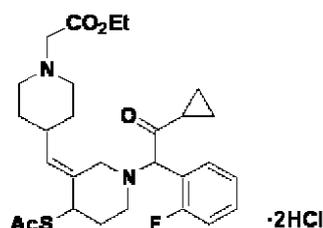
【 0 4 9 8 】

(実施例 3 6) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 3 2 番の化合物の塩酸塩)

10

【 0 4 9 9 】

【 化 4 5 】



20

【 0 5 0 0 】

(a) 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] ヒドロキシメチル } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン

1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン (2 2 . 9 9 g) をテトラヒドロフラン (2 5 0 m l) に溶解し、 - 7 8 でナトリウム ビス (トリメチルシリル) アミドの 1 . 0 N テトラヒドロフラン溶液 (6 8 m l) を滴下し、同温で 2 0 分攪拌した後、1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (1 3 . 4 3 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3 5 m l) を - 7 8 で滴下し、同温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒で抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 1 / 0) で精製することにより、標記化合物 (1 2 . 3 2 g 、収率 3 4 %) を淡黄色無定形固体として得た。

30

【 0 5 0 1 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 2 7 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 4 1 - 2 . 1 8 (8 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 5 1 (1 H , m) , 2 . 6 7 - 3 . 2 5 (8 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 7 1 (2 H , m) , 4 . 1 8 (2 H , q , J = 7 . 0) , 7 . 1 1 - 7 . 6 0 (1 5 H , m) .

【 0 5 0 2 】

(b) (E) - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン

上記 (a) で得られた 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] ヒドロキシメチル } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン (9 . 8 7 g) をテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (7 . 0 m l) 、 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (1 9 m l) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 2 3 g) を加えた後、室温で 1 7 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒で希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 4 / 1) で精製すること

40

50

により、標記化合物 (3 . 9 2 g、収率 4 1 %) を黄色無定形固体として得た。

【 0 5 0 3 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 2 7 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 5 0 - 1 . 6 6 (4 H , m) , 1 . 8 9 - 2 . 0 1 (1 H , m) , 2 . 1 0 - 2 . 2 1 (2 H , m) , 2 . 5 0 - 2 . 6 9 (4 H , m) , 2 . 8 3 - 2 . 9 3 (2 H , m) , 3 . 0 8 - 3 . 2 3 (4 H , m) , 4 . 1 8 (2 H , q , J = 7 . 0) , 6 . 4 9 (1 H , d , J = 1 0 . 0) , 7 . 1 4 - 7 . 3 3 (9 H , m) , 7 . 4 6 - 7 . 5 6 (6 H , m) 。

【 0 5 0 4 】

(c) (E) - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

上記 (b) で得られた (E) - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン (6 . 1 4 g) をエタノール (4 0 m l) 及びジクロロメタン (4 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 5 5 g) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 3) で精製することにより、標記化合物 (4 . 1 7 g、収率 6 8 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 5 0 5 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 2 9 (3 H , t , J = 7 . 5) , 1 . 4 4 - 2 . 1 8 (7 H , m) , 2 . 7 7 - 3 . 2 2 (1 0 H , m) , 3 . 9 1 - 4 . 0 2 (1 H , m) , 4 . 2 0 (2 H , q , J = 7 . 5) , 5 . 3 1 (1 H , d , J = 1 0 . 0) , 7 . 0 9 - 7 . 3 0 (9 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 5 6 (6 H , m) 。

【 0 5 0 6 】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } ピペリジン 2 トリフルオロ酢酸塩

上記 (c) で得られた (E) - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール (2 . 9 8 g) をトルエン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下、チオ酢酸 (1 . 2 0 m l) および N , N - ジメチルホルムアミド ジネオペンチルアセタール (4 . 8 0 m l) を加えた後、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 3) で精製することにより、(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { [1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (1 . 9 7 g、不純物含有) を淡黄色無定形固体として得た。

【 0 5 0 7 】

上記混合物 (1 . 9 7 g) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (0 . 6 0 m l) を加えた後、室温で 3 0 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (エタノール / ジクロロメタン = 1 / 4 ~ 2 / 3) で精製することにより、標記化合物 (1 . 5 3 g、収率 4 8 %) を黄色無定形固体として得た。

【 0 5 0 8 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 2 9 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 6 7 - 2 . 6 1 (1 0 H , m) , 3 . 0 0 - 4 . 0 3 (1 0 H , m) , 4 . 2 5 (2 H , q , J = 7 . 0) , 4 . 3 9 (1 H , t , J = 4 . 5) , 5 . 7 1 (1 H , d , J = 1 0 . 0) 。

【 0 5 0 9 】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2

-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチリデン}ピペリジン 2塩酸塩

上記(d)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-{[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチリデン}ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率81%)を無色無定形固体として得た。

【0510】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.76 - 0.89 (2H, m), 0.90 - 1.12 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$), 1.39 - 2.34 (11H, m), 2.41 - 2.98 (7H, m), 3.18 及び 3.19 (計 2H, 各 s), 3.28 - 3.39 (1H, m), 4.13 - 4.33 (3H, m), 4.63 及び 4.70 (計 1H, 各 s), 5.38 (1H, d, $J = 9.0$), 7.05 - 7.21 (2H, m), 7.27 - 7.37 (1H, m), 7.39 - 7.51 (1H, m);

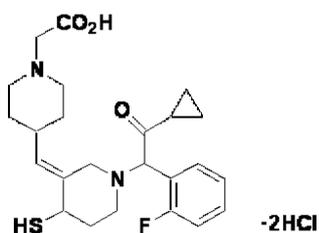
IR (KBr, cm^{-1}): 2614, 1697.

【0511】

(実施例37)(E)-3-{[1-(カルボキシメチル)ピペリジン-4-イル]メチリデン}-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号3-27番の化合物の塩酸塩)

【0512】

【化46】



【0513】

実施例36(e)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]メチリデン}ピペリジン(1.13g)をエタノール(20ml)に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を3N塩酸(20ml)に溶解し、50で12.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:アセトニトリル/0.024N塩酸=10/90)で精製することにより、標記化合物(0.38g、収率34%)を無色無定形固体として得た。

【0514】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.75 - 0.87 (2H, m), 0.96 - 1.19 (2H, m), 1.62 - 2.54 (8H, m), 2.62 - 3.19 (4H, m), 3.31 - 3.87 (5H, m), 4.10 及び 4.11 (計 2H, 各 s), 4.94 及び 4.95 (計 1H, 各 s), 5.49 及び 5.50 (計 1H, 各 d, $J = 9.0$), 7.18 - 7.39 (3H, m), 7.70 - 7.78 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 2659, 1713, 1494.

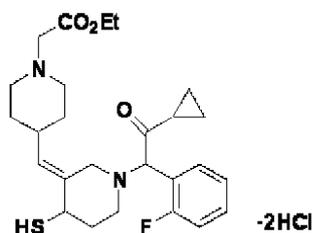
【0515】

(実施例38)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{[1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル]

】メチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 3 1 番の化合物の塩酸塩)

【 0 5 1 6 】

【 化 4 7 】



10

【 0 5 1 7 】

実施例 3 7 で得られた (E) - 3 - { [1 - (カルボキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (0 . 1 7 g) をエタノール (4 m l) に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌し、 - 2 0 で 3 日間静置した後、さらに室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (エタノール / ジクロロメタン = 1 / 9 9 ~ 1 / 4) で精製することにより、標記化合物 (0 . 1 6 g 、 収率 8 9 %) を無色無定形固体として得た。

20

【 0 5 1 8 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 7 7 - 1 . 1 2 (4 H , m) , 1 . 2 8 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 4 1 - 2 . 3 6 (8 H , m) , 2 . 5 5 - 3 . 3 6 (1 0 H , m) , 3 . 6 8 - 3 . 8 1 (1 H , m) , 4 . 1 9 (2 H , q , J = 7 . 0) , 4 . 6 6 及び 4 . 7 2 (計 1 H , 各 s) , 5 . 3 2 及び 5 . 3 4 (計 1 H , 各 d , J = 9 . 0) , 7 . 0 3 - 7 . 5 5 (4 H , m) ;

IR (K B r , c m ⁻¹) : 2 6 1 7 , 1 7 1 3 , 1 4 9 4 .

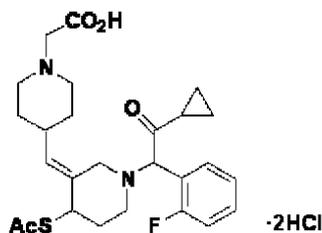
【 0 5 1 9 】

(実施例 3 9) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { [(1 - カルボキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 2 8 番の化合物の塩酸塩)

30

【 0 5 2 0 】

【 化 4 8 】



40

【 0 5 2 1 】

実施例 3 7 で得られた (E) - 3 - { [1 - (カルボキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] メチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 2 8 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 5 2 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 5 2 2 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 7 3 - 0 . 8 9 (2 H , m) , 0 . 9 5 - 1 . 0 7 (2 H , m) , 1 . 6 7 - 2 . 3 4 (1 1 H , m) , 2 . 4 7 - 3 . 4 2 (1 0 H , m) , 4 . 2 1 及び 4 . 2 7 (計 1 H , 各 t , J = 4 . 5) , 4 . 7

50

3 及び 4.75 (計 1H, 各 s), 5.37 - 5.45 (1H, m), 7.09 - 7.20 (2H, m), 7.31 - 7.39 (2H, m);

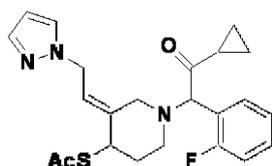
IR (KBr, cm^{-1}): 2627, 1698。

【0523】

(実施例 40) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン (化合物番号 1 - 2 番の化合物)

【0524】

【化 39】



10

【0525】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

窒素気流下、実施例 1 (b) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン (14.7 g)、1H - ピラゾール (2.0 g) 及び 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン (8.9 g) をトルエン (150 ml) に溶解し、氷冷下、トリブチルホスフィン (8.8 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 6) で精製することにより、標記化合物 (9.78 g、収率 57%) を無色無定形固体として得た。

20

【0526】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.82 (1H, bs), 1.90 - 2.03 (3H, m), 3.04 (1H, bs), 3.74 (1H, bs), 3.97 (1H, m), 4.78 - 4.90 (2H, m), 5.86 (1H, t, $J = 7.0$), 6.33 - 6.34 (1H, m), 7.22 - 7.23 (5H, m), 7.28 - 7.32 (4H, m), 7.48 - 7.68 (8H, m)。

30

【0527】

(b) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 77%) を無色粉末結晶として得た。

40

【0528】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.44 - 1.50 (1H, m), 1.65 - 1.70 (1H, m), 1.82 - 1.89 (1H, m), 2.08 - 2.12 (1H, m), 2.85 (1H, bs), 3.38 - 3.41 (1H, m), 4.01 (1H, bs), 4.73 - 4.82 (2H, m), 5.79 (1H, t, $J = 6.5$), 6.28 (1H, m), 7.15 - 7.17 (5H, m), 8.24 - 7.27 (4H, m), 7.42 (1H, m), 7.49 (6H, bs), 7.53 (1H, m)。

【0529】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記 (b) で得られた (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 1 -

50

イル)エチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例1(h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率56%)を黄色無定形固体として得た。

【0530】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.85-1.92(1H, m), 2.24(3H, s), 2.26-2.34(1H, m), 2.64-2.67(1H, m), 2.79-2.83(1H, m), 4.21-4.36(3H, m), 4.65-4.78(2H, m), 5.79(1H, t, J=7.0), 6.26(1H, m), 7.11-7.15(5H, m), 7.22-7.27(4H, m), 7.42(1H, m), 7.45(6H, bs), 7.62(1H, m)。

【0531】

(d)(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(c)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例3(c)と同様の反応を行い、標記化合物(収率32%)を褐色油状物質として得た。

【0532】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 2.03-2.07(1H, m), 2.35(3H, s), 2.38-2.45(1H, m), 3.23-3.30(1H, m), 3.38-3.43(1H, m), 3.73(1H, d, J=14.0), 4.12(1H, d, J=14.0), 4.43-4.45(1H, m), 4.68-4.84(2H, m), 6.03(1H, t, J=7.0), 6.23-6.24(1H, m), 7.39-7.40(1H, m), 7.46(1H, bs)。

【0533】

(e)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン

上記(d)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率75%)を黄色油状物質として得た。

【0534】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 0.75-0.88(2H, m), 0.97-1.06(2H, m), 1.79-1.86(1H, m), 2.10-2.21(1H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.28及び2.29(計3H, 各s), 2.49-2.62(1H, m), 2.68-2.73及び2.76-2.81(計1H, 各m), 2.89及び3.16(計1H, 各d, J=12.5), 3.32及び3.43(計1H, 各d, J=12.5), 4.28-4.35(1H, m), 4.67-4.75(3H, m), 5.80(1H, t, J=7.0), 6.22-6.24(1H, m), 7.08-7.17(2H, m), 7.28-7.38(3H, m), 7.47-7.48(1H, m)。

【0535】

(実施例41)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号1-1番の化合物の塩酸塩)

【0536】

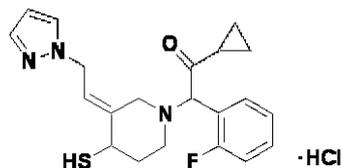
10

20

30

40

【化50】



【0537】

実施例40(e)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジンを用いて、実施例2と同様の反応を行い、標記化合物(収率27%)を無色無定形固体として得た。

10

【0538】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.80 (2H, m), 0.98 - 1.03 (1H, m), 1.06 - 1.13 (1H, m), 1.74 - 1.81 (1H, m), 2.13 - 2.24 (1H, m), 2.39 - 2.47 (1H, m), 2.51 - 2.54 (1H, m), 2.83 - 2.88 及び 2.91 - 2.97 (計1H, 各m), 3.33 - 3.38 (1H, m), 3.75 - 3.80 (1H, m), 4.90 - 4.96 (3H, m), 5.94 - 5.98 (1H, m), 6.33 (1H, t, $J = 2.0$), 7.17 - 7.22 (1H, m), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.63 - 7.66 (3H, m), 7.70 - 7.71 (2H, m);

20

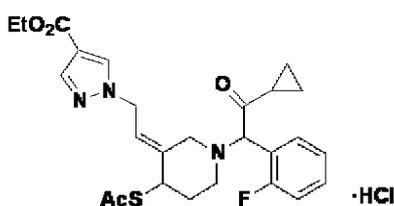
IR (KBr, cm^{-1}): 1712, 1495.

【0539】

(実施例42)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン 塩酸塩(化合物番号1-26番の化合物の塩酸塩)

【0540】

【化50】



30

【0541】

(a)(E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

実施例1(b)で得られた(E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン及び4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾールを用いて、実施例40(a)と同様の反応を行い、標記化合物(収率83%)を無色無定形固体として得た。

40

【0542】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.36 - 1.49 (2H, m), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$), 1.71 - 1.82 (1H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.40 (1H, bs), 3.93 - 3.97 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.0$), 4.73 - 4.86 (2H, m), 5.84 (1H, t, $J = 7.0$), 7.19 - 7.23 (5H, m), 7.27 - 7.32 (5H, m), 7.52 (5H, bs), 7.95 (

50

1 H, s), 7.97 (1 H, s)。

【0543】

(b) (E) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(a)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例1(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率定量的)を無色無定形固体として得た。

【0544】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.34 (3 H, t, J = 7.0), 1.81 - 1.90 (1 H, m), 2.07 - 2.12 (1 H, m), 2.87 (2 H, bs), 3.46 (2 H, bs), 3.98 (1 H, bs), 4.28 (2 H, q, J = 7.0), 4.68 - 4.79 (2 H, m), 5.76 (1 H, t, J = 7.0), 7.12 - 7.15 (3 H, m), 7.21 - 7.25 (6 H, m), 7.45 (6 H, bs), 7.89 (2 H, s)。

10

【0545】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(b)で得られた(E) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例1(h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率88%)を黄色無定形固体として得た。

20

【0546】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3 H, t, J = 7.0), 1.86 - 1.94 (1 H, m), 2.21 - 2.24 (1 H, m), 2.24 (3 H, s), 3.80 - 3.83 (1 H, m), 4.11 (2 H, q, J = 7.0), 4.19 - 4.27 (6 H, m), 5.77 (1 H, t, J = 7.0), 7.12 - 7.17 (5 H, m), 7.22 - 7.26 (5 H, m), 7.43 - 7.45 (5 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.91 (1 H, s)。

【0547】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(c)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例3(c)と同様の反応を行い、標記化合物(収率23%)を褐色無定形固体として得た。

30

【0548】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.33 (3 H, t, J = 7.0), 2.07 - 2.10 (1 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.38 - 2.46 (1 H, m), 3.22 - 3.28 (1 H, m), 3.36 - 3.42 (1 H, m), 3.73 (1 H, d, J = 14.0), 4.11 (1 H, d, J = 14.0), 4.27 (2 H, q, J = 7.0), 4.44 - 4.46 (1 H, m), 4.72 - 4.84 (2 H, m), 6.04 - 6.07 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.88 (1 H, s)。

40

【0549】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン 塩酸塩

上記(d)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] ピペリジン トリフルオロ

50

酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 74%) を黄色無定形固体として得た。

【0550】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.75 - 0.88 (2H, m), 1.00 - 1.07 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.0$), 1.80 - 1.87 (1H, m), 2.08 - 2.26 (2H, m), 2.28 及び 2.30 (計 3H, 各 s), 2.50 - 2.60 (1H, m), 2.67 - 2.72 及び 2.78 - 2.82 (計 1H, 各 m), 2.87 及び 3.18 (計 1H, 各 d, $J = 12.5$), 3.29 及び 3.44 (計 1H, 各 d, $J = 12.5$), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$), 4.33 - 4.35 (1H, m), 4.67 - 4.76 (3H, m), 5.79 (1H, t, $J = 7.0$), 7.08 - 7.17 (2H, m), 7.29 - 7.37 (2H, m), 7.85 - 7.87 (2H, m)。

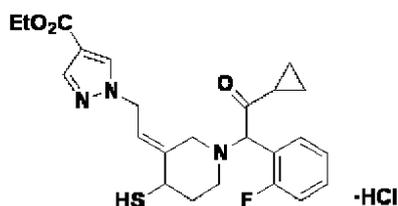
10

【0551】

(実施例 43) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 25 番の化合物の塩酸塩)

【0552】

【化 5 2】



20

【0553】

実施例 42 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 46%) を黄色無定形固体として得た。

30

【0554】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.76 - 0.88 (2H, m), 1.00 - 1.04 (2H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$), 1.73 - 1.79 (1H, m), 2.09 - 2.12 (1H, m), 2.17 - 2.28 (1H, m), 2.54 - 2.60 及び 2.61 - 2.67 (計 1H, 各 m), 2.78 - 2.85 (1H, m), 3.04 及び 3.24 (計 1H, 各 d, $J = 12.5$), 3.31 及び 3.54 (計 1H, 各 d, $J = 12.5$), 3.65 - 3.70 及び 3.73 - 3.77 (計 1H, 各 m), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$), 4.69 - 4.77 (3H, m), 5.74 - 5.82 (1H, m), 7.09 - 7.17 (2H, m), 7.29 - 7.38 (2H, m), 7.87 - 7.90 (2H, m);

40

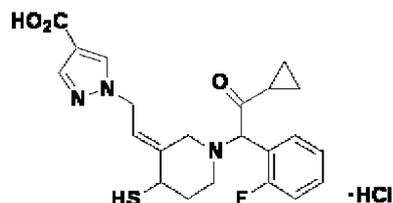
IR (KBr, cm^{-1}): 2466, 1712, 1554。

【0555】

(実施例 44) (E) - 3 - [2 - (4 - カルボキシ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 17 番の化合物の塩酸塩)

【0556】

【化53】



【0557】

実施例43で得られた(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジンをを用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率14%)を無色無定形固体として得た。

10

【0558】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.79 - 0.82 (2H, m), 1.01 - 1.05 (1H, m), 1.09 - 1.13 (1H, m), 1.75 - 1.83 (1H, m), 2.16 - 2.25 (1H, m), 2.41 - 2.49 (1H, m), 2.62 - 2.68 (1H, m), 2.85 - 2.91 及び 2.92 - 2.98 (計1H, 各m), 3.35 及び 3.38 (計1H, 各d, $J = 13.0$), 3.63 及び 3.70 (計1H, 各d, $J = 13.0$), 3.79 - 3.82 (1H, m), 4.91 - 5.05 (3H, m), 5.99 - 6.03 (1H, m), 7.19 - 7.27 (2H, m), 7.29 - 7.35 (1H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 1.5$);
IR (KBr, cm^{-1}): 2546, 1709, 1555。

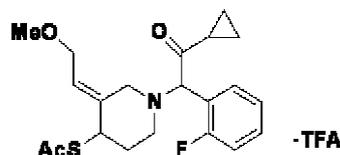
20

【0559】

(実施例45)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-メトキシエチリデン)ピペリジン トリフルオロ酢酸塩(化合物番号3-6番の化合物のトリフルオロ酢酸塩)

【0560】

【化54】



30

【0561】

(a)(E)-4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-メトキシエチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

実施例1(b)で得られた(E)-4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン(1.85g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(0.23g)を加え、室温で15分間攪拌した後、同温でヨウ化メチル(0.34ml)を加え、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル及びエーテルの混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/24)で精製することにより、標記化合物(1.41g、収率74%)を無色油状物質として得た。

40

【0562】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: -0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.69 - 2.00 (4H, m), 2.87 - 2.96 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.49 - 3.61 (1H, m),

50

3.83 - 4.02 (3H, m), 5.72 (1H, t, J = 8.0), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.22 - 7.28 (6H, m), 7.40 - 7.55 (6H, m)

【0563】

(b) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(a)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例1(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率定量的)を無色無定形固体として得た。

【0564】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.75 - 2.13 (4H, m), 2.66 - 2.81 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.88 - 4.02 (3H, m), 5.70 (1H, t, J = 7.0), 7.13 - 7.20 (3H, m), 7.23 - 7.30 (6H, m), 7.43 - 7.53 (6H, m)。

【0565】

(c) (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチリデン) ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩

上記(b)で得られた(E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例3(c)と同様の反応を行い、標記化合物(収率95%)を無色油状物質として得た。

【0566】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + DMSO - d₆) ppm: 1.88 - 2.13 (2H, m), 3.11 - 3.19 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.39 - 3.48 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 13.5), 3.92 (1H, d, J = 13.5), 4.01 (2H, d, J = 6.0), 4.22 - 4.27 (1H, m), 5.87 (1H, t, J = 6.0)。

【0567】

(d) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチリデン) ピペリジン

上記(c)項で得られた(E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチリデン) ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率78%)を褐色油状物質として得た。

【0568】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.78 - 1.09 (4H, m), 1.68 - 1.79 (1H, m), 1.96 - 2.05 (1H, m), 2.19 - 2.28 (1H, m), 2.42 - 2.54 (1H, m), 2.76 - 3.00 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.36及び3.47 (計1H, 各d, J = 12.0), 3.92 (2H, d, J = 6.0), 4.07 - 4.15 (1H, m), 4.69及び4.71 (計1H, 各s), 5.68及び5.69 (計1H, 各t, J = 6.0), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.28 - 7.46 (2H, m)。

【0569】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - メトキシエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(d)で得られた(E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシエチリデン) ピペリジンを用いて、実施例3(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率30%)を淡褐色油状物質として得た。

【0570】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.79 - 0.89 (2H, m)

10

20

30

40

50

), 0.95 - 1.08 (2H, m), 1.77 - 1.85 (1H, m), 2.11 - 2.28 (2H, m), 2.29 及び 2.30 (計 3H, 各 s), 2.46 - 3.08 (3H, m), 3.26 及び 3.28 (計 3H, 各 s), 3.30 - 3.56 (1H, m), 3.81 - 3.92 (2H, m), 4.28 - 4.36 (1H, m), 4.68 及び 4.71 (計 1H, 各 s), 5.72 (1H, t, J = 6.5), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.29 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m);

IR (liquid film, cm^{-1}): 1711, 1495。

【0571】

(実施例 46) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - メトキシエチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (化合物番号 3 - 5 番の化合物のトリフルオロ酢酸塩)

10

【0572】

【化 55】



【0573】

実施例 45 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - メトキシエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 60%) を無色油状物質として得た。

20

【0574】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.79 - 0.90 (2H, m), 0.95 - 1.09 (2H, m), 1.69 - 1.78 (1H, m), 2.13 - 2.32 (2H, m), 2.51 - 2.87 (2H, m), 3.03 - 3.57 (2H, m), 3.27 及び 3.29 (計 3H, 各 s), 3.70 - 3.92 (3H, m), 4.70 及び 4.73 (計 1H, 各 s), 5.68 及び 5.71 (計 1H, 各 t, J = 6.5), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.28 - 7.46 (2H, m);

30

IR (liquid film, cm^{-1}): 2564, 1714, 1495。

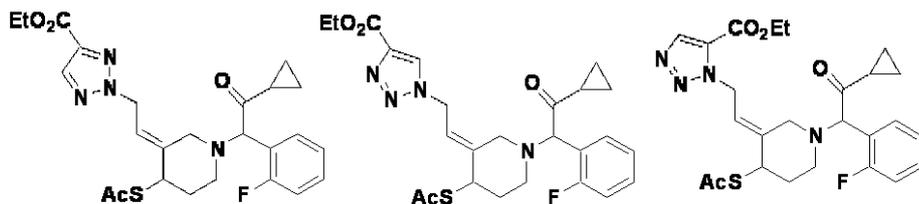
【0575】

(実施例 47) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)エチリデン]ピペリジン (化合物番号 1 - 592 番の化合物)、(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン (化合物番号 1 - 492 番の化合物) 及び (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (5 - エトキシカルボニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン (化合物番号 1 - 498 番の化合物)

40

【0576】

【化56】



【0577】

窒素気流下、実施例32(f)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン(1000mg)及び4-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール(449mg)をトルエン(10ml)に溶解し、氷冷下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(802mg)及びトリブチルホスフィン(0.79ml)を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に4-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール(224mg)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(802mg)及びトリブチルホスフィン(0.79ml)を加え、室温で4.5時間攪拌した後、さらに4-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール(112mg)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(200mg)及びトリブチルホスフィン(0.20ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2~1/1)で粗精製した後、分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:アセトニトリル/0.024N塩酸=15/85)で精製することにより、標記3化合物の塩酸塩を得た。得られた塩酸塩それぞれを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記3化合物を得た。

10

20

【0578】

最も極性の高い化合物(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン:無色油状物質、収量120mg、収率;9%

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.76-0.90 (2H, m), 1.02-1.05 (2H, m), 1.42 (3H, t, $J=7.0$), 1.80-1.86 (1H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.09-2.19及び2.20-2.28 (計1H, 各m), 2.29及び2.31 (計3H, 各s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.66-2.71及び2.78-2.84 (計1H, 各m), 2.90及び3.51 (計1H, 各d, $J=12.5$), 3.28 (1H, bs), 4.25-4.27及び4.32-4.34 (計1H, 各m), 4.44 (2H, q, $J=7.0$), 4.80及び4.81 (計1H, 各s), 4.98-5.04 (2H, m), 5.80 (1H, t, $J=7.5$), 7.12-7.21 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 8.19及び8.22 (計1H, 各s)。

40

【0579】

2番目に極性の高い化合物(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(5-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン:黄色油状物質、収量219mg、収率17%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.81-0.91 (2H, m), 1.00-1.11 (2H, m), 1.39及び1.40 (計3H, 各t, $J=7.0$), 1.77-1.84 (1H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.25 (

50

3 H, s), 2.44 - 2.51 及び 2.57 - 2.63 (計 1 H, 各 m), 2.68 - 2.77 (1 H, m), 3.01 及び 3.19 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 3.48 及び 3.53 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 4.24 - 4.29 (1 H, m), 4.37 及び 4.38 (計 2 H, 各 q, J = 7.0), 4.76 及び 4.78 (計 1 H, 各 s), 5.27 - 5.35 (2 H, m), 5.72 - 5.77 (1 H, m), 7.09 - 7.20 (2 H, m), 7.28 - 7.44 (2 H, m), 8.07 (1 H, s)。

【0580】

最も極性の低い化合物 (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチリデン] ピペリジン: 無色油状物質、収量 236 mg、収率 18%

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.82 - 0.89 (2 H, m), 1.00 - 1.08 (2 H, m), 1.41 (3 H, t, J = 7.0), 1.79 - 1.86 (1 H, m), 2.12 - 2.30 (2 H, m), 2.27 及び 2.28 (計 3 H, 各 s), 2.50 - 2.63 (1 H, m), 2.68 - 2.80 (1 H, m), 2.95 及び 3.22 (計 1 H, 各 d, J = 13.0), 3.34 及び 3.68 (計 1 H, 各 d, J = 13.0), 4.28 - 4.35 (1 H, m), 4.43 (2 H, q, J = 7.0), 4.75 及び 4.78 (計 1 H, 各 s), 5.05 - 5.13 (2 H, m), 5.86 (1 H, t, J = 7.0), 7.11 - 7.22 (2 H, m), 7.32 - 7.43 (2 H, m), 8.03 (1 H, s)。

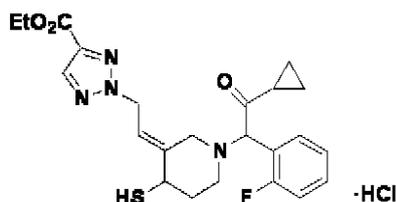
20

【0581】

(実施例 48) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 591 番の化合物の塩酸塩)

【0582】

【化 57】



30

【0583】

実施例 47 で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

【0584】

40

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.84 - 0.91 (2 H, m), 1.01 - 1.07 (1 H, m), 1.14 - 1.18 (1 H, m), 1.23 (3 H, t, J = 7.0), 1.74 - 1.84 (1 H, m), 2.14 - 2.24 (1 H, m), 2.48 - 2.64 (2 H, m), 2.84 - 2.98 (1 H, m), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 3.69 及び 3.75 (計 1 H, 各 d, J = 12.5), 3.79 - 3.82 (1 H, m), 4.35 (2 H, q, J = 7.0), 4.95 及び 4.96 (計 1 H, 各 s), 5.30 - 5.35 (2 H, m), 6.10 - 6.14 (1 H, m), 7.23 - 7.35 (3 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 8.37 (1 H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 2914, 1717。

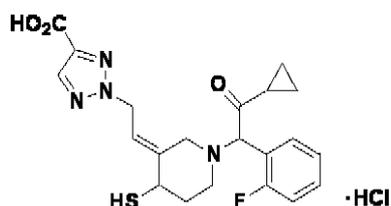
50

【 0 5 8 5 】

(実施例 49) (E) - 3 - [2 - (4 - カルボキシ - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 5 8 7 番の化合物の塩酸塩)

【 0 5 8 6 】

【 化 5 8 】



10

【 0 5 8 7 】

実施例 48 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

20

【 0 5 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , p y r i d i n e - d ₅) p p m : 0 . 8 0 - 0 . 9 4 (2 H , m) , 1 . 0 1 - 1 . 0 7 (1 H , m) , 1 . 1 4 - 1 . 1 9 (1 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 8 4 (1 H , m) , 2 . 1 4 - 2 . 2 5 (1 H , m) , 2 . 5 2 - 2 . 6 6 (2 H , m) , 2 . 8 4 - 2 . 9 8 (1 H , m) , 3 . 3 8 - 3 . 4 2 (1 H , m) , 3 . 7 0 及び 3 . 7 6 (計 1 H , 各 d , J = 1 3 . 0) , 3 . 7 9 - 3 . 8 4 (1 H , m) , 4 . 9 5 - 4 . 9 7 (1 H , m) , 5 . 3 1 - 5 . 3 8 (2 H , m) , 6 . 1 2 - 6 . 1 7 (1 H , m) , 7 . 2 4 - 7 . 3 6 (3 H , m) , 7 . 7 1 - 7 . 7 8 (1 H , m) , 8 . 5 1 (1 H , s) ;

I R (K B r , c m ⁻¹) : 2 9 2 7 , 1 7 1 2 .

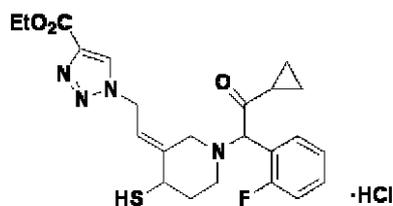
30

【 0 5 8 9 】

(実施例 50) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 4 9 1 番の化合物の塩酸塩)

【 0 5 9 0 】

【 化 5 9 】



40

【 0 5 9 1 】

実施例 47 で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率定量的) を無色油状物質として得た。

50

【0592】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.90 (2H, m), 1.02 - 1.05 (2H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.0$), 1.54 - 1.58 (1H, m), 1.73 - 1.79 (1H, m), 1.99 - 2.03 (1H, m), 2.15 - 2.29 (1H, m), 2.53 - 2.58 及び 2.62 - 2.67 (計1H, 各m), 2.78 - 2.85 (1H, m), 3.27 - 3.35 (1H, m), 3.63 - 3.66 及び 3.72 - 3.76 (計1H, 各m), 4.44 (2H, q, $J = 7.0$), 4.83 (1H, s), 5.01 - 5.06 (2H, m), 5.76 - 5.85 (1H, m), 7.12 - 7.26 (3H, m), 7.33 - 7.36 (1H, m), 8.23 及び 8.24 (計1H, 各s);

MS (FAB) m/z: 459 (M+H)⁺.

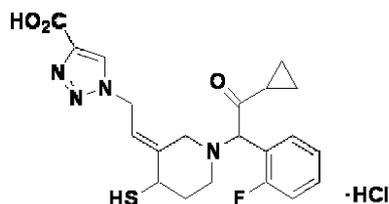
10

【0593】

(実施例51)(E)-3-[2-(4-カルボキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチリデン]-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号1-487番の化合物の塩酸塩)

【0594】

【化60】



20

【0595】

実施例50で得られた(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率71%)を無色無定形固体として得た。

30

【0596】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.77 - 0.81 (2H, m), 0.99 - 1.11 (2H, m), 1.73 - 1.81 (1H, m), 2.12 - 2.23 (1H, m), 2.29 - 2.36 (1H, m), 2.60 - 2.63 (1H, m), 2.82 - 2.96 (1H, m), 3.34 及び 3.40 (計1H, 各d, $J = 12.5$), 3.65 及び 3.73 (計1H, 各d, $J = 12.5$), 3.76 - 3.83 (1H, m), 4.96 及び 4.97 (計1H, 各s), 5.21 - 5.27 (2H, m), 5.96 - 6.01 (1H, m), 7.20 - 7.32 (3H, m), 7.64 - 7.68 (1H, m), 8.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 2927, 1711.

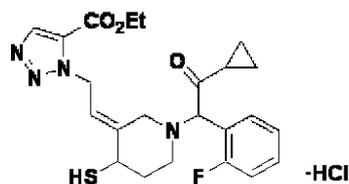
40

【0597】

(実施例52)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(5-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号1-497番の化合物の塩酸塩)

【0598】

【化 6 1】



【0599】

実施例 47 で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (5 - エトキシカルボニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチリデン] ピペリジンを用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 90%) を無色無定形固体として得た。

10

【0600】

^1H NMR (400 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 84 - 0 . 91 (2 H , m) , 1 . 03 - 1 . 09 (1 H , m) , 1 . 15 - 1 . 22 (1 H , m) , 1 . 21 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 75 - 1 . 83 (1 H , m) , 2 . 15 - 2 . 25 (1 H , m) , 2 . 50 - 2 . 57 (1 H , m) , 2 . 60 - 2 . 68 (1 H , m) , 2 . 84 - 2 . 89 及び 2 . 93 - 2 . 99 (計 1 H , 各 m) , 3 . 46 - 3 . 54 (1 H , m) , 3 . 77 - 3 . 81 (2 H , m) , 4 . 28 (2 H , q , J = 7 . 0) , 4 . 98 (1 H , s) , 5 . 52 - 5 . 56 (2 H , m) , 6 . 04 - 6 . 09 (1 H , m) , 7 . 21 - 7 . 35 (3 H , m) , 7 . 69 - 7 . 76 (1 H , m) , 8 . 39 (1 H , s) ;

20

MS (FAB) m / z : 459 (M + H)⁺ .

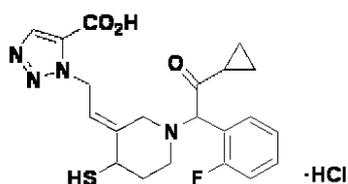
【0601】

(実施例 53) (E) - 3 - [2 - (5 - カルボキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 493 番の化合物の塩酸塩)

30

【0602】

【化 6 2】



【0603】

実施例 52 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (5 - エトキシカルボニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 68%) を無色無定形固体として得た。

40

【0604】

^1H NMR (400 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 77 - 0 . 91 (2 H , m) , 0 . 99 - 1 . 04 (1 H , m) , 1 . 13 - 1 . 19 (1 H , m) , 1 . 71 - 1 . 81 (1 H , m) , 2 . 10 - 2 . 21 (1 H , m) , 2 . 49 - 2 . 66 (2 H , m) , 2 . 78 - 2 . 96 (1 H , m) , 3 . 48 - 3 . 52 及び 3 . 57 - 3 . 60 (計 1 H , 各 m) , 3 . 77 - 3 . 83 (2 H , m) , 4 . 95 (1 H , s) , 5 . 68 - 5 . 72 (2 H , m) , 6 . 14 - 6 . 22 (1 H , m) , 7 . 21 - 7 . 3

50

3 (3 H, m), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.55 (1 H, s);

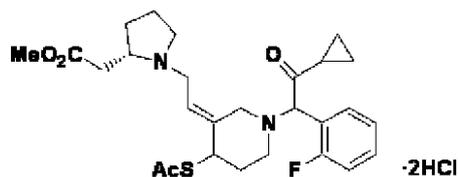
MS (FAB) m/z: 431 (M+H)⁺.

【0605】

(実施例54)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[(2S)-(メトキシカルボニルメチル)ピロリジン-1-イル]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-154番の化合物の塩酸塩)

【0606】

【化63】



10

【0607】

実施例32(f)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び(2S)-(メトキシカルボニルメチル)ピロリジン塩酸塩を用いて、実施例33と同様の反応を行い、標記化合物(収率17%)を黄色油状物質として得た。

20

【0608】

¹H NMR (500 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.71 - 0.87 (2 H, m), 1.02 - 1.15 (2 H, m), 1.74 - 1.89 (2 H, m), 1.89 - 2.04 (2 H, m), 2.08 - 2.34 (5 H, m), 2.54 - 2.81 (2 H, m), 3.02 - 3.50 (5 H, m), 3.53 - 3.69 (4 H, m), 3.70 - 3.79 (1 H, m), 3.79 - 3.99 (2 H, m), 4.03 - 4.19 (1 H, m), 4.42 - 4.51 (1 H, m), 4.99 - 5.06 (1 H, m), 6.29 - 6.41 (1 H, m), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m), 7.54 - 7.64 (1 H, m);

30

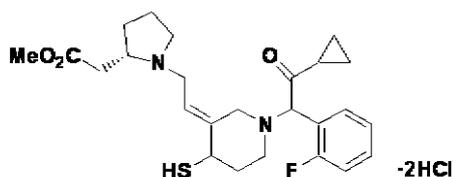
IR (KBr, cm⁻¹): 2547, 1700, 1494.

【0609】

(実施例55)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[(2S)-(メトキシカルボニルメチル)ピロリジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-153番の化合物の塩酸塩)

【0610】

【化64】



40

【0611】

実施例54で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[(2S)-(メトキシカルボニルメチル)ピロリジン-1-イル]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩(407 mg)をメタノール(10 ml)に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-

50

Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒：アセトニトリル／トリエチルアミン（0.2%）及び酢酸（0.2%）を含有する水＝1／1）で精製した。溶出フラクションを酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、ジクロロメタン（10ml）に溶解し、室温で4N塩化水素ジオキサン溶液（0.26ml）を加えた後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物（192mg、収率48%）を淡黄色無定形固体として得た。

【0612】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.73 - 0.89 (2H, m), 1.02 - 1.14 (2H, m), 1.69 - 1.82 (1H, m), 1.82 - 2.11 (3H, m), 2.12 - 2.28 (2H, m), 2.29 - 2.43 (1H, m), 2.59 - 2.73 (1H, m), 2.74 - 2.98 (1H, m), 3.11 - 3.42 (3H, m), 3.44 - 3.71 (5H, m), 3.76 - 4.02 (4H, m), 4.13 - 4.28 (1H, m), 5.00 - 5.07 (1H, m), 6.25 - 6.36 (1H, m), 7.22 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.44 (1H, m), 7.58 - 7.67 (1H, m):

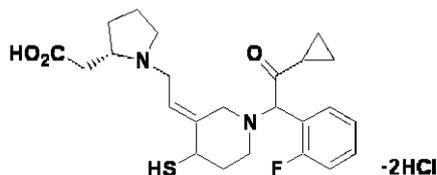
IR (KBr, cm^{-1}): 2558, 1714, 1493.

【0613】

(実施例56) (E) - 3 - { 2 - [(2S) - (カルボキシメチル)ピロリジン - 1 - イル]エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2塩酸塩 (化合物番号5 - 151番の化合物の塩酸塩)

【0614】

【化65】



【0615】

実施例55で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [(2S) - (メトキシカルボニルメチル)ピロリジン - 1 - イル]エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物 (収率46%) を無色無定形固体として得た。

【0616】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.71 - 0.86 (2H, m), 0.98 - 1.15 (2H, m), 1.71 - 1.90 (2H, m), 1.93 - 2.09 (2H, m), 2.11 - 2.24 (1H, m), 2.25 - 2.45 (2H, m), 2.56 - 2.75 (2H, m), 2.77 - 2.99 (1H, m), 3.26 - 4.05 (8H, m), 4.06 - 4.23 (1H, m), 4.95 - 5.02 (1H, m), 6.25 - 6.39 (1H, m), 7.19 - 7.29 (2H, m), 7.30 - 7.38 (1H, m), 7.57 - 7.67 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 2562, 1713, 1493.

【0617】

(実施例57) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [3 - (エトキシカルボニル)ピペリジン - 1 - イル]エチリデン } ピペリジン 2塩酸塩 (化合物番号5 - 342番の化合物の塩酸塩)

【0618】

10

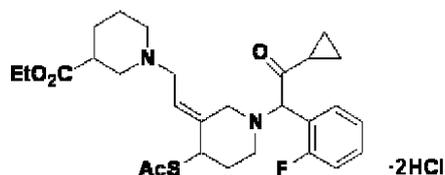
20

30

40

50

【化66】



【0619】

実施例32(f)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び3-(エトキシカルボニル)ピペリジンを用いて、実施例33と同様の反応を行い、標記化合物(収率61%)を茶色無定形固体として得た。

10

【0620】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.73 - 0.89 (2 H, m), 1.02 - 1.14 (5 H, m), 1.43 - 1.56 (1 H, m), 1.65 - 1.76 (1 H, m), 1.79 - 1.89 (1 H, m), 1.98 - 2.09 (1 H, m), 2.09 - 2.36 (6 H, m), 2.54 - 2.84 (3 H, m), 2.88 - 3.02 (1 H, m), 3.17 - 3.66 (4 H, m), 3.67 - 3.82 (3 H, m), 4.02 - 4.11 (2 H, m), 4.46 - 4.54 (1 H, m), 4.99 - 5.05 (1 H, m), 6.28 - 6.37 (1 H, m), 7.18 - 7.42 (3 H, m), 7.58 - 7.70 (1 H, m);

20

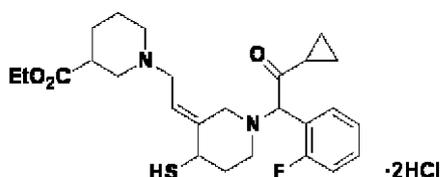
IR (KBr, cm^{-1}): 2526, 1710, 1493。

【0621】

(実施例58)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号5-341番の化合物の塩酸塩)

【0622】

【化67】



30

【0623】

実施例57で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-{2-[3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率49%)を淡黄色無定形固体として得た。

40

【0624】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.74 - 0.86 (2 H, m), 1.01 - 1.15 (5 H, m), 1.45 - 1.56 (1 H, m), 1.64 - 1.82 (2 H, m), 1.98 - 2.38 (4 H, m), 2.50 - 3.08 (5 H, m), 3.27 - 3.92 (7 H, m), 4.00 - 4.12 (2 H, m), 4.97 - 5.03 (1 H, m), 6.22 - 6.36 (1 H, m), 7.20 - 7.38 (3 H, m), 7.60 - 7.72 (1 H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 2533, 1726, 1493。

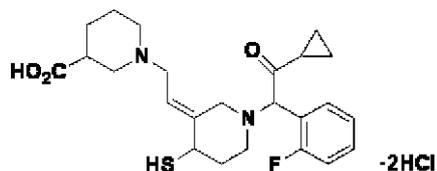
【0625】

50

(実施例 59) (E) - 3 - { 2 - [3 - (カルボキシピペリジン) - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 337 番の化合物の塩酸塩)

【 0626 】

【 化 68 】



10

【 0627 】

実施例 58 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [3 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 72%) を無色無定形固体として得た。

【 0628 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.75 - 0.92 (2H, m), 1.02 - 1.17 (2H, m), 1.62 - 1.89 (3H, m), 2.11 - 2.38 (4H, m), 2.61 - 2.74 (1H, m), 2.74 - 3.00 (2H, m), 3.13 - 3.32 (1H, m), 3.37 - 3.54 (1H, m), 3.54 - 3.69 (3H, m), 3.85 - 4.10 (4H, m), 5.01 - 5.08 (1H, m), 6.27 - 6.37 (1H, m), 7.22 - 7.46 (3H, m), 7.65 - 7.79 (1H, m);

20

IR (KBr, cm^{-1}): 2542, 1713, 1493。

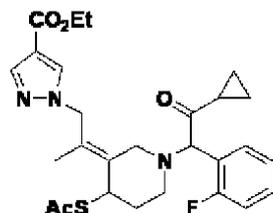
【 0629 】

(実施例 60) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } ピペリジン (化合物番号 1 - 978 番の化合物)

30

【 0630 】

【 化 69 】



40

【 0631 】

(a) (E) - 3 - [1 - (エトキシカルボニル) エチリデン] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

実施例 1 (a) で得られた (E) - 4 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [(エトキシカルボニル) メチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (1.67g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、-78 でリチウムジイソプロピルアミドの 2.0N ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液 (2.30ml) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に -78 でヨウ化メチル (0.31ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモ

50

ニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 3 / 97）で精製することにより、(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [(1 - エトキシカルボニル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンとその(Z) - 異性体の1 : 2混合物(1.18 g、収率69%)を淡黄色無定形固体として得た。この混合物(0.97 g)をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリドの75%水溶液(1.40 g)を加えた後、60 で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 19 ~ 1 / 1）で精製することにより、標記化合物(292 mg、収率38%)を淡黄色油状物質として得た。

【0632】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.0), 1.78 - 2.50 (6H, m), 2.74 - 2.83 (1H, m), 3.20 - 3.28 (1H, m), 3.84 - 4.03 (3H, m), 4.79 (1H, bs), 7.08 - 7.32 (9H, m), 7.37 - 7.50 (6H, m)。

【0633】

(b) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [1 - (エトキシカルボニル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記(a)で得られた(E) - 3 - [1 - (エトキシカルボニル)エチリデン] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン(1.05 g)をジクロロメタン(20 ml)に溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸t - ブチルジメチルシリル(0.60 ml)及び2, 6 - ルチジン(0.83 ml)を滴下した後、同温で10分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン/ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 4、その後、酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 4）で精製することにより、標記化合物(1.05 g、収率79%)を淡黄色油状物質として得た。

【0634】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: -0.16 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.63 (9H, s), 0.99 (3H, t, J = 7.5), 1.64 - 2.32 (7H, m), 2.75 - 2.83 (1H, m), 3.83 - 4.02 (3H, m), 4.68 (1H, bs), 7.07 - 7.34 (9H, m), 7.38 - 7.52 (6H, m)。

【0635】

(c) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記(b)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [1 - (エトキシカルボニル)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン(1.05 g)をジクロロメタン(15 ml)に溶解し、-78 で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.01 Nトルエン溶液(5.7 ml)を滴下した後、同温で30分攪拌した。反応液に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 19 ~ 1 / 4）で精製することにより、標記化合物(0.72 g、収率74%)を無色無定形固体として得た。

【0636】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: -0.20 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.61 (9H, s), 1.62 - 2.20 (7H, m), 2.7

6 - 2 . 8 4 (1 H , m) , 3 . 5 7 (1 H , d , J = 1 2 . 0) , 4 . 0 3 - 4 . 0 8 (2 H , m) , 4 . 7 0 (1 H , b s) , 7 . 0 8 - 7 . 2 8 (9 H , m) , 7 . 4 0 - 7 . 5 4 (6 H , m) 。

【 0 6 3 7 】

(d) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (c) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - メチル) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 4 0 (a) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 9 4 %) を淡黄色無定形固体として得た。

10

【 0 6 3 8 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : - 0 . 2 0 (3 H , s) , - 0 . 0 8 (3 H , s) , 0 . 6 2 (9 H , s) , 1 . 3 4 (3 H , t , J = 7 . 5) , 1 . 6 2 - 2 . 0 8 (6 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 3 6 (1 H , m) , 2 . 8 3 - 2 . 9 0 (1 H , m) , 3 . 6 0 - 3 . 6 7 (1 H , m) , 4 . 2 2 - 4 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 6 7 - 4 . 7 5 (3 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 3 3 (9 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 5 7 (6 H , m) , 7 . 7 7 (1 H , s) , 7 . 9 2 (1 H , s) 。

【 0 6 3 9 】

(e) (E) - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

20

上記 (d) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 6 9 %) を黄色無定形固体として得た。

【 0 6 4 0 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 5) , 1 . 6 9 (3 H , s) , 1 . 8 6 - 2 . 3 5 (4 H , m) , 2 . 8 8 - 2 . 9 7 (1 H , m) , 3 . 7 5 (1 H , d , J = 1 3 . 5) , 4 . 3 1 (2 H , q , J = 7 . 5) , 4 . 6 2 - 4 . 7 3 (2 H , m) , 4 . 8 3 (1 H , b s) , 7 . 1 0 - 7 . 3 0 (9 H , m) , 7 . 4 0 - 7 . 5 6 (6 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , s) , 7 . 9 2 (1 H , s) 。

30

【 0 6 4 1 】

(f) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記 (e) で得られた (E) - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 3 6 (d) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 6 7 %) を無色油状物質として得た。

40

【 0 6 4 2 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 1 . 3 3 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 8 0 (3 H , s) , 2 . 0 1 - 2 . 1 2 (1 H , m) , 2 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 1 6 - 3 . 5 6 (4 H , m) , 4 . 2 8 (2 H , q , J = 7 . 0) , 4 . 4 7 (1 H , d , J = 1 3 . 5) , 4 . 7 2 (2 H , s) , 4 . 8 9 (1 H , b s) , 7 . 8 6 (1 H , s) , 7 . 8 8 (1 H , s) 。

【 0 6 4 3 】

(g) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル -

50

1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン} ピペリジン

上記 (f) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - {[2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン} ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

【0644】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.65 - 1.08 (4 H, m), 1.35 (3 H, t, J = 7.0), 1.70 及び 1.73 (計 3 H, 各 s), 1.76 - 1.91 (1 H, m), 2.02 - 2.99 (7 H, m), 3.80 - 3.93 (1 H, m), 4.24 - 4.34 (2 H, m), 4.56 - 4.88 (5 H, m), 7.08 - 7.23 (2 H, m), 7.27 - 7.47 (2 H, m), 7.77 - 7.91 (2 H, m)。

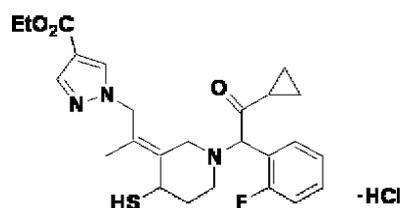
10

【0645】

(実施例 61) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {[2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 977 番の化合物の塩酸塩)

【0646】

【化70】



20

【0647】

実施例 60 (g) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {[2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン} ピペリジンを用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 64%) を無色無定形固体として得た。

30

【0648】

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.69 - 0.87 (2 H, m), 0.96 - 1.16 (2 H, m), 1.22 (3 H, t, J = 7.0), 1.70 - 2.80 (7 H, m), 2.89 - 3.00 (1 H, m), 3.19 及び 3.36 (計 1 H, 各 d, J = 13.5), 4.01 - 4.48 (4 H, m), 4.75 - 5.04 (3 H, m), 7.14 - 7.37 (3 H, m), 7.71 - 7.81 (1 H, m), 8.25 (1 H, s), 8.38 及び 8.48 (計 1 H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 2611, 1713, 1494。

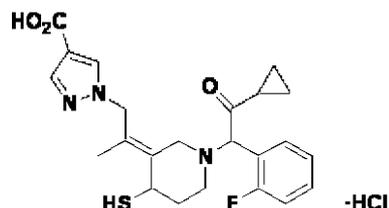
【0649】

(実施例 62) (E) - 3 - {[2 - (4 - カルボキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 973 番の化合物の塩酸塩)

40

【0650】

【化 7 1】



【0651】

実施例 6 1 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 7 5 %) を無色無定形固体として得た。

10

【0652】

^1H NMR (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 2 - 0 . 8 8 (2 H , m) , 0 . 9 7 - 1 . 1 7 (2 H , m) , 1 . 5 7 - 3 . 0 3 (8 H , m) , 3 . 2 0 及び 3 . 3 7 (計 1 H , 各 d , $J = 1 2 . 5$) , 4 . 0 6 及び 4 . 1 8 (計 1 H , 各 d , $J = 1 2 . 5$) , 4 . 3 7 - 4 . 4 7 (1 H , m) , 4 . 7 7 - 5 . 0 4 (3 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 3 5 (3 H , m) , 7 . 7 4 - 7 . 8 4 (1 H , m) , 8 . 4 1

20

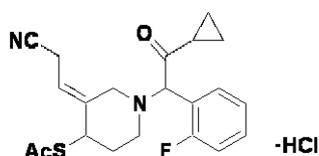
(1 H , s) , 8 . 4 7 及び 8 . 5 7 (計 1 H , 各 s) ;
IR (KBr , cm^{-1}) : 2 6 3 0 , 1 7 1 1 , 1 4 9 4 .

【0653】

(実施例 6 3) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 3 - 4 7 番の化合物の塩酸塩)

【0654】

【化 7 2】



30

【0655】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

シアン化ナトリウム (1 3 . 7 g) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 0 ml) 及び水 (2 5 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で、実施例 1 (c) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (3 4 . 4 g) を加えた後、30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (2 6 . 8 g 、 収率定量的) を褐色油状物質として得た。

40

【0656】

^1H NMR (5 0 0 MHz , CDCl_3) ppm : 0 . 0 1 (3 H , s) , 0 . 0 2 (3 H , s) , 0 . 8 8 (9 H , s) , 1 . 6 4 - 1 . 9 8 (4 H , m) , 2 . 9 4 - 3 . 1 6 (3 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 6 1 (1 H , m) , 3 . 8 2 - 3 . 8 9 (1 H , m) , 5 . 5 7 (1 H , t , $J = 7 . 5$) , 7 . 1 2 - 7 . 3 6 (9 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 5 6 (6 H , m) .

【0657】

50

(b) (E) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

上記(a)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例1(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率65%)を淡黄色無定形固体として得た。

【0658】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.75 - 2.28 (4 H, m), 2.75 - 2.95 (1 H, m), 3.07 (2 H, m), 3.19 - 3.41 (1 H, m), 3.91 - 4.02 (1 H, m), 5.58 (1 H, t, $J = 7.5$), 7.14 - 7.35 (9 H, m), 7.39 - 7.55 (6 H, m)。

10

【0659】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(b)で得られた(E) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オールを用いて、実施例36(d)と同様の反応を行い、標記化合物(収率12%)を無色固体として得た。

【0660】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1.82 - 1.93 (1 H, m), 2.11 - 2.23 (1 H, m), 2.37 (3 H, s), 3.05 - 3.17 (1 H, m), 3.25 - 3.43 (1 H, m), 3.47 (2 H, d, $J = 7.0$), 3.60 - 3.68 (1 H, m), 3.90 - 3.97 (1 H, m), 4.40 (1 H, m), 5.77 (1 H, t, $J = 7.0$)。

20

【0661】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン 塩酸塩

上記(c)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率58%)を黄色油状物質として得た。

【0662】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm: 0.79 - 0.92 (2 H, m), 0.99 - 1.09 (2 H, m), 1.77 - 1.85 (1 H, m), 2.05 - 2.27 (2 H, m), 2.29 及び 2.31 (計3 H, 各s), 2.46 - 2.58 (1 H, m), 2.64 - 2.71 及び 2.75 - 2.81 (計1 H, 各m), 2.76 及び 3.08 (計1 H, 各d, $J = 12.5$), 3.02 - 3.11 (2 H, m), 3.15 及び 3.33 (計1 H, 各d, $J = 12.5$), 4.27 及び 4.32 (計1 H, 各m), 4.74 及び 4.77 (計1 H, 各s), 5.57 (1 H, t, $J = 7.0$), 7.11 - 7.23 (2 H, m), 7.32 - 7.39 (2 H, m)。

30

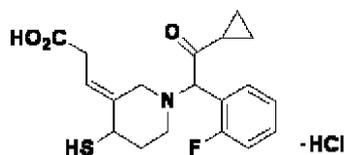
【0663】

(実施例64) (E) - 3 - (2 - カルボキシエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号3 - 13番の化合物の塩酸塩)

40

【0664】

【化73】



【0665】

50

実施例 63 (d) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジンをを用いて、実施例 37 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 39%) を無色無定形固体として得た。

【0666】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.77 - 0.94 (2H, m), 0.97 - 1.04 (1H, m), 1.10 - 1.20 (1H, m), 1.75 - 1.85 (1H, m), 2.17 - 2.29 (1H, m), 2.51 - 2.60 (1H, m), 2.62 - 2.69 (1H, m), 2.87 及び 2.97 (計 1H, 各 m), 3.32 - 3.44 (3H, m), 3.59 (1H, m), 3.88 - 3.95 (1H, m), 4.91 及び 4.93 (計 1H, 各 s), 6.18 - 6.24 (1H, m), 7.17 - 7.26 (2H, m), 7.27 - 7.34 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m).

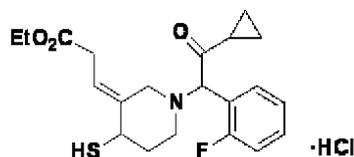
MS (FAB) m/z: 364 (M+H)⁺.

【0667】

(実施例 65) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - [2 - (エトキシカルボニル)エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 3 - 17 番の化合物の塩酸塩)

【0668】

【化74】



【0669】

実施例 64 で得られた (E) - 3 - (2 - カルボキシエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例 38 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

【0670】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.76 - 0.88 (2H, m), 0.97 - 1.04 (1H, m), 1.11 - 1.17 (1H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.0), 1.73 - 1.84 (1H, m), 2.12 - 2.26 (1H, m), 2.44 - 2.53 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 2.80 - 2.99 (1H, m), 3.20 - 3.35 (3H, m), 3.53 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 7.0), 4.91 及び 4.92 (計 1H, 各 s), 5.98 - 6.05 (1H, m), 7.17 - 7.26 (2H, m), 7.28 - 7.36 (1H, m), 7.66 - 7.72 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 392 (M+H)⁺.

【0671】

(実施例 66) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 4 - 2 番の化合物の塩酸塩)

【0672】

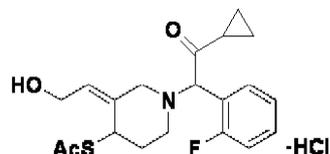
10

20

30

40

【化 7 5】



【 0 6 7 3 】

(a) (E) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

実施例 1 (b) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

10

【 0 6 7 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.75 - 1.87 (2H, m), 2.02 - 2.04 (2H, m), 2.78 (1H, bs), 3.33 (1H, bs), 3.97 (1H, bs), 4.10 - 4.22 (2H, m), 5.74 (1H, t, $J = 7.0$), 7.13 - 7.31 (15H, m)。

【 0 6 7 5 】

(b) (E) - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

20

上記 (a) で得られた (E) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール (5.50 g) をジクロロメタン (120 ml) に溶解し、氷冷下、t - ブチルジフェニルシリルクロリド (6.30 g)、トリエチルアミン (4.00 ml) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.35 g) を加えた後、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、ジクロロメタンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) で精製することにより、標記化合物 (7.54 g、収率 85%) を無色無定形固体として得た。

【 0 6 7 6 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.03 (9H, s), 1.68 - 1.81 (2H, m), 1.97 - 2.09 (2H, m), 2.64 (1H, bs), 3.03 (1H, bs), 3.89 (1H, bs), 4.22 - 4.35 (2H, m), 5.66 (1H, t, $J = 7.0$), 7.04 - 7.50 (20H, m), 7.60 - 7.75 (5H, m)。

30

【 0 6 7 7 】

(c) (E) - 4 - アセトキシ - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (b) で得られた (E) - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール (512 mg) をジクロロメタン (8 ml) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (0.10 ml)、トリエチルアミン (0.17 ml) および 4 - ジメチルアミノピリジン (10 mg) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/19 ~ 3/17) で精製することにより、標記化合物 (527 mg、収率 96%) を無色無定形固体として得た。

40

【 0 6 7 8 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm: 1.03 (9H, s), 1.76 - 1.89 (1H, m), 1.94 - 2.10 (4H, m), 2.40 - 2.76 (2H, m), 2.80 - 3.18 (1H, m), 3.39 - 3.64 (1H, m), 4.26 (2H, t, $J = 6.0$), 4.99 - 5.11 (1H, m), 5.61 (1H, t,

50

J = 6.0), 7.03 - 7.48 (2H, m), 7.59 - 7.70 (4H, m)。

【0679】

(d) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン及び (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

窒素気流下、塩化パラジウム (7 mg) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (44 mg) を 1, 4 - ジオキサン (4 ml) に溶解し、室温で 30 分攪拌した後、上記 (c) で得られた (E) - 4 - アセトキシ - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (527 mg) の 1, 4 - ジオキサン (2 ml) 溶液及びチオ酢酸カリウム (283 mg) の水 (1.5 ml) 溶液を加え、100 で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/19 ~ 3/17) で精製することにより、(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンとその (E) - 異性体の 1 : 7 混合物 (479 g、収率 89%) を無色油状物質として得た。

10

【0680】

この 1 : 7 混合物 (374 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、室温で、酢酸 (0.12 ml) 及びテトラブチルアンモニウムフロリドの 75% 水溶液 (750 mg) を加えた後、同温で 3 時間、さらに 50 で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/19 ~ 1/3) で精製することにより、標記化合物の (Z) 体 (25 mg、収率 11%) を無色無定形固体として、及びその (E) 体 (178 mg、収率 74%) を白色結晶として得た。

20

(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.60 (1H, dd, J = 12.0, 2.0), 1.77 - 1.83 (1H, m), 2.13 (1H, d, J = 12.0), 2.20 (3H, s), 2.31 - 2.42 (1H, m), 3.03 - 3.10 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J = 12.0, 2.0), 4.19 - 4.28 (1H, m), 4.40 - 4.48 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 4.0), 5.51 (1H, t, J = 7.0), 7.11 - 7.54 (15H, m)。

30

(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.83 - 1.96 (1H, m), 2.21 - 2.42 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.95 - 3.16 (2H, m), 3.36 - 3.48 (1H, m), 3.60 - 3.79 (3H, m), 4.40 (1H, m), 5.98 (1H, t, J = 6.0), 7.19 - 7.31 (9H, m), 7.36 - 7.40 (6H, m)。

40

【0681】

(e) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン 塩酸塩

上記 (d) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (130 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (0.30 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン = 1/5) で精製することにより、(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

50

を無色無定形固体として得た。

【0682】

上記無定形固体と2-ブロモ-2-(2-フルオロフェニル)-1-シクロプロピルエタノン(150mg)をアセトニトリル(2ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.10ml)を加えた後、室温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製することにより、標記化合物のフリー体(54mg、収率49%)を無色無定形固体として得た。これをジオキサン(3ml)に溶解し、室温で4N塩化水素ジオキサン溶液(0.11ml)を加えた後、反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(61mg、収率定量的)を無色無定形固体として得た。

10

【0683】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.70 - 0.84 (2H, m), 0.94 - 1.13 (2H, m), 1.75 - 1.89 (1H, m), 2.13 - 2.61 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.87 - 3.11 (1H, m), 2.91 及び 3.07 (計1H, 各d, $J = 12.0$), 3.37 及び 3.54 (計1H, 各d, $J = 12.0$), 4.54 - 4.64 (1H, m), 4.71 - 4.81 (1H, m), 4.83 及び 4.88 (計1H, 各s), 5.12 (1H, bs), 5.81 及び 5.91 (計1H, 各t, $J = 6.5$), 7.17 - 7.24 (2H, m), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.61 - 7.68 (1H, m).

20

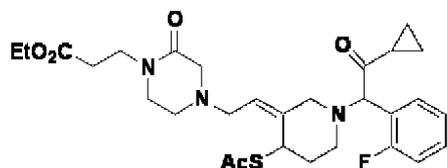
MS (FAB) m/z: 378 (M+H)⁺.

【0684】

(実施例67)(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)ピペリジン(化合物番号6-108番の化合物)

【0685】

【化76】



30

【0686】

実施例66(e)で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び1-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-2-オキソピペラジン塩酸塩を用いて、実施例33と同様の反応を行い、標記化合物(収率50%)を無色無定形固体として得た。

40

【0687】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.79 - 0.90 (2H, m), 0.94 - 1.07 (2H, m), 1.26 及び 1.27 (計3H, 各t, $J = 7.0$), 1.71 - 1.84 (1H, m), 2.06 - 2.50 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 - 2.72 (6H, m), 2.77 - 3.33 (5H, m), 3.34 - 3.42 (2H, m), 3.58 - 3.66 (2H, m), 4.13 及び 4.15 (計2H, 各q, $J = 7.0$), 4.63 及び 4.67 (計1H, 各s), 4.78 (1H, bs), 5.27 及び 5.36 (計1H, 各t, $J = 7.0$), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.28 - 7.44 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 560 (M+H)⁺.

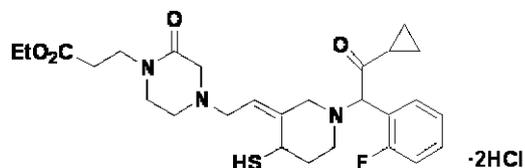
50

【0688】

(実施例68)(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号6-107番の化合物の塩酸塩)

【0689】

【化77】



10

【0690】

実施例67で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)ピペリジンを用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率66%)を無色無定形固体として得た。

【0691】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.71 - 0.83 (2H, m), 0.95 - 1.02 (1H, m), 1.05 - 1.11 (4H, m), 1.69 - 1.80 (1H, m), 2.15 - 2.30 (1H, m), 2.40 - 2.48 (1H, m), 2.64 - 3.00 (6H, m), 3.10 - 3.18 (2H, m), 3.19 - 3.51 (6H, m), 3.72 - 3.78 (2H, m), 4.07 及び 4.08 (計2H, 各q, $J = 7.0$), 4.43 (1H, bs), 4.90 及び 4.92 (計1H, 各s), 5.35 及び 5.43 (計1H, 各t, $J = 7.0$), 7.16 - 7.23 (2H, m), 7.27 - 7.33 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 518 ($M+H$) $^+$.

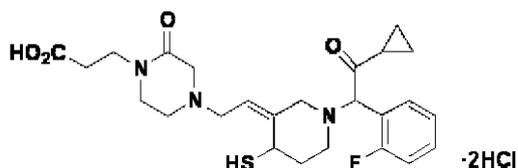
20

【0692】

(実施例69)(Z)-3-(2-{4-[2-(カルボキシエチル)]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号6-103番の化合物の塩酸塩)

【0693】

【化78】



40

【0694】

実施例68で得られた(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}エチリデン)-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率95%)を無色無定形固体として得た。

【0695】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.69 - 0.8

50

5 (2 H, m), 0.94 - 1.13 (2 H, m), 1.66 - 1.82 (1 H, m), 2.12 - 2.33 (1 H, m), 2.39 - 2.50 (1 H, m), 2.60 - 3.04 (6 H, m), 3.08 - 3.43 (6 H, m), 3.43 - 3.54 (2 H, m), 3.83 - 3.94 (2 H, m), 4.44 (1 H, bs), 4.90 及び 4.92 (計 1 H, 各 s), 5.33 及び 5.44 (計 1 H, 各 t, J = 7.0), 7.16 - 7.33 (3 H, m), 7.64 - 7.72 (1 H, m).

MS (FAB) m/z: 490 (M+H)⁺.

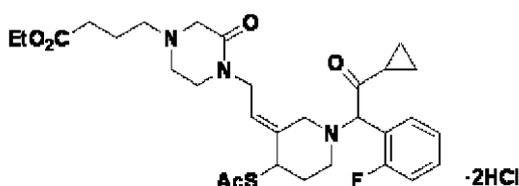
【0696】

(実施例 70) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 86 番の化合物の塩酸塩)

10

【0697】

【化 79】



20

【0698】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

実施例 1 (c) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ)エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン及び 1 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 3 - オキソピペラジンをを用いて、実施例 21 (a) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 62%) を黄色油状物質として得た。

【0699】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: -0.05 (3 H, s), -0.02 (3 H, s), 0.83 (9 H, s), 1.25 (3 H, t, J = 7.0), 1.75 - 1.94 (3 H, m), 1.81 (2 H, t, J = 7.0), 2.35 (2 H, t, J = 7.0), 2.41 (2 H, t, J = 7.0), 2.63 (2 H, t, J = 5.5), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 3.12 (2 H, s), 3.18 - 3.27 (2 H, m), 3.50 (1 H, m), 3.81 - 3.89 (1 H, m), 3.94 - 4.10 (3 H, m), 4.12 (2 H, q, J = 7.0), 5.44 (1 H, t, J = 6.5), 7.10 - 7.19 (3 H, m), 7.21 - 7.31 (6 H, m), 7.37 - 7.56 (6 H, m).

30

【0700】

(b) (E) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

40

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンをを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 98%) を黄色無定形固体として得た。

【0701】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.24 (3 H, t, J = 7.0), 1.74 - 1.84 (1 H, m), 1.80 (2 H, t, J = 7.0), 1.91 - 2.11 (3 H, m), 2.34 (2 H, t, J = 7.0), 2.40 (2 H, t, J

50

= 7.0), 2.65 (2H, t, J = 6.0), 2.74 (1H, m), 3.12 (2H, s), 3.19 - 3.40 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 5.5), 3.90 - 4.01 (2H, m), 4.02 - 4.09 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.0), 5.43 (1H, t, J = 6.5), 7.06 - 7.32 (9H, m), 7.35 - 7.58 (6H, m)。

【0702】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

上記(b)で得られた(E) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例1(h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率10%)を黄色無定形固体として得た。

10

【0703】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.74 - 1.88 (1H, m), 1.82 (2H, t, J = 7.0), 2.15 - 2.39 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.5), 2.41 (2H, t, J = 7.0), 2.49 - 2.70 (4H, m), 2.98 - 3.33 (1H, m), 3.13 (2H, s), 3.20 (2H, t, J = 5.5), 3.92 - 4.07 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.0), 4.25 (1H, bs), 5.44 (1H, t, J = 6.5), 7.12 - 7.21 (3H, m), 7.23 - 7.32 (6H, m), 7.38 - 7.56 (6H, m)。

20

【0704】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩

上記(c)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例3(c)と同様の反応を行い、標記化合物(収率定量的)を淡橙色無定形固体として得た。

30

【0705】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.93 - 2.05 (3H, m), 2.32 - 2.44 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.41 (2H, t, J = 7.0), 2.99 (2H, t, J = 7.5), 3.16 - 3.42 (4H, m), 3.50 - 3.82 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.5), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.26 - 4.36 (2H, m), 4.42 (1H, m), 5.92 (1H, t, J = 7.5)。

【0706】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2塩酸塩

40

上記(d)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率70%)を淡褐色無定形固体として得た。

【0707】

¹H NMR (500 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.76 - 0.88 (2H, m), 1.04 - 1.09 (1H, m), 1.10 - 1.18 (1H, m), 1.15 (3H, t, J = 7.0), 1.77 - 1.91 (1H, m), 1.81 (2H

50

, t, J = 7.0), 2.15 - 2.35 (3H, m), 2.24 及び 2.26 (計 3H, 各 s), 2.38 (2H, t, J = 7.0), 2.40 - 2.47 (1H, m), 2.48 - 2.75 (3H, m), 2.77 - 2.83 及び 2.85 - 2.91 (計 1H, 各 m), 3.06 - 3.32 (3H, m), 3.24 (2H, s), 3.64 - 3.70 (1H, m), 4.06 - 4.22 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.24 - 4.31 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.96 及び 4.98 (計 1H, 各 s), 5.73 - 5.81 (1H, m), 7.20 - 7.39 (3H, m), 7.65 - 7.73 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1662, 1495.

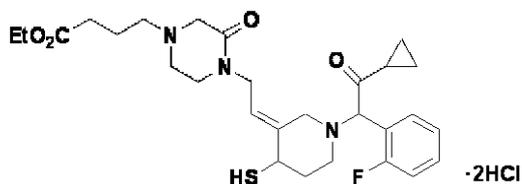
【0708】

10

(実施例 71) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 85 番の化合物の塩酸塩)

【0709】

【化 80】



20

【0710】

実施例 70 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {4 - [3 - (エトキシカルボニル)プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 35%) を淡黄色無定形固体として得た。

【0711】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.79 - 0.88 (2H, m), 1.00 - 1.08 (1H, m), 1.10 - 1.19 (1H, m), 1.15 (3H, t, J = 7.0), 1.74 - 1.88 (1H, m), 1.83 (2H, t, J = 7.0), 2.14 - 2.27 (1H, m), 2.29 - 2.57 (3H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.0), 2.39 (2H, t, J = 7.0), 2.61 - 2.74 (1H, m), 2.85 - 3.04 (1H, m), 3.24 - 3.32 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.39 (1H, dd, J = 12.0, 3.5), 3.53 - 3.68 (1H, m), 3.80 - 3.86 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.17 - 4.29 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.68 - 5.75 (1H, m), 7.21 - 7.42 (3H, m), 7.68 - 7.75 (1H, m).

30

IR (KBr, cm^{-1}): 2536, 1727, 1661, 1495.

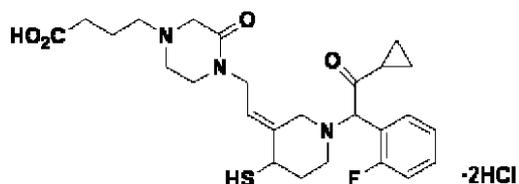
【0712】

(実施例 72) (E) - 3 - (2 - {4 - [3 - (カルボキシプロピル)] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 81 番の化合物の塩酸塩)

【0713】

40

【化 8 1】



【 0 7 1 4 】

実施例 7 1 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [3 - (エトキシカルボニル) プロピル] - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 5 7 %) を無色無定形固体として得た。

10

【 0 7 1 5 】

^1H NMR (5 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 6 - 0 . 8 8 (2 H , m) , 1 . 0 1 - 1 . 0 8 (1 H , m) , 1 . 1 0 - 1 . 1 8 (1 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 8 4 (1 H , m) , 1 . 9 6 (2 H , t , J = 7 . 0) , 2 . 1 3 - 2 . 2 8 (1 H , m) , 2 . 3 8 - 2 . 6 0 (5 H , m) , 2 . 4 2 (2 H , t , J = 7 . 0) , 2 . 6 1 - 2 . 7 4 (1 H , m) , 2 . 8 4 - 3 . 0 0 (1 H , m) , 3 . 2 7 (2 H , t , J = 5 . 5) , 3 . 3 0 (2 H , s) , 3 . 3 4 - 3 . 4 2 (1 H , m) , 3 . 5 5 及び 3 . 6 4 (計 1 H , 各 d , J = 1 2 . 5) , 3 . 7 9 - 3 . 8 6 (1 H , m) , 4 . 1 0 - 4 . 2 8 (2 H , m) , 4 . 9 6 (1 H , s) , 5 . 6 7 - 5 . 7 4 (1 H , m) , 7 . 1 9 - 7 . 3 7 (3 H , m) , 7 . 6 8 - 7 . 7 6 (1 H , m) .

20

IR (KBr , cm^{-1}) : 2 5 7 6 , 1 7 1 3 , 1 6 5 9 , 1 4 9 5 .

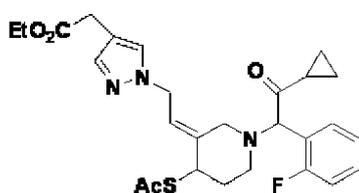
【 0 7 1 6 】

(実施例 7 3) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン (化合物番号 1 - 6 2 番の化合物)

30

【 0 7 1 7 】

【化 8 2】



【 0 7 1 8 】

(a) (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

40

実施例 1 (c) で得られた (E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 2 1 (a) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 4 5 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 7 1 9 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) ppm : 0 . 0 6 (6 H , s) , 0 . 8 8 (9 H , s) , 1 . 2 9 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 8 9 - 2 . 0 4 (4 H , m) , 3 . 0 3 (1 H , bs) , 3 . 5 5 (2 H , s) , 3 . 6 9 (1 H , bs) , 3 . 9 3 - 3 . 9 8 (1 H , m) , 4 . 1 9 (2 H , q , J = 7 . 0) , 4 . 7 3 - 4 . 8 4 (2

50

H, m), 5.84 (1H, t, J = 7.5), 7.17 - 7.37 (15H, m), 7.44 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

【0720】

(b) (E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(a)で得られた(E) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例1(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率63%)を無色無定形固体として得た。

【0721】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.58 - 1.61 (1H, m), 1.81 - 1.89 (1H, m), 2.00 (1H, bs), 2.08 - 2.14 (1H, m), 2.84 (1H, bs), 3.45 (1H, bs), 3.50 (2H, s), 4.00 (1H, bs), 4.16 (2H, q, J = 7.0), 4.68 - 4.79 (2H, m), 5.77 (1H, t, J = 7.0), 7.14 - 7.18 (3H, m), 7.24 - 7.28 (12H, m), 7.41 (1H, s), 7.44 (1H, s)。

【0722】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(b)で得られた(E) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例1(h)と同様の反応を行い、標記化合物(収率60%)を黄色油状物質として得た。

【0723】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.79 - 1.92 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 - 2.33 (2H, m), 3.10 - 3.14 (1H, m), 3.41 (2H, s), 3.98 (1H, bs), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.25 - 4.36 (2H, m), 4.61 - 4.73 (2H, m), 5.78 (1H, t, J = 7.0), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.21 - 7.31 (6H, m), 7.40 - 7.56 (8H, m)。

【0724】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(c)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例3(c)と同様の反応を行い、標記化合物(収率20%)を無色油状物質として得た。

【0725】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.28 (3H, t, J = 7.0), 2.03 - 2.08 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 - 2.41 (1H, m), 3.24 - 3.31 (1H, m), 3.39 - 3.44 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.73 (1H, d, J = 14.0), 4.10 (1H, d, J = 14.0), 4.16 (2H, q, J = 7.0), 4.44 (1H, t, J = 4.0), 4.63 - 4.68 (1H, m), 4.73 - 4.80 (1H, m), 6.05 (1H, t, J = 7.0), 7.41 (2H, s)。

【0726】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2

10

20

30

40

50

-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチリデン}ピペリジン

上記(d)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチリデン}ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率57%)を淡黄色油状物質として得た。

【0727】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.75 - 0.88 (2H, m), 0.97 - 1.07 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.0), 1.78 - 1.86 (1H, m), 2.12 - 2.22 (2H, m), 2.28 及び 2.29 (計3H, 各s), 2.49 - 2.62 (1H, m), 2.68 - 2.73 及び 2.76 - 2.81 (計1H, 各m), 2.88 及び 3.15 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.30 及び 3.41 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.46 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0), 4.28 - 4.34 (1H, m), 4.62 - 4.64 及び 4.67 - 4.70 (計2H, 各m), 4.71 及び 4.74 (計1H, 各s), 5.78 (1H, t, J = 7.0), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.19 - 7.27 (1H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 7.33 及び 7.34 (計1H, 各s), 7.39 (1H, s)。

10

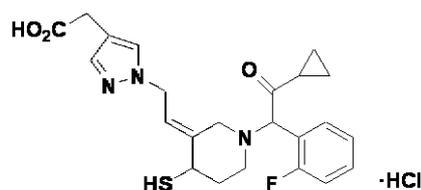
【0728】

(実施例74)(E)-3-{2-[4-(カルボキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチリデン}-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号1-53番の化合物の塩酸塩)

20

【0729】

【化83】



30

【0730】

実施例73(e)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチリデン}ピペリジンを用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率28%)を無色無定形固体として得た。

【0731】

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.78 - 0.83 (2H, m), 0.98 - 1.04 (1H, m), 1.09 - 1.15 (1H, m), 1.74 - 1.83 (1H, m), 2.14 - 2.24 (1H, m), 2.46 - 2.55 (1H, m), 2.61 - 2.67 (1H, m), 2.82 - 2.98 (1H, m), 3.36 及び 3.67 (計2H, 各d, J = 12.5), 3.79 (3H, bs), 4.85 - 4.93 (3H, m), 5.98 (1H, t, J = 7.0), 7.23 - 7.26 (2H, m), 7.29 - 7.35 (1H, m), 7.69 - 7.74 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.84 (1H, s)。

40

MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺。

(実施例75)(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン(化合物番号1-14番の

50

化合物)

【0732】

【化84】



【0733】

実施例32(f)で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び4-エトキシカルボニル-1H-1,2,3-トリアゾールの代わりに3-エトキシカルボニル-1H-ピラゾールを用いて、実施例47と同様の反応を行い、標記化合物(収率12%)を黄色油状物質として得た。

10

【0734】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.80 - 0.91 (2H, m), 0.99 - 1.11 (2H, m), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$), 1.76 - 1.84 (1H, m), 2.12 - 2.35 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 及び 2.62 (計1H, 各m), 2.73 (1H, m), 3.01 及び 3.11 (計1H, 各d, $J = 12.5$), 3.48 及び 3.51 (計1H, 各d, $J = 12.5$), 4.28 - 4.36 (3H, m), 4.75 及び 4.77 (計1H, 各s), 5.13 - 5.21 (2H, m), 5.70 - 5.74 (1H, m), 6.81 - 6.82 (1H, m), 7.09 - 7.21 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.43 - 7.49 (2H, m)。

20

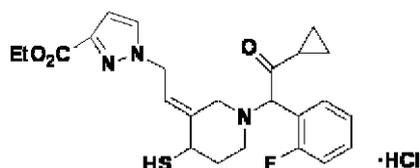
【0735】

(実施例76)(E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号1-13番の化合物の塩酸塩)

30

【0736】

【化85】



【0737】

実施例75で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(3-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジンを用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率39%)を無色無定形固体として得た。

40

【0738】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.84 - 0.92 (2H, m), 1.03 - 1.09 (1H, m), 1.16 - 1.24 (1H, m), 1.20 及び 1.21 (計3H, 各t, $J = 7.0$), 1.74 - 1.82 (1H, m), 2.14 - 2.24 (1H, m), 2.55 - 2.68 (2H, m), 2.83 - 2.90 及び 2.93 - 2.99 (計1H, 各m), 3.46 及び 3.54 (計1H, 各t, $d = 12.0$), 3.69 - 3.82 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$), 4.97 (1H, s), 5.43 - 5.46 (2H, m), 6.08 (1H, m), 6

50

. 99 - 7 . 00 (1 H , m) , 7 . 23 - 7 . 36 (3 H , m) , 7 . 68 - 7 . 69 (1 H , m) , 7 . 74 - 7 . 80 (1 H , m) .

MS (FAB) m / z : 458 (M + H) ⁺ .

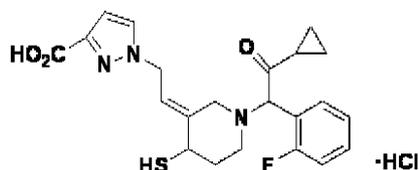
【 0739 】

(実施例 77) (E) - 3 - [2 - (3 - カルボキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 5 番の化合物の塩酸塩)

【 0740 】

【 化 86 】

10



【 0741 】

実施例 76 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (3 - エトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチリデン] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 34%) を無色無定形固体として得た。

20

【 0742 】

¹ H NMR (400 MHz , pyridine - d₅) ppm : 0 . 81 - 0 . 95 (2 H , m) , 1 . 02 - 1 . 06 (1 H , m) , 1 . 16 - 1 . 21 (1 H , m) , 1 . 74 - 1 . 81 (1 H , m) , 2 . 14 - 2 . 22 (1 H , m) , 2 . 59 - 2 . 67 (2 H , m) , 2 . 85 及び 2 . 95 (計 1 H , 各 m) , 3 . 50 及び 3 . 61 (計 1 H , 各 d , J = 12 . 5) , 3 . 77 - 3 . 84 (2 H , m) , 4 . 96 (1 H , s) , 5 . 59 - 5 . 63 (2 H , m) , 6 . 17 - 6 . 21 (1 H , m) , 7 . 19 - 7 . 34 (4 H , m) , 7 . 73 (1 H , s) , 7 . 75 - 7 . 81 (1 H , m) .

MS (FAB) m / z : 430 (M + H) ⁺ .

30

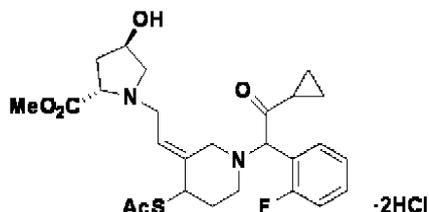
【 0743 】

(実施例 78) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 5 - 388 番の化合物の塩酸塩)

【 0744 】

【 化 87 】

40



【 0745 】

実施例 32 (f) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジンの代わりに (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジンを用いて、実施例 33 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 57%) を黄色無定形固体として得た。

50

【0746】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.79 - 0.88 (2H, m), 1.00 - 1.07 (1H, m), 1.10 - 1.21 (1H, m), 1.82 - 1.93 (1H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 2.25 及び 2.26 (計3H, 各s), 2.31 - 2.60 (4H, m), 2.67 - 2.92 (3H, m), 3.14 - 3.25 (1H, m), 3.36 - 3.53 (2H, m), 3.58 - 3.75 (1H, m), 3.69 及び 3.71 (計3H, 各s), 3.80 - 3.90 (1H, m), 4.53 - 4.58 (1H, m), 4.71 - 4.77 (1H, m), 4.92 及び 4.95 (計1H, 各s), 6.01 - 6.08 (1H, m), 7.20 - 7.34 (3H, m), 7.67 - 7.78 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1747, 1702, 1494.

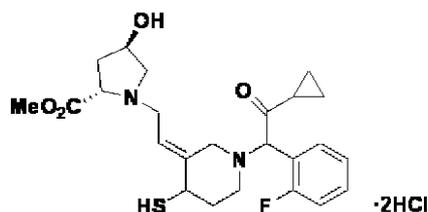
10

【0747】

(実施例79) (E)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩 (化合物番号5-387番の化合物の塩酸塩)

【0748】

【化88】



20

【0749】

実施例78で得られた(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例55と同様の反応を行い、標記化合物(収率58%)を淡黄色無定形固体として得た。

30

【0750】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.77 - 0.97 (2H, m), 0.98 - 1.08 (1H, m), 1.09 - 1.21 (1H, m), 1.74 - 1.85 (1H, m), 2.13 - 2.29 (1H, m), 2.35 - 2.60 (4H, m), 2.61 - 2.71 (1H, m), 2.81 - 3.04 (2H, m), 3.34 - 3.61 (3H, m), 3.65 - 3.80 (1H, m), 3.72 及び 3.73 及び 3.74 (計3H, 各s), 3.82 - 4.06 (2H, m), 4.72 - 4.80 (1H, m), 4.94 及び 4.95 及び 4.96 (計1H, 各s), 5.95 - 6.06 (1H, m), 7.19 - 7.37 (3H, m), 7.71 - 7.81 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 2545, 1746, 1712, 1494.

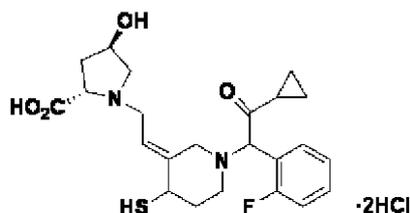
40

【0751】

(実施例80) (E)-3-{2-[(2S, 4R)-2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]エチリデン}-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩 (化合物番号5-385番の化合物の塩酸塩)

【0752】

【化 8 9】



【0753】

実施例 79 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 75 %) を無色無定形固体として得た。

10

【0754】

^1H NMR (500 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0.76 - 0.95 (2 H , m) , 0.99 - 1.06 (1 H , m) , 1.11 - 1.20 (1 H , m) , 1.73 - 1.84 (1 H , m) , 2.15 - 2.26 (1 H , m) , 2.45 - 2.55 (1 H , m) , 2.56 - 2.86 (3 H , m) , 2.93 - 3.03 (1 H , m) , 3.34 - 4.03 (4 H , m) , 4.05 - 4.35 (3 H , m) , 4.53 - 4.66 (1 H , m) , 4.84 - 4.90 (1 H , m) , 4.97 及び 4.99 及び 5.00 及び 5.02 (計 1 H , 各 s) , 6.18 - 6.29 (1 H , m) , 7.16 - 7.34 (3 H , m) , 7.70 - 7.80 (1 H , m) .

20

IR (KBr , cm^{-1}) : 2559 , 1738 , 1711 , 1494 .

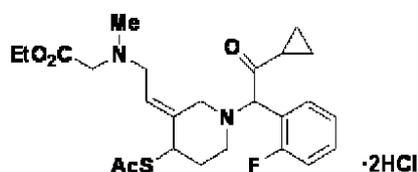
【0755】

(実施例 81) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 55 番の化合物の塩酸塩)

30

【0756】

【化 9 0】



【0757】

実施例 32 (f) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジンの代わりに N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 33 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 56 %) を淡黄色無定形固体として得た。

40

【0758】

^1H NMR (500 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0.76 - 0.92 (2 H , m) , 0.99 - 1.06 (1 H , m) , 1.11 - 1.22 (1 H , m) , 1.13 及び 1.14 (計 3 H , 各 t , $J = 7.0$) , 1.81 - 1.93 (1 H , m) , 2.16 - 2.30 (1 H , m) , 2.25 及び 2.26 (計 3 H , 各 s) , 2.39 - 2.51 (1 H , m) , 2.45 及び 2.47 (計 3 H , 各 s) , 2.52 - 2.60 及び 2.67 - 2.75 (計 1 H , 各 m) , 2.77 - 2.90 (1 H , m) , 3.13

50

及び 3.22 (計 1H, 各 d, J = 13.0), 3.27 - 3.51 (4H, m), 3.56 - 3.72 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0), 4.52 - 4.58 (1H, m), 4.94 及び 4.96 (計 1H, 各 s), 5.90 - 6.00 (1H, m), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.31 - 7.39 (1H, m), 7.66 - 7.74 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1745, 1700, 1494.

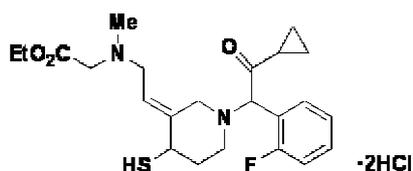
【0759】

(実施例 82) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 54 番の化合物の塩酸塩)

10

【0760】

【化 91】



【0761】

実施例 81 で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン} ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 63%) を淡黄色無定形固体として得た。

20

【0762】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.79 - 0.88 (2H, m), 1.01 - 1.07 (1H, m), 1.11 - 1.20 (1H, m), 1.14 及び 1.15 (計 3H, 各 t, J = 7.0), 1.74 - 1.83 (1H, m), 2.16 - 2.27 (1H, m), 2.43 - 2.54 (1H, m), 2.47 及び 2.49 (計 3H, 各 s), 2.63 - 2.72 (1H, m), 2.81 - 2.90 及び 2.93 - 3.00 (計 1H, 各 m), 3.30 - 3.61 (6H, m), 3.84 - 3.89 (1H, m), 4.14 及び 4.15 (計 2H, 各 q, J = 7.0), 4.94 及び 4.95 (計 1H, 各 s), 5.86 - 5.91 (1H, m), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.31 - 7.37 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m).

30

IR (KBr, cm^{-1}): 2536, 1745, 1713, 1494.

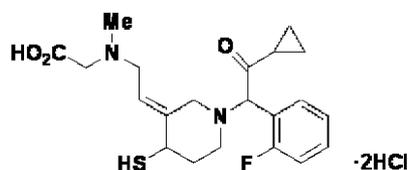
【0763】

(実施例 83) (E) - 3 - {2 - [N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 50 番の化合物の塩酸塩)

40

【0764】

【化 92】



【0765】

50

実施例 8 2 で得られた (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 1 7 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 7 6 6 】

^1H NMR (5 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 9 - 0 . 9 2 (2 H , m) , 1 . 0 0 - 1 . 0 8 (1 H , m) , 1 . 1 2 - 1 . 2 1 (1 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 8 6 (1 H , m) , 2 . 1 5 - 2 . 2 8 (1 H , m) , 2 . 4 4 - 2 . 6 0 (1 H , m) , 2 . 6 3 - 2 . 7 5 (1 H , m) , 2 . 7 1 及び 2 . 7 3 (計 3 H , 各 s) , 2 . 8 0 - 2 . 8 9 及び 2 . 9 3 - 3 . 0 2 (計 1 H , 各 m) , 3 . 3 8 - 3 . 6 9 (4 H , m) , 3 . 7 2 - 3 . 9 3 (3 H , m) , 4 . 9 4 及び 4 . 9 6 (計 1 H , 各 s) , 5 . 9 9 - 6 . 0 6 (1 H , m) , 7 . 1 7 - 7 . 3 5 (3 H , m) , 7 . 6 9 - 7 . 7 6 (1 H , m) .

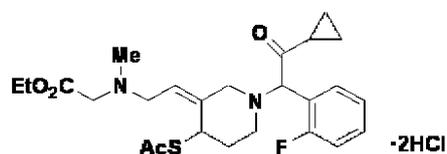
IR (KBr , cm^{-1}) : 2 6 3 0 , 1 7 4 1 , 1 7 1 2 , 1 4 9 4 .

【 0 7 6 7 】

(実施例 8 4) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 5 5 番の化合物の塩酸塩)

【 0 7 6 8 】

【 化 9 3 】



【 0 7 6 9 】

(a) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジンの代わりに実施例 6 6 (d) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジンの代わりに N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 3 3 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 3 8 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 7 7 0 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) ppm : 1 . 2 9 (3 H , t , $J = 7 . 0$) , 1 . 7 3 - 1 . 8 5 (1 H , m) , 1 . 9 4 - 2 . 0 5 (1 H , m) , 2 . 1 5 - 2 . 5 2 (4 H , m) , 2 . 2 0 (3 H , s) , 2 . 4 1 (3 H , s) , 3 . 0 0 - 3 . 4 7 (4 H , m) , 4 . 2 1 (2 H , q , $J = 7 . 0$) , 4 . 8 2 (1 H , bs) , 5 . 3 9 (1 H , t , $J = 6 . 5$) , 7 . 0 3 - 7 . 7 5 (1 5 H , m) .

【 0 7 7 1 】

(b) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } ピペリジン 2 トリフルオロ酢酸塩

上記 (a) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 3 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 9 0 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 7 7 2 】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.30 (3H, t, $J = 7.0$), 1.99 - 2.10 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.35 - 2.50 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.07 - 3.20 (1H, m), 3.36 - 3.49 (1H, m), 3.65 - 3.98 (5H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$), 4.28 - 4.38 (1H, m), 4.78 (1H, bs), 5.78 - 5.86 (1H, m).

【0773】

(c) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩

10

上記(b)で得られた(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - {2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ]エチリデン}ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率50%)を無色無定形固体として得た。

【0774】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.75 - 0.92 (2H, m), 0.93 - 1.09 (2H, m), 1.23 - 1.35 (3H, m), 1.70 - 1.87 (1H, m), 2.06 - 2.56 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.35 及び 2.36 (計3H, 各s), 2.65 - 3.00 (2H, m), 3.08 - 3.36 (6H, m), 4.14 - 4.25 (2H, m), 4.62 及び 4.67 (計1H, 各s), 4.79 (1H, bs), 5.35 及び 5.45 (計1H, 各t, $J = 6.5$), 7.04 - 7.22 (2H, m), 7.26 - 7.48 (2H, m).

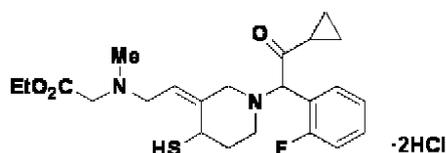
20

IR (KBr, cm^{-1}): 1745, 1699, 1494.

(実施例85) (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ]エチリデン} - 4 - スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号4-54番の化合物の塩酸塩)

【0775】

【化94】



30

【0776】

実施例84で得られた(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率90%)を無色無定形固体として得た。

40

【0777】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.75 - 0.91 (2H, m), 0.94 - 1.09 (2H, m), 1.22 - 1.33 (3H, m), 1.65 - 1.79 (1H, m), 2.07 - 2.28 (2H, m), 2.37 及び 2.39 (計3H, 各s), 2.44 - 3.35 (8H, m), 4.12 - 4.24 (2H, m), 4.30 (1H, bs), 4.68 及び 4.73 (計1H, 各s), 5.23 及び 5.33 (計1H, 各t, $J = 7.0$), 7.05 - 7.21 (2H, m), 7.26 - 7.48 (2H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 2626, 2560, 1745, 1712, 1494.

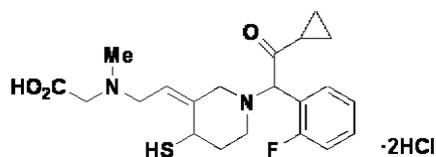
(実施例86) (Z) - 3 - {2 - [N - (カルボキシメチル) - N - メチルアミノ]

50

エチリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシ
エチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 5 0 番の化合物の塩
酸塩)

【 0 7 7 8 】

【 化 9 5 】



10

【 0 7 7 9 】

実施例 8 5 で得られた (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - メチルアミノ] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 5 0 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 7 8 0 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 1 - 0 . 9 4 (2 H , m) , 0 . 9 6 - 1 . 1 7 (2 H , m) , 1 . 7 1 - 1 . 8 7 (1 H , m) , 2 . 2 1 - 2 . 4 2 (1 H , m) , 2 . 4 3 - 2 . 5 6 (1 H , m) , 2 . 6 0 - 3 . 0 7 (2 H , m) , 2 . 9 8 及び 3 . 0 2 (計 3 H , 各 s) , 3 . 2 5 - 3 . 6 2 (2 H , m) , 4 . 0 0 - 4 . 2 6 (4 H , m) , 4 . 7 1 (1 H , bs) , 4 . 9 0 及び 4 . 9 6 (計 1 H , 各 s) , 5 . 7 6 及び 5 . 8 7 (計 1 H , 各 t , $J = 7 . 0$) , 7 . 1 0 - 7 . 3 6 (3 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 7 2 (1 H , m) .

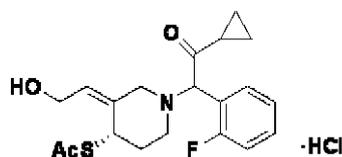
20

IR (KBr , cm^{-1}) : 2 5 5 8 , 1 7 4 0 , 1 7 1 2 , 1 4 9 4 .

(実施例 8 7) (4 S) - (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 4 - 2 番の化合物の (4 S) 体の塩酸塩)

【 0 7 8 1 】

【 化 9 6 】



30

【 0 7 8 2 】

(a) (4 S) - (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン及び (4 R) - (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

実施例 6 6 (d) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (1 0 2 mg) を HPLC (ダイセル (Daicel) , Chiralcel OD - H , 溶出溶媒 : ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン = 9 0 / 1 0 / 0 . 1) で分離することにより、保持時間の短い (4 S) - (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (4 1 mg) 及び保持時間の長い (4 R) - (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (4 3 mg) をそれぞれ無色無定形固体として得た。

40

【 0 7 8 3 】

^1H NMR は実施例 6 6 (d) の (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンと同一。

50

【0784】

(4S)体の[]D: -15.2° (c=1.00, MeOH)

(4R)体の[]D: +11.5° (c=0.50, MeOH)

(b)(4S)-(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン 塩酸塩

上記(a)で得られた(4S)-(Z)-4-(アセチルスルファニル)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例66(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率67%)を無色無定形固体として得た。

【0785】

¹H NMRは実施例66(e)と同一。

【0786】

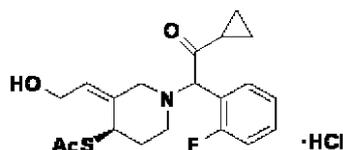
IR(KBr, cm⁻¹): 3345, 1696, 1494。

【0787】

(実施例88)(4R)-(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン 塩酸塩(化合物番号4-2番の化合物の(4R)体の塩酸塩)

【0788】

【化97】



【0789】

実施例87(a)で得られた(4R)-(Z)-4-(アセチルスルファニル)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例66(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率70%)を無色無定形固体として得た。

【0790】

¹H NMRは実施例66(e)と同一。

【0791】

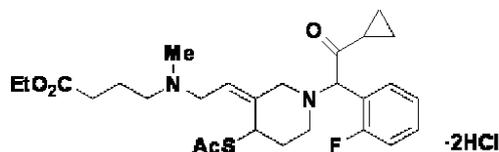
IR(KBr, cm⁻¹): 3350, 1696, 1494。

【0792】

(実施例89)(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-{N-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-N-メチルアミノ}エチリデン)ピペリジン 2塩酸塩(化合物番号4-67番の化合物の塩酸塩)

【0793】

【化98】



【0794】

(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジンの代わりに実施例66(e)で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシエチリデン)ピペリジン及び4-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジンの代わりにN-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-N-メチルアミン 塩酸塩を用いて、実施例33と同様の反応を行い、標記化合物(収率43%)を淡橙色無定形固体として得た。

【0795】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.76 - 0.85 (1H, m), 0.99 - 1.08 (2H, m), 1.09 - 1.18 (1H, m), 1.11 及び 1.12 (計3H, 各 t, $J = 7.0$), 1.81 - 1.89 (1H, m), 2.23 - 2.42 (3H, m), 2.25 及び 2.26 (計3H, 各 s), 2.47 - 2.61 (1H, m), 2.51 (2H, t, $J = 7.0$), 2.77 及び 2.78 (計3H, 各 s), 2.96 - 3.13 (2H, m), 3.15 - 3.26 (2H, m), 3.35 及び 3.55 (計1H, 各 d, $J = 12.0$), 3.60 - 3.67 (1H, m), 3.98 - 4.12 (1H, m), 4.08 及び 4.09 (計2H, 各 q, $J = 7.0$), 4.13 - 4.23 (1H, m), 4.86 及び 4.96 (計1H, 各 s), 4.89 - 4.94 (1H, m), 6.10 及び 6.21 (計1H, 各 t, $J = 7.0$), 7.19 - 7.38 (3H, m), 7.57 - 7.66 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1725, 1712, 1495.

10

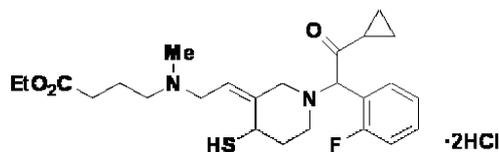
【0796】

(実施例90)(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-{N-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-N-メチルアミノ}エチリデン)-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号4-66番の化合物の塩酸塩)

20

【0797】

【化99】



【0798】

実施例89で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-{N-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-N-メチルアミノ}エチリデン)ピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率76%)を黄色無定形固体として得た。

30

【0799】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.74 - 0.85 (1H, m), 0.87 - 0.96 (1H, m), 0.99 - 1.06 (1H, m), 1.07 - 1.15 (1H, m), 1.10 及び 1.11 (計3H, 各 t, $J = 7.0$), 1.74 - 1.85 (1H, m), 2.25 - 2.40 (3H, m), 2.43 - 2.54 (3H, m), 2.65 - 2.72 (1H, m), 2.81 及び 2.83 (計3H, 各 s), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.19 - 3.64 (4H, m), 3.89 - 4.00 (2H, m), 4.07 及び 4.09 (計2H, 各 q, $J = 7.0$), 4.54 - 4.59 (1H, m), 4.89 及び 4.95 (計1H, 各 s), 5.85 及び 5.96 (計1H, 各 t, $J = 7.0$), 7.17 - 7.25 (2H, m), 7.26 - 7.34 (1H, m), 7.57 - 7.68 (1H, m).

40

IR (KBr, cm^{-1}): 2550, 1728, 1495.

【0800】

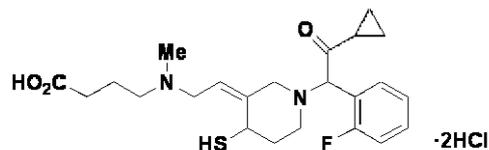
(実施例91)(Z)-3-(2-{N-[3-(カルボキシ)プロピル]-N-メチルアミノ}エチリデン)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-

50

2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 6 2 番の化合物の塩酸塩)

【 0 8 0 1 】

【 化 1 0 0 】



【 0 8 0 2 】

実施例 9 0 で得られた (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { N - [3 - (エトキシカルボニル) プロピル] - N - メチルアミノ } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 5 0 %) を無色無定形固体として得た。

10

【 0 8 0 3 】

^1H NMR (5 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 3 - 0 . 8 3 (1 H , m) , 0 . 8 6 - 0 . 9 7 (1 H , m) , 0 . 9 8 - 1 . 0 6 (1 H , m) , 1 . 0 7 - 1 . 1 7 (1 H , m) , 1 . 7 1 - 1 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 2 5 - 2 . 5 4 (4 H , m) , 2 . 5 8 - 2 . 8 9 (3 H , m) , 2 . 8 1 及び 2 . 8 3 (計 3 H , 各 s) , 2 . 9 0 - 3 . 0 1 (1 H , m) , 3 . 2 1 - 3 . 3 7 (2 H , m) , 3 . 3 9 - 3 . 4 8 (1 H , m) , 3 . 5 0 - 3 . 5 6 (1 H , m) , 3 . 8 6 - 4 . 0 0 (2 H , m) , 4 . 5 3 - 4 . 6 0 (1 H , m) , 4 . 8 9 及び 4 . 9 7 (計 1 H , 各 s) , 5 . 8 6 及び 5 . 9 7 (計 1 H , 各 t , J = 7 . 0) , 7 . 1 6 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 3 4 (1 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 6 8 (1 H , m) .

20

IR (KBr , cm^{-1}) : 2 5 5 3 , 1 7 1 3 , 1 4 9 4 .

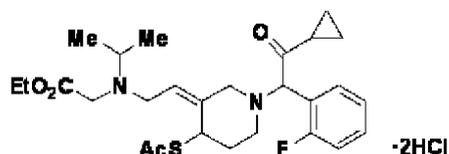
【 0 8 0 4 】

(実施例 9 2) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - イソプロピルアミノ] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 7 9 番の化合物の塩酸塩)

30

【 0 8 0 5 】

【 化 1 0 1 】



【 0 8 0 6 】

(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジンの代わりに実施例 6 6 (e) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジンの代わりに N - (エトキシカルボニルメチル) - N - イソプロピルアミンを用いて、実施例 3 3 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 3 3 %) を茶色無定形固体として得た。

40

【 0 8 0 7 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 4 - 0 . 8 6 (2 H , m) , 0 . 9 8 - 1 . 1 3 (2 H , m) , 1 . 0 4 及び 1 . 0 6 (計 3 H , 各 d , J = 6 . 5) , 1 . 0 7 及び 1 . 0 9 (計 3 H , 各 d , J = 6 . 5) , 1 . 1 7 及び

50

1.19 (計3H, 各t, J=7.0), 1.85-1.96 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.30-2.41 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.36-3.70 (5H, m), 4.18及び4.20 (計2H, 各q, J=7.0), 4.87及び4.92 (計1H, 各s), 5.14 (1H, bs), 5.63及び5.72 (計1H, 各t, J=7.0), 7.19-7.27 (2H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.64-7.70 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1745, 1696, 1495.

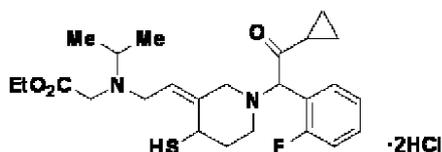
【0808】

10

(実施例93) (Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[N-(エトキシカルボニルメチル)-N-イソプロピルアミノ]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号4-78番の化合物の塩酸塩)

【0809】

【化102】



20

【0810】

実施例92で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[N-(エトキシカルボニルメチル)-N-イソプロピルアミノ]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率41%)を無色無定形固体として得た。

【0811】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.75-0.83 (2H, m), 0.97-1.13 (2H, m), 1.03 (3H, d, J=6.5), 1.06 (3H, d, J=6.5), 1.16及び1.18 (計3H, 各t, J=7.0), 1.73-1.85 (1H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.81-3.27 (3H, m), 3.36-3.55 (5H, m), 4.17及び4.18 (計2H, 各q, J=7.0), 4.61 (1H, bs), 4.89及び4.93 (計1H, 各s), 5.44及び5.55 (計1H, 各t, J=7.0), 7.18-7.24 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m).

30

IR (KBr, cm^{-1}): 2545, 1745, 1712, 1494.

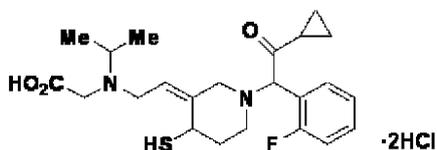
【0812】

(実施例94) (Z)-3-{2-[N-(カルボキシメチル)-N-イソプロピルアミノ]エチリデン}-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩(化合物番号4-74番の化合物の塩酸塩)

40

【0813】

【化103】



50

【0814】

実施例93で得られた(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[N-(エトキシカルボニルメチル)-N-イソプロピルアミノ]エチリデン}-4-スルファニルピペリジン 2塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率40%)を無色無定形固体として得た。

【0815】

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.70 - 0.87 (2H, m), 0.94 - 1.04 (1H, m), 1.05 - 1.19 (1H, m), 1.13 及び 1.14 (計3H, 各d, J = 6.5), 1.15 及び 1.16 (計3H, 各d, J = 6.5), 1.71 - 1.84 (1H, m), 2.22 - 2.41 (1H, m), 2.48 - 2.57 (1H, m), 2.64 - 3.02 (2H, m), 3.21 - 3.44 (2H, m), 3.49 - 3.69 (5H, m), 4.67 (1H, bs), 4.87 及び 4.92 (計1H, 各s), 5.55 及び 5.67 (計1H, 各t, J = 7.0), 7.16 - 7.23 (2H, m), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.66 - 7.73 (1H, m).

10

IR (KBr, cm⁻¹): 2554, 1740, 1712, 1494.

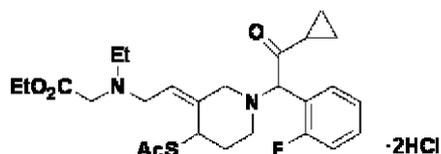
【0816】

(実施例95)(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[N-(エトキシカルボニルメチル)-N-エチルアミノ]エチリデン}ピペリジン 2塩酸塩(化合物番号4-73番の化合物の塩酸塩)

20

【0817】

【化104】



【0818】

(E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジンの代わりに実施例66(e)で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び4-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジンの代わりにN-(エトキシカルボニルメチル)-N-エチルアミンを用いて、実施例33と同様の反応を行い、標記化合物(収率38%)を茶色無定形固体として得た。

30

【0819】

¹H NMR (500 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.74 - 0.88 (2H, m), 0.99 - 1.05 (1H, m), 1.07 - 1.15 (1H, m), 1.10 及び 1.12 (計3H, 各t, J = 7.5), 1.17 及び 1.18 (計3H, 各t, J = 7.0), 1.84 - 1.94 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.30 - 2.68 (3H, m), 2.83 及び 2.86 (計2H, 各d, J = 7.5), 2.92 - 3.01 (1H, m), 3.05 - 3.12 (1H, m), 3.40 及び 3.55 (計1H, 各d, J = 13.0), 3.52 - 3.67 (3H, m), 3.72 - 3.81 (1H, m), 4.15 - 4.22 (2H, m), 4.89 及び 4.94 (計1H, 各s), 5.12 (1H, bs), 5.63 及び 5.73 (計1H, 各t, J = 7.0), 7.20 - 7.26 (2H, m), 7.30 - 7.36 (1H, m), 7.64 - 7.69 (1H, m).

40

IR (KBr, cm⁻¹): 1745, 1697, 1494.

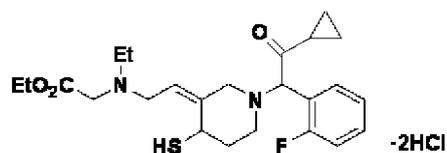
(実施例96)(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-

50

2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - エチルアミノ] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 7 2 番の化合物の塩酸塩)

【 0 8 2 0 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 8 2 1 】

実施例 9 5 で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - エチルアミノ] エチリデン } ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 3 4 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 6 4 %) を無色無定形固体として得た。

【 0 8 2 2 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 1 - 0 . 8 6 (2 H , m) , 0 . 9 6 - 1 . 0 4 (1 H , m) , 1 . 0 6 - 1 . 2 0 (1 H , m) , 1 . 0 9 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 1 5 及び 1 . 1 6 (計 3 H , 各 t , J = 7 . 0) , 1 . 7 0 - 1 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 1 7 - 2 . 3 6 (1 H , m) , 2 . 4 4 - 2 . 5 4 (1 H , m) , 2 . 6 4 - 3 . 0 4 (4 H , m) , 3 . 2 5 及び 3 . 4 0 (計 1 H , 各 d , J = 1 2 . 5) , 3 . 3 7 - 3 . 6 2 (5 H , m) , 4 . 1 6 及び 4 . 1 7 (計 2 H , 各 q , J = 7 . 0) , 4 . 5 7 (1 H , bs) , 4 . 9 0 及び 4 . 9 4 (計 1 H , 各 s) , 5 . 4 6 及び 5 . 5 7 (計 1 H , 各 t , J = 7 . 0) , 7 . 1 6 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 2 7 - 7 . 3 6 (1 H , m) , 7 . 6 4 - 7 . 7 6 (1 H , m) .

20

IR (KBr , cm^{-1}) : 2 5 5 8 , 1 7 4 4 , 1 7 1 2 , 1 4 9 4 .

(実施例 9 7) (Z) - 3 - { 2 - [N - (カルボキシメチル) - N - エチルアミノ] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 6 8 番の化合物の塩酸塩)

30

【 0 8 2 3 】

【 化 1 0 6 】



【 0 8 2 4 】

実施例 9 6 で得られた (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [N - (エトキシカルボニルメチル) - N - エチルアミノ] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 5 3 %) を無色無定形固体として得た。

40

【 0 8 2 5 】

^1H NMR (4 0 0 MHz , pyridine - d_5) ppm : 0 . 7 2 - 0 . 9 2 (2 H , m) , 0 . 9 7 - 1 . 0 5 (1 H , m) , 1 . 0 6 - 1 . 1 5 (1 H , m) , 1 . 3 3 及び 1 . 3 5 (計 3 H , 各 t , J = 7 . 0) , 1 . 7 2 - 1 . 8 4 (1 H , m) , 2 . 2 3 - 2 . 4 1 (1 H , m) , 2 . 4 6 - 2 . 5 6 (1 H , m) , 2 . 6 2 - 2 . 9 8 (2 H , m) , 3 . 2 2 - 3 . 5 8 (4 H , m) , 3 . 7 1 - 4 . 1 2 (4 H , m) , 4 . 6 8 (1 H , bs) , 4 . 8 9 及び 4 . 9 5 (計 1 H , 各 s) , 5 . 1 7 及び 5 .

50

8 9 (計 1 H, 各 t, J = 7.0), 7.16 - 7.24 (2 H, m), 7.25 - 7.34 (1 H, m), 7.64 - 7.72 (1 H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 2556, 1740, 1713, 1494.

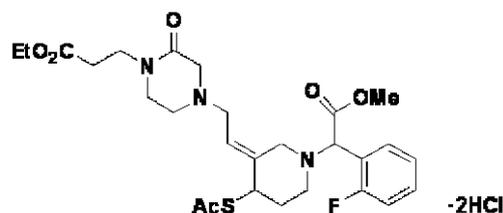
【0826】

(実施例 98) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル]ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 11 - 108 番の化合物の塩酸塩)

【0827】

【化107】

10



【0828】

(a) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン

20

実施例 17 (b) で得られた (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 40%) を黄色粉末結晶として得た。

【0829】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.27 (3 H, t, J = 7.0), 1.79 - 1.91 (1 H, m), 2.14 - 2.32 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.51 - 2.66 (6 H, m), 2.93 - 3.06 (3 H, m), 3.09 (2 H, s), 3.38 (2 H, t, J = 5.0), 3.63 (2 H, t, J = 7.0), 4.15 (2 H, q, J = 7.0), 4.25 (1 H, m), 5.59 (1 H, t, J = 7.0), 7.13 - 7.22 (3 H, m), 7.23 - 7.34 (6 H, m), 7.40 - 7.54 (6 H, m).

30

【0830】

(b) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2 トリフルオロ酢酸塩

上記 (a) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 3 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 81%) を茶色油状物質として得た。

40

【0831】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.26 (3 H, t, J = 7.0), 2.00 - 2.09 (1 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.38 - 2.45 (1 H, m), 2.62 (2 H, t, J = 6.5), 2.86 - 2.95 (1 H, m), 2.97 - 3.06 (1 H, m), 3.17 - 3.26 (1 H, m), 3.28 - 3.45 (5 H, m), 3.50 - 3.54 (2 H, m), 3.63 (2 H, t, J = 7.0), 3.67 (1 H, d, J = 13.0), 4.13 (2 H, q, J = 7.0), 4.16 (1 H, d, J = 13.0), 4.43 - 4.47 (1 H, m), 5.59 (1 H, t, J = 7.0).

50

【0832】

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル]ピペリジン 2 塩酸塩

上記(b)で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン)ピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩(0.76g)及びブromo(2 - フルオロフェニル)酢酸メチル(0.45g)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(0.51ml)を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン = 1/20)で精製することにより、標記化合物のフリー体(0.50g、収率74%)を淡黄色油状物質として得た。これをジクロロメタン(8ml)に溶解し、室温で4N塩化水素ジオキサン溶液(0.69ml)を加えた後、反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(0.66g、収率定量的)を淡茶色無定形固体として得た。

10

【0833】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 1.12 (3H, t, $J = 7.0$), 1.80 - 1.89 (1H, m), 2.14 - 2.24 (1H, m), 2.25 及び 2.27 (計3H, 各s), 2.45 - 2.65 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J = 7.0$), 2.77 - 3.02 (5H, m), 3.19 及び 3.37 (計1H, 各d, $J = 12.5$), 3.23 及び 3.25 (計2H, 各s), 3.29 - 3.36 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.76 (2H, t, $J = 7.0$), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$), 4.50 - 4.57 (1H, m), 4.95 及び 4.97 (計1H, 各s), 5.81 (1H, t, $J = 7.0$), 7.20 - 7.28 (2H, m), 7.31 - 7.38 (1H, m), 7.73 - 7.80 (1H, m).

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1752, 1730, 1697, 1664, 1497.

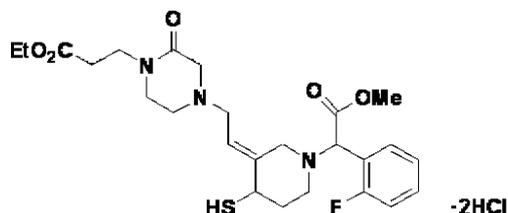
【0834】

(実施例99)(E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩(化合物番号11 - 107番の化合物の塩酸塩)

30

【0835】

【化108】



【0836】

実施例98で得られた(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル}エチリデン) - 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル]ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率65%)を無色無定形固体として得た。

40

【0837】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 1.12 (3H, t, $J = 7.0$), 1.71 - 1.83 (1H, m), 2.11 - 2.24 (1H, m), 2.54 - 2.65 (2H, m), 2.67 - 2.82 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.0$), 2.96 - 3.09 (1H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.0$).

50

5), 3.26 (2H, s), 3.34 (2H, t, J = 5.0), 3.37 及び 3.48 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.60 及び 3.73 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.67 (3H, s), 3.77 (2H, t, J = 7.0), 3.80 - 3.89 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 7.0), 4.94 及び 4.95 (計 1H, 各 s), 5.69 - 5.78 (1H, m), 7.18 - 7.28 (2H, m), 7.30 - 7.38 (1H, m), 7.75 - 7.83 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 2522, 1752, 1730, 1661, 1496。

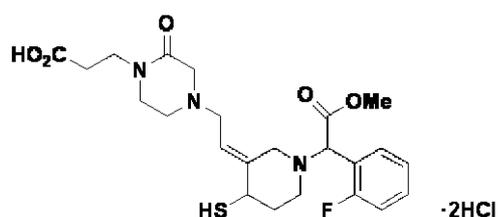
【0838】

(実施例 100) (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (カルボキシエチル)] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル} エチリデン) - 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 11 - 103 番の化合物の塩酸塩)

10

【0839】

【化109】



20

【0840】

実施例 99 で得られた (E) - 3 - (2 - {4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル} エチリデン) - 1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率定量的) を無色無定形固体として得た。

【0841】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 1.71 - 1.83 (1H, m), 2.12 - 2.24 (1H, m), 2.53 - 2.64 (2H, m), 2.67 - 2.84 (1H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.0), 2.95 - 3.09 (1H, m), 2.99 (2H, t, J = 6.5), 3.26 及び 3.27 (計 2H, 各 s), 3.34 - 3.46 (2H, m), 3.37 及び 3.47 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.60 及び 3.72 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.67 (3H, s), 3.80 - 3.88 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 7.0), 4.94 及び 4.95 (計 1H, 各 s), 5.69 - 5.78 (1H, m), 7.18 - 7.26 (2H, m), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.75 - 7.82 (1H, m).

30

IR (KBr, cm^{-1}): 2570, 1750, 1659, 1496。

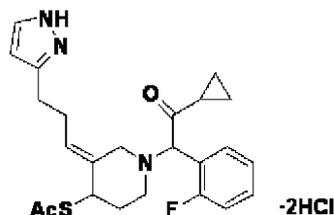
【0842】

(実施例 101) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - {3 - [1H - ピラゾール - 3 (5) - イル] プロピリデン} ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 1 - 264 番の化合物の塩酸塩)

40

【0843】

【化 1 1 0】



【0844】

(a) (E) - 3 - { 3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン

1 - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの代わりに 3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] プロピナールを用いて、実施例 36 (a) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 45%) を無色無定形固体として得た。

【0845】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) ppm : 1.63 (9 H , s) , 1.66 - 1.80 (2 H , m) , 1.84 - 2.01 (1 H , m) , 2.37 - 2.45 (1 H , m) , 2.68 - 2.95 (4 H , m) , 3.11 - 3.32 (2 H , m) , 3.73 - 3.84 (2 H , m) , 6.16 (1 H , d , $J = 2.5$) , 7.14 - 7.21 (3 H , m) , 7.23 - 7.34 (6 H , m) , 7.41 - 7.59 (6 H , m) , 7.94 (1 H , d , $J = 2.5$) 。

【0846】

(b) (E) - 3 - { 3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] プロピリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン

上記 (a) で得られた (E) - 3 - { 3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オン (1.92 g) をジクロロメタン (45 ml) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.29 ml) 及びトリエチルアミン (0.61 ml) を加えた後、同温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、メシル体 (2.14 g) を無色無定形固体として得た。これをテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、1,8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (0.98 ml) を加えた後、2 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 7 / 13) で精製することにより、標記化合物 (1.20 g、収率 65%) を無色無定形固体として得た。

【0847】

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) ppm : 1.64 (9 H , s) , 2.28 - 2.35 (2 H , m) , 2.58 (2 H , bs) , 2.66 (2 H , t , $J = 6.0$) , 2.79 (2 H , t , $J = 7.5$) , 3.12 (2 H , bs) , 6.12 (1 H , d , $J = 2.5$) , 6.68 (1 H , t , $J = 7.5$) , 7.12 - 7.21 (3 H , m) , 7.22 - 7.32 (6 H , m) , 7.41 - 7.56 (6 H , m) , 7.94 (1 H , d , $J = 2.5$) 。

【0848】

(c) (E) - 3 - { 3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] プロピリデン } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (b) で得られた (E) - 3 - { 3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H -

10

20

30

40

50

ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン - 4 - オンを用いて、実施例 36 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 68%) を無色固体として得た。

【0849】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.63 (9H, s), 1.72 - 1.83 (1H, m), 2.01 - 2.25 (2H, m), 2.31 - 2.42 (2H, m), 2.59 (2H, bs), 2.78 (2H, t, J = 7.5), 3.06 (1H, bs), 3.98 (1H, bs), 5.52 (1H, t, J = 7.5), 6.15 (1H, d, J = 2.5), 7.09 - 7.19 (3H, m), 7.20 - 7.31 (6H, m), 7.36 - 7.56 (6H, m), 7.97 (1H, d, J = 2.5)。

10

【0850】

(d) (E) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 4 - ヒドロキシピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記 (c) で得られた (E) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 3 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 65%) を無色油状物質として得た。

【0851】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.60 (9H, s), 1.91 - 2.05 (2H, m), 2.39 - 2.50 (1H, m), 2.53 - 2.65 (1H, m), 2.75 - 2.92 (2H, m), 3.27 - 3.38 (1H, m), 3.58 - 3.70 (1H, m), 3.88 - 3.96 (1H, m), 3.97 - 4.06 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.73 (1H, t, J = 8.0), 6.18 (1H, d, J = 2.5), 7.85 (1H, d, J = 2.5)。

20

【0852】

(e) (E) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン

上記 (d) で得られた (E) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 4 - ヒドロキシピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

30

【0853】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + D₂O) ppm: 0.77 - 0.89 (2H, m), 0.92 - 1.08 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.66 - 1.77 (1H, m), 1.89 - 2.10 (1H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 2.29 - 2.39 (2H, m), 2.41 - 2.55 (1H, m), 2.69 - 2.82 (3H, m), 2.84 及び 2.93 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.16 及び 3.26 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 4.08 (1H, m), 4.67 及び 4.68 (計 1H, 各 s), 5.52 (1H, m), 6.18 及び 6.19 (計 1H, 各 d, J = 2.5), 7.06 - 7.22 (2H, m), 7.25 - 7.34 (1H, m), 7.38 - 7.46 (1H, m), 7.95 及び 7.96 (計 1H, 各 d, J = 2.5)。

40

【0854】

(f) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル]ピペリジン

上記 (e) で得られた (E) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]プロピリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 17%) を無色油状物質として得た。

50

【0855】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.91 (2 H, m), 0.92 - 1.09 (2 H, m), 1.65 (9 H, s), 1.71 - 1.84 (1 H, m), 2.06 - 2.62 (5 H, m), 2.28 及び 2.29 (計 3 H, 各 s), 2.65 - 2.92 (4 H, m), 3.28 - 3.39 (1 H, m), 4.32 (1 H, m), 4.63 及び 4.69 (計 1 H, 各 s), 5.59 (1 H, m), 6.15 及び 6.19 (計 1 H, 各 d, $J = 2.5$), 7.06 - 7.22 (2 H, m), 7.25 - 7.47 (2 H, m), 7.95 及び 7.96 (計 1 H, 各 d, $J = 2.5$).

【0856】

(g) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {3 - [1 H - ピラゾール - 3 (5) - イル] プロピリデン} ピペリジン 2 塩酸塩

上記 (f) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - {3 - [1 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] プロピリデン} - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジンを用いて、実施例 9 (f) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率定量的) を無色無定形固体として得た。

【0857】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.75 - 0.90 (2 H, m), 0.95 - 1.05 (1 H, m), 1.08 - 1.17 (1 H, m), 1.81 - 1.92 (1 H, m), 2.17 - 2.32 (1 H, m), 2.25 及び 2.27 (計 3 H, 各 s), 2.42 - 2.74 (4 H, m), 2.76 - 2.95 (3 H, m), 3.00 及び 3.07 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 3.58 及び 3.67 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 4.56 (1 H, m), 4.87 及び 4.92 (計 1 H, 各 s), 5.85 (1 H, m), 6.30 及び 6.31 (計 1 H, 各 d, $J = 2.0$), 7.18 - 7.36 (3 H, m), 7.64 - 7.74 (1 H, m), 7.81 及び 7.82 (計 1 H, 各 d, $J = 2.0$).

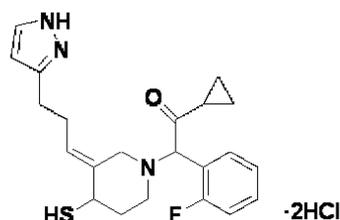
MS (FAB) m/z: 442 (M + H) $^+$.

【0858】

(実施例 102) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {3 - [1 H - ピラゾール - 3 (5) - イル] プロピリデン} - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 1 - 263 番の化合物の塩酸塩)

【0859】

【化 111】



【0860】

実施例 101 (g) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - {3 - [1 H - ピラゾール - 3 (5) - イル] プロピリデン} ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 82%) を無色無定形固体として得た。

【0861】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.73 - 0.89 (2 H, m), 0.94 - 1.04 (1 H, m), 1.06 - 1.17 (1 H, m),

10

20

30

40

50

1.71 - 1.82 (1H, m), 2.13 - 2.28 (1H, m), 2.44 - 2.61 (3H, m), 2.62 - 2.72 (1H, m), 2.79 - 3.01 (1H, m), 2.91 及び 2.92 (計 2H, 各 t, J = 7.5), 3.32 及び 3.41 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.48 及び 3.49 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.85 (1H, m), 4.90 及び 4.92 (計 1H, 各 s), 5.75 及び 5.76 (計 1H, 各 t, J = 7.5), 6.31 及び 6.32 (計 1H, 各 d, J = 2.0), 7.16 - 7.35 (3H, m), 7.69 - 7.76 (1H, m), 7.82 及び 7.83 (計 1H, 各 d, J = 2.0).

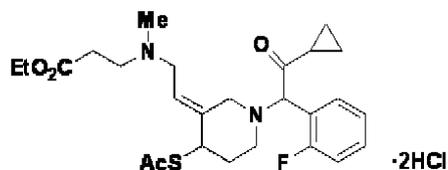
MS (FAB) m/z : 400 (M + H)⁺.

【0862】

(実施例 103) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン)ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 61 番の化合物の塩酸塩)

【0863】

【化 112】



【0864】

実施例 32 (f) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル)ピペリジンの代わりに N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミンを用いて、実施例 33 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 35%) を無色無定形固体として得た。

【0865】

¹H NMR (500 MHz, pyridine-d₅ + D₂O) ppm : 0.79 - 0.96 (2H, m), 1.06 - 1.16 (2H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.0), 1.81 - 1.90 (1H, m), 2.17 - 2.37 (2H, m), 2.31 及び 2.34 (計 3H, 各 s), 2.50 - 2.57 及び 2.67 - 2.74 (計 1H, 各 m), 2.73 及び 2.75 (計 3H, 各 s), 2.79 - 2.89 (1H, m), 2.94 - 3.02 (2H, m), 3.11 及び 3.24 (計 1H, 各 d, J = 12.5), 3.26 - 3.41 (2H, m), 3.62 - 3.68 (2H, m), 3.70 - 3.75 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.0), 4.46 - 4.51 (1H, m), 5.03 及び 5.04 (計 1H, 各 s), 6.07 及び 6.09 (計 1H, 各 t, J = 7.5), 7.28 - 7.40 (2H, m), 7.45 - 7.52 (1H, m), 7.67 - 7.73 (1H, m).

IR (KBr, cm⁻¹) : 1730, 1709, 1495.

【0866】

(実施例 104) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 60 番の化合物の塩酸塩)

【0867】

10

20

30

40

【化 1 1 3】



【0 8 6 8】

実施例 1 0 3 で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ } エチリデン) ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 3 4 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 3 1 %) を無色無定形固体として得た。

10

【0 8 6 9】

^1H NMR (4 0 0 MHz , pyridine - d_5 + D_2O) ppm : 0 . 7 9 - 0 . 9 8 (2 H , m) , 1 . 0 5 - 1 . 1 7 (2 H , m) , 1 . 1 7 (3 H , t , J = 7 . 0) , 1 . 7 5 - 1 . 8 6 (1 H , m) , 2 . 1 9 - 2 . 3 4 (2 H , m) , 2 . 6 3 - 2 . 7 3 (1 H , m) , 2 . 8 0 及び 2 . 8 3 (計 3 H , 各 s) , 2 . 7 6 - 2 . 8 4 及び 2 . 8 9 - 2 . 9 7 (計 1 H , 各 m) , 3 . 0 1 及び 3 . 0 3 (計 2 H , 各 t , J = 7 . 0) , 3 . 3 5 - 3 . 4 7 (3 H , m) , 3 . 5 2 及び 3 . 6 0 (計 1 H , 各 d , J = 1 2 . 5) , 3 . 6 6 - 3 . 8 0 (2 H , m) , 3 . 8 9 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 4 . 1 5 (2 H , q , J = 7 . 0) , 5 . 0 1 及び 5 . 0 3 (計 1 H , 各 s) , 6 . 0 5 - 6 . 1 2 (1 H , m) , 7 . 2 9 - 7 . 3 9 (2 H , m) , 7 . 4 5 - 7 . 5 3 (1 H , m) , 7 . 6 7 - 7 . 7 3 (1 H , m) .

20

IR (KBr , cm^{-1}) : 2 4 6 3 , 1 7 3 0 , 1 4 9 5 .

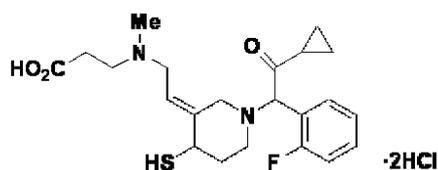
【0 8 7 0】

(実施例 1 0 5) (E) - 3 - (2 - { N - [2 - (カルボキシ)エチル] - N - メチルアミノ } エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 3 - 5 6 番の化合物の塩酸塩)

30

【0 8 7 1】

【化 1 1 4】



【0 8 7 2】

実施例 1 0 3 で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ } エチリデン) ピペリジン (3 6 5 mg) を 3 N 塩酸 (1 0 ml) に溶解した後、6 0 で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒 : アセトニトリル / 0 . 0 1 2 N 塩酸 = 1 5 / 8 5) で精製することにより、標記化合物 (2 7 1 mg、収率 7 4 %) を無色無定形固体として得た。

40

【0 8 7 3】

^1H NMR (5 0 0 MHz , pyridine - d_5 + D_2O) ppm : 0 . 7 7 - 0 . 8 6 (1 H , m) , 0 . 8 7 - 0 . 9 4 (1 H , m) , 1 . 0 7 - 1 . 1 5 (2 H , m) , 1 . 7 5 - 1 . 8 4 (1 H , m) , 2 . 2 0 - 2 . 3 1 (2 H , m) , 2 . 6 4 - 2 . 7 1 (1 H , m) , 2 . 7 6 - 2 . 8 3 及び 2 . 8 9 - 2 . 9 6 (計 1 H , 各 m) , 2 . 9 8 及び 2 . 9 9 (計 3 H , 各 s) , 3 . 2 1 及び 3 . 2 2 (計 2 H , 各 t , J =

50

7.0), 3.44 及び 3.45 (計 1 H, 各 d, J = 12.0), 3.55 及び 3.62 (計 1 H, 各 d, J = 12.0), 3.59 - 3.68 (2 H, m), 3.88 - 3.94 (2 H, m), 3.93 - 4.02 (1 H, m), 5.03 及び 5.05 (計 1 H, 各 s), 6.15 (1 H, t, J = 7.5), 7.27 - 7.38 (2 H, m), 7.43 - 7.50 (1 H, m), 7.66 - 7.72 (1 H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 2553, 1713, 1494.

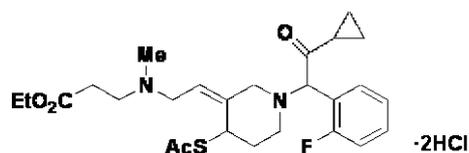
【0874】

(実施例 106) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン)ピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 61 番の化合物の塩酸塩)

10

【0875】

【化 115】



【0876】

(E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン)ピペリジンの代わりに実施例 66 (e) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び 4 - (エトキシカルボニルメチル)ピペリジンの代わりに N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミンを用いて、実施例 33 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 36%) を無色無定形固体として得た。

20

【0877】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.76 - 0.84 (1 H, m), 0.96 - 1.18 (3 H, m), 1.07 及び 1.08 (計 3 H, 各 t, J = 7.0), 1.80 - 1.91 (1 H, m), 2.23 - 2.42 (1 H, m), 2.26 及び 2.27 (計 3 H, 各 s), 2.46 - 2.65 (2 H, m), 2.77 及び 2.79 (計 3 H, 各 s), 2.95 - 3.13 (2 H, m), 3.22 - 3.32 (2 H, m), 3.40 - 3.57 (3 H, m), 3.93 - 4.20 (2 H, m), 4.07 及び 4.08 (計 2 H, 各 q, J = 7.0), 4.87 及び 4.95 (計 1 H, 各 s), 4.93 - 4.99 (1 H, m), 6.02 及び 6.13 (計 1 H, 各 t, J = 7.0), 7.20 - 7.39 (3 H, m), 7.58 - 7.67 (1 H, m).

30

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1711, 1494.

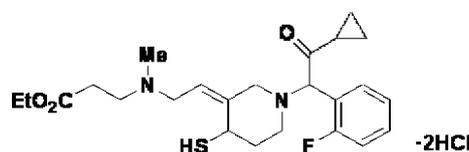
【0878】

(実施例 107) (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 60 番の化合物の塩酸塩)

40

【0879】

【化 116】



【0880】

50

実施例 106 で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン)ピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 60%) を無色無定形固体として得た。

【0881】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5 + D_2O) ppm: 0.77 - 0.89 (1H, m), 0.90 - 0.98 (1H, m), 0.99 - 1.06 (1H, m), 1.07 - 1.15 (1H, m), 1.12 及び 1.13 (計 3H, 各 t, $J = 7.0$), 1.75 - 1.88 (1H, m), 2.25 - 2.50 (2H, m), 2.58 - 3.01 (2H, m), 2.86 及び 2.90 (計 3H, 各 s), 3.08 - 3.18 (2H, m), 3.31 及び 3.37 (計 1H, 各 d, $J = 12.5$), 3.42 - 3.57 (3H, m), 3.86 - 4.02 (2H, m), 4.10 及び 4.12 (計 2H, 各 q, $J = 7.0$), 4.61 - 4.66 (1H, m), 4.87 及び 4.94 (計 1H, 各 s), 5.71 及び 5.84 (計 1H, 各 t, $J = 7.5$), 7.22 - 7.30 (2H, m), 7.34 - 7.43 (1H, m), 7.63 - 7.70 (1H, m).

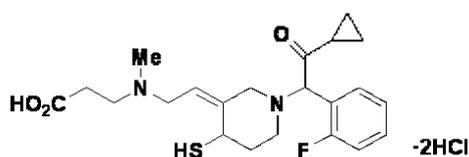
IR (KBr, cm^{-1}): 2550, 1730, 1714, 1494.

【0882】

(実施例 108) (Z) - 3 - (2 - {N - [2 - (カルボキシ)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩 (化合物番号 4 - 56 番の化合物の塩酸塩)

【0883】

【化 117】



【0884】

実施例 107 で得られた (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - {N - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - N - メチルアミノ}エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 2 塩酸塩を用いて、実施例 15 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 42%) を無色無定形固体として得た。

【0885】

^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5 + D_2O) ppm: 0.79 - 0.96 (2H, m), 0.99 - 1.05 (1H, m), 1.06 - 1.13 (1H, m), 1.76 - 1.87 (1H, m), 2.28 - 2.48 (2H, m), 2.60 - 2.99 (2H, m), 2.83 及び 2.87 (計 3H, 各 s), 3.13 及び 3.16 (計 2H, 各 t, $J = 7.0$), 3.30 及び 3.36 (計 1H, 各 d, $J = 12.0$), 3.42 - 3.56 (3H, m), 3.80 - 3.97 (2H, m), 4.60 - 4.64 (1H, m), 4.87 及び 4.93 (計 1H, 各 s), 5.65 及び 5.78 (計 1H, 各 t, $J = 7.0$), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.36 - 7.44 (1H, m), 7.64 - 7.70 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 421 ($M + H$) $^+$.

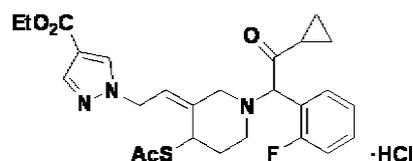
【0886】

(実施例 109) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - [2 - (4 - エトキシカルボニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチリデン]ピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 2

- 26番の化合物の塩酸塩)

【0887】

【化118】



【0888】

実施例66(e)で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン及び4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾールを用いて、実施例40(a)と同様の反応を行い、標記化合物(収率11%)を淡黄色無定形固体として得た。

10

【0889】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.89 (2H, m), 0.96 - 1.06 (2H, m), 1.33 及び 1.34 (計3H, 各t, $J = 7.0$), 1.81 - 1.89 (1H, m), 2.10 - 2.21 (2H, m), 2.30 - 2.38 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.79 及び 2.97 (計1H, 各d, $J = 12.0$), 2.83 - 2.85 及び 2.98 - 3.00 (計1H, 各m), 3.15 及び 3.30 (計1H, 各d, $J = 12.0$), 4.28 及び 4.29 (計2H, 各q, $J = 7.0$), 4.67 及び 4.71 (計1H, 各s), 4.83 (1H, bs), 4.90 - 5.05 (2H, m), 5.47 及び 5.56 (計1H, 各t, $J = 7.0$), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.30 - 7.39 (2H, m), 7.86 及び 7.87 (計1H, 各s), 7.88 及び 7.90 (計1H, 各s).

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1713, 1495.

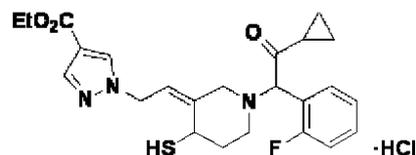
【0890】

(実施例110)(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号2-25番の化合物の塩酸塩)

30

【0891】

【化119】



【0892】

実施例109で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]ピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例34と同様の反応を行い、標記化合物(収率88%)を無色無定形固体として得た。

40

【0893】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.73 - 0.83 (2H, m), 0.97 - 1.04 (1H, m), 1.06 - 1.13 (1H, m), 1.18 - 1.25 (3H, m), 1.75 - 1.84 (1H, m), 2.20 - 2.36 (1H, m), 2.65 - 2.71 及び 2.97 - 3.01 (計1H, 各m), 2.82 - 2.93 (2H, m), 3.23 及び 3.40 (計1H, 各d, $J = 12.0$), 3

50

. 37及び3.53(計1H,各d,J=12.0),4.25-4.34(2H,m),4.68(1H,bs),4.91及び4.93(計1H,各s),5.02及び5.05(計2H,各d,J=7.0),5.52及び5.63(計1H,各t,J=7.0),7.17-7.25(2H,m),7.29-7.34(1H,m),7.64-7.68(1H,m),8.28及び8.29(計1H,各s),8.41及び8.44(計1H,各s).

IR(KBr,cm⁻¹):2541,1713,1494。

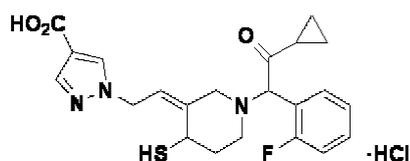
【0894】

(実施例111)(Z)-3-[2-(4-カルボキシ-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩(化合物番号2-17番の化合物の塩酸塩)

10

【0895】

【化120】



【0896】

実施例110で得られた(Z)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[2-(4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-イル)エチリデン]-4-スルファニルピペリジン 塩酸塩を用いて、実施例15と同様の反応を行い、標記化合物(収率49%)を無色無定形固体として得た。

20

【0897】

¹H NMR(400MHz,pyridine-d₅)ppm:0.71-0.84(2H,m),0.96-1.04(1H,m),1.06-1.15(1H,m),1.72-1.89(1H,m),2.17-2.36(1H,m),2.62-3.02(3H,m),3.22及び3.39(計1H,各d,J=12.0),3.37及び3.53(計1H,各d,J=12.5),4.68(1H,bs),4.90及び4.92(計1H,各s),4.98-5.09(2H,m),5.52及び5.63(計1H,各t,J=7.0),7.16-7.35(3H,m),7.66(1H,m),8.43及び8.45(計1H,各s),8.52及び8.55(計1H,各s).

30

IR(KBr,cm⁻¹):3399,2547,1710,1494。

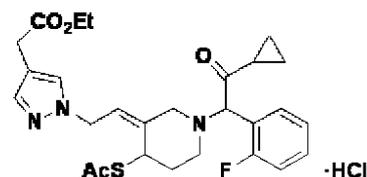
【0898】

(実施例112)(Z)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-{2-[4-(エトキシカルボニルメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチリデン}ピペリジン 塩酸塩(化合物番号2-62番の化合物の塩酸塩)

【0899】

40

【化121】



【0900】

(a)(Z)-4-アセトキシ-3-[2-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

50

実施例 66 (c) で得られた (E) - 4 - アセトキシ - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (200 mg) 及び 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (33 mg) をトルエン (2 ml) に溶解し、室温で酢酸カリウム (147 mg) の水 (1 ml) 溶液を加えた後、50 で酢酸パラジウム (7 mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 19 ~ 1 / 9) で精製することにより、標記化合物及びその (E) - 異性体の 1 : 11 混合物 (143 mg) を無色無定形固体として得た。さらにこれを分取 HPLC (YMC - Pack ODS - A ; YMC、溶出溶媒 : アセトニトリル / 水 = 19 / 1) で精製することにより、標記化合物 (3 mg、収率 2 %) 及びその (E) 体 (73 mg、収率 37 %) をそれぞれ無色無定形固体として得た。

【 0901 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.10 (9H, s), 1.67 - 1.80 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.84 - 1.96 (2H, m), 2.25 - 2.37 (1H, m), 2.69 - 2.81 (1H, m), 3.07 - 3.16 (1H, m), 4.38 (1H, dd, J = 14.0, 4.5), 4.54 (1H, dd, J = 14.0, 7.0), 5.42 (1H, bs), 5.55 (1H, dd, J = 7.0, 4.5), 7.14 - 7.20 (3H, m), 7.23 - 7.30 (6H, m), 7.37 - 7.50 (12H, m), 7.71 - 7.77 (4H, m)。

【 0902 】

(b) (Z) - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

上記 (a) で得られた (Z) - 4 - アセトキシ - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (3.00 g) をメタノール (60 ml) に溶解し、氷冷下、炭酸カリウム (2.00 g) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液の不溶物をろ去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 10) で精製することにより、標記化合物 (2.02 g、収率 72 %) を無色無定形固体として得た。

【 0903 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.06 (9H, s), 1.72 - 1.83 (1H, m), 1.89 - 2.01 (1H, m), 2.06 - 2.27 (1H, m), 2.40 - 2.65 (2H, m), 2.77 - 2.95 (1H, m), 4.30 - 4.41 (3H, m), 5.50 (1H, t, J = 6.5), 7.12 - 7.20 (3H, m), 7.22 - 7.31 (6H, m), 7.34 - 7.53 (12H, m), 7.64 - 7.77 (4H, m)。

【 0904 】

(c) (Z) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

上記 (b) で得られた (Z) - 3 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オールを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 96 %) を無色無定形固体として得た。

【 0905 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.78 - 1.89 (1H, m), 1.97 - 2.09 (1H, m), 2.11 - 2.67 (3H, m), 2.79 - 2.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J = 12.5, 6.5), 4.31 (1H, dd, J = 12.5, 7.5), 4.55 (1H, bs), 5.52 (1H, dd, J = 7.5, 6.5), 7.11 - 7.18 (3H, m), 7.21 - 7.30 (6H, m)

), 7.41 - 7.55 (6H, m)。

【0906】

(d) (Z) - 3 - (2 - アセトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

上記(c)で得られた(Z) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール(33.0g)をジクロロメタン(500ml)に懸濁し、氷冷下、無水酢酸(8.0ml)のジクロロメタン(60ml)溶液及びトリエチルアミン(24.0ml)を加えた後、室温で20時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 1/2)で精製することにより、標記化合物(30.9g、収率84%)を無色無定形固体として得た。

10

【0907】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.85 - 2.17 (5H, m), 2.36 - 2.45 (1H, m), 2.50 - 2.59 (1H, m), 2.62 - 2.74 (1H, m), 2.97 - 3.09 (1H, m), 4.53 (1H, dd, J = 12.0, 6.0), 4.74 (1H, bs), 5.05 (1H, dd, J = 12.0, 9.0), 5.35 (1H, dd, J = 9.0, 6.0), 7.11 - 7.19 (3H, m), 7.21 - 7.29 (6H, m), 7.40 - 7.52 (6H, m)。

【0908】

20

(e) (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - アセトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(d)で得られた(Z) - 3 - (2 - アセトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オールを用いて、実施例1(a)と同様の反応を行い、標記化合物(収率68%)を無色無定形固体として得た。

【0909】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: -0.13 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.67 (9H, s), 1.69 - 1.78 (1H, m), 1.84 - 1.93 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.12 - 2.30 (1H, m), 2.43 - 2.68 (2H, m), 2.79 - 2.98 (1H, m), 4.40 (1H, bs), 4.66 - 4.85 (2H, m), 5.35 (1H, t, J = 7.5), 7.08 - 7.18 (3H, m), 7.20 - 7.29 (6H, m), 7.39 - 7.54 (6H, m)。

30

【0910】

(f) (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(e)で得られた(Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - アセトキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例112(b)と同様の反応を行い、標記化合物(収率94%)を無色無定形固体として得た。

【0911】

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: -0.09 (3H, s), -0.03 (3H, s), 0.72 (9H, s), 1.71 - 1.94 (2H, m), 2.21 - 2.85 (4H, m), 4.16 - 4.36 (2H, m), 4.46 (1H, bs), 5.50 (1H, t, J = 7.0), 7.09 - 7.18 (3H, m), 7.20 - 7.29 (6H, m), 7.39 - 7.56 (6H, m)。

【0912】

(g) (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチリデン} - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(f)で得られた(Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 -

50

ヒドロキシエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (5.80 g) 及び無水トシル酸 (3.80 g) をアセトニトリル (60 ml) に溶解し、室温でトリエチルアミン (1.94 ml) を加えた後、同温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、(Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (9.08 g、収率定量的) を褐色油状物質として得た。

【0913】

4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール (1.80 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (0.56 g) を加えた後、同温で 20 分間攪拌した。反応液に上記で得られた (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - (トシルオキシ) エチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンの N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) を加えた後、室温で 1.5 時間、さらに 60 で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 5 ~ 1 / 4) で精製することにより、標記化合物 (3.83 g、収率 52%) を黄色油状物質として得た。

10

【0914】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: -0.11 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.70 (9H, s), 1.22 - 1.31 (3H, m), 1.72 - 1.99 (4H, m), 2.15 - 2.40 (1H, m), 2.53 - 2.79 (1H, m), 3.51 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.5), 4.51 - 4.57 (1H, m), 4.88 - 4.98 (2H, m), 5.46 (1H, t, J = 7.0), 7.09 - 7.28 (15H, m), 7.42 (1H, s), 7.45 (1H, s)。

20

【0915】

(h) (Z) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (g) で得られた (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン} - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

30

【0916】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.92 - 2.00 (1H, m), 2.08 - 2.23 (2H, m), 2.57 - 2.69 (2H, m), 2.91 - 3.03 (1H, m), 3.44 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.0), 4.59 - 4.68 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.97 - 5.06 (1H, m), 5.48 (1H, t, J = 8.0), 7.10 - 7.29 (15H, m), 7.36 (1H, s), 7.37 (1H, s)。

40

【0917】

(i) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン} - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (h) で得られた (Z) - 3 - {2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン} - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 88%) を褐色無定形固体として得た。

【0918】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0)

50

0), 1.62 - 1.69 (1H, m), 1.80 - 1.87 (1H, m), 2.06 - 2.12 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.36 - 2.49 (1H, m), 3.06 - 3.14 (1H, m), 3.38 - 3.44 (1H, m), 3.47 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0), 4.85 - 4.89 (1H, m), 4.95 (2H, d, J = 6.5), 5.50 (1H, t, J = 6.5), 7.12 - 7.30 (1.5H, m), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

【0919】

(j) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(i)で得られた(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例3(c)と同様の反応を行い、標記化合物(収率87%)を褐色油状物質として得た。

【0920】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.0), 2.06 - 2.10 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.39 - 2.51 (1H, m), 3.10 - 3.21 (1H, m), 3.38 - 3.46 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.62 - 3.77 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0), 4.86 (1H, m), 4.89 - 5.04 (2H, m), 5.80 (1H, t, J = 6.5), 7.42 (1H, s), 7.43 (1H, s)。

【0921】

(k) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン 塩酸塩

上記(j)で得られた(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率80%)を淡黄色無定形固体として得た。

【0922】

¹H NMR (400 MHz, pyridine - d₅) ppm: 0.70 - 0.83 (2H, m), 0.96 - 1.12 (2H, m), 1.11 及び 1.12 (計3H, 各 t, J = 7.0), 1.81 - 1.93 (1H, m), 2.04 - 2.15 (1H, m), 2.26 - 2.44 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.48 - 2.59 (1H, m), 2.90 - 2.98 及び 3.04 - 3.12 (計1H, 各 m), 3.31 及び 3.46 (計1H, 各 d, J = 12.0), 3.61 (2H, s), 4.11 及び 4.12 (計2H, 各 q, J = 7.0), 4.87 及び 4.90 (計1H, 各 s), 5.05 - 5.23 (3H, m), 5.65 及び 5.74 (計1H, 各 t, J = 6.5), 7.16 - 7.27 (2H, m), 7.28 - 7.36 (1H, m), 7.57 - 7.65 (1H, m), 7.69 及び 7.72 (計1H, 各 s), 7.73 及び 7.75 (計1H, 各 s)

MS (FAB) m/z: 514 (M + H)⁺。

【0923】

(実施例113) (Z) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号2-61番の化合物の塩酸塩)

【0924】

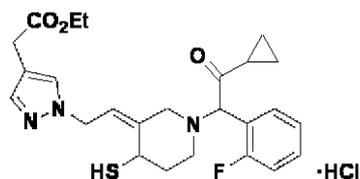
10

20

30

40

【化 1 2 2】



【0 9 2 5】

実施例 1 1 2 (k) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例 3 4 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 4 5 %) を無色無定形固体として得た。

10

【0 9 2 6】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.71 - 0.81 (2 H, m), 0.95 - 1.13 (2 H, m), 1.11 及び 1.12 (計 3 H, 各 t, $J = 7.0$), 1.71 - 1.83 (1 H, m), 2.16 - 2.36 (1 H, m), 2.38 - 2.47 (1 H, m), 2.61 - 3.02 (3 H, m), 3.18 及び 3.36 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 3.51 及び 3.61 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 3.64 (2 H, s), 4.11 及び 4.12 (計 2 H, 各 q, $J = 7.0$), 4.63 (1 H, m), 4.87 - 4.97 (2 H, m), 5.46 及び 5.58 (計 1 H, 各 t, $J = 6.5$), 7.15 - 7.35 (3 H, m), 7.56 - 7.78 (3 H, m).

20

MS (FAB) m/z : 472 (M + H) $^+$.

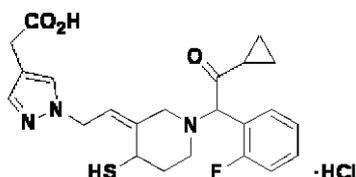
【0 9 2 7】

(実施例 1 1 4) (Z) - 3 - { 2 - [4 - (カルボキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 2 - 5 3 番の化合物の塩酸塩)

30

【0 9 2 8】

【化 1 2 3】



【0 9 2 9】

実施例 1 1 2 (k) で得られた (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - { 2 - [4 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチリデン } ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例 1 0 5 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 2 3 %) を無色無定形固体として得た。

40

【0 9 3 0】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.71 - 0.83 (2 H, m), 0.96 - 1.12 (2 H, m), 1.73 - 1.82 (1 H, m), 2.19 - 2.35 (1 H, m), 2.40 - 2.48 (1 H, m), 2.80 - 3.00 (2 H, m), 3.18 及び 3.35 (計 1 H, 各 d, $J = 11.5$), 3.35 及び 3.51 (計 1 H, 各 d, $J = 11.5$), 3.79 及び 3.80 (計 2 H, 各 s), 4.64 (1 H, bs), 4.86 - 5.01 (2 H, m), 4.88 及び 4.91 (計 1

50

H, 各 s), 5.47 及び 5.59 (計 1 H, 各 t, J = 7.0), 7.16 - 7.33 (3 H, m), 7.65 (1 H, m), 7.78 及び 7.81 (計 1 H, 各 s), 7.83 及び 7.85 (計 1 H, 各 s).

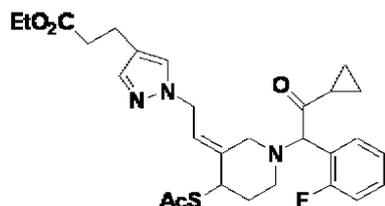
MS (FAB) m/z: 444 (M + H)⁺.

【0931】

(実施例 115) (E)-4-(アセチルスルファニル)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}エチリデン)ピペリジン(化合物番号 1-88 番の化合物)

【0932】

【化 124】



【0933】

(a) (E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}エチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

実施例 1(c) で得られた (E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-[2-(トシルオキシ)エチリデン]-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン及び 4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-1H-ピラゾールを用いて、実施例 21(a) と同様の反応を行い、標記化合物(収率 64%)を無色油状物質として得た。

【0934】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.06 (6 H, s), 0.88 (9 H, s), 1.27 (3 H, t, J = 7.0), 1.82 (1 H, m), 1.90 - 2.03 (3 H, m), 2.60 (2 H, t, J = 7.0), 2.86 (2 H, t, J = 7.0), 3.03 (1 H, bs), 3.70 (1 H, bs), 3.91 - 3.98 (1 H, m), 4.16 (2 H, q, J = 7.0), 4.71 - 4.81 (2 H, m), 5.81 - 5.84 (1 H, m), 7.21 (3 H, m), 7.28 - 7.33 (9 H, m), 7.40 (1 H, s), 7.53 (4 H, m).

【0935】

(b) (E)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}エチリデン)-4-ヒドロキシ-1-(トリフェニルメチル)ピペリジン

上記(a)で得られた(E)-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(2-{4-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}エチリデン)-1-(トリフェニルメチル)ピペリジンを用いて、実施例 1(e)と同様の反応を行い、標記化合物(収率 58%)を無色無定形固体として得た。

【0936】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.23 (3 H, t, J = 7.0), 1.57 - 1.63 (1 H, m), 1.81 - 1.90 (1 H, m), 2.10 - 2.14 (1 H, m), 2.34 (1 H, bs), 2.56 (2 H, t, J = 7.0), 2.80 (2 H, t, J = 7.0), 2.84 (1 H, bs), 3.42 (1 H, bs), 4.01 (1 H, m), 4.12 (2 H, q, J = 7.0), 4.65 - 4.76 (2 H, m), 5.75 (1 H, t, J = 7.0), 7.14 - 7.27 (10 H, m), 7.35 (1 H, s), 7.48 (6 H, m).

【0937】

10

20

30

40

50

(c) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記 (b) で得られた (E) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 65%) を無色油状物質として得た。

【0938】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.24 (3H, t, J = 7.0), 1.86 - 1.94 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.31 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 7.0), 2.81 (2H, t, J = 7.0), 2.86 (1H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0), 4.16 - 4.34 (3H, m), 4.58 - 4.71 (2H, m), 5.77 (1H, t, J = 7.0), 7.15 - 7.29 (10H, m), 7.36 (1H, s), 7.60 (6H, m)。

10

【0939】

(d) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記 (c) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 3 (c) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 23%) を無色油状物質として得た。

20

【0940】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.0), 2.03 - 2.09 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.39 - 2.47 (1H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.0), 2.79 (2H, t, J = 7.0), 3.24 - 3.31 (1H, m), 3.41 - 3.49 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 14.0), 4.11 - 4.17 (3H, m), 4.44 (1H, m), 4.63 (1H, dd, J = 15.5, 5.5), 4.83 (1H, dd, J = 15.5, 9.0), 5.93 - 5.96 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, s)。

30

【0941】

(e) (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) ピペリジン

上記 (d) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 1 (g) と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 67%) を無色油状物質として得た。

【0942】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.77 - 0.89 (2H, m), 0.99 - 1.07 (2H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0), 1.83 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.29 及び 2.30 (計 3H, 各 s), 2.54 (2H, t, J = 7.0), 2.55 - 2.64 (1H, m), 2.68 - 2.76 (1H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.0), 2.84 - 2.92 及び 3.12 - 3.18 (計 1H, 各 m), 3.26 - 3.35 及び 3.39 - 3.46 (計 1H, 各 m), 4.14 (2H, q, J = 7.0), 4.28 - 4.35 (1H, m), 4.60 - 4.76 (3H, m), 5.77 (1H, m), 7.09 - 7.22 (2H, m), 7.27 - 7.42 (4H, m)。

40

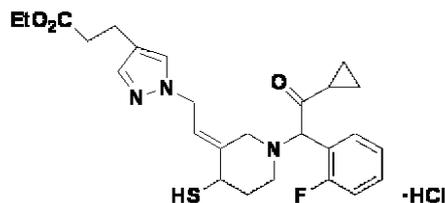
【0943】

50

(実施例 116) (E) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) - 4 - スルファニルピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 1 - 87 番の化合物の塩酸塩)

【 0944 】

【 化 125 】



10

【 0945 】

実施例 115 (e) で得られた (E) - 4 - (アセチルスルファニル) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] - 3 - (2 - { 4 - [2 - (エトキシカルボニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } エチリデン) ピペリジンを用いて、実施例 34 と同様の反応を行い、標記化合物 (収率 74%) を無色無定形固体として得た。

【 0946 】

^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) ppm: 0.77 - 0.83 (2 H, m), 0.99 - 1.06 (1 H, m), 1.09 - 1.16 (1 H, m), 1.12 (3 H, t, $J = 7.0$), 1.74 - 1.83 (1 H, m), 2.14 - 2.24 (1 H, m), 2.47 - 2.52 (1 H, m), 2.62 (2 H, t, $J = 7.0$), 2.65 (1 H, m), 2.86 (2 H, t, $J = 7.0$), 2.83 - 2.99 (1 H, m), 3.34 及び 3.36 (計 1 H, 各 d, $J = 12.5$), 3.77 - 3.81 (1 H, m), 4.12 (2 H, q, $J = 7.0$), 4.84 - 4.92 (3 H, m), 4.93 及び 4.95 (計 1 H, 各 s), 5.95 - 5.99 (1 H, m), 7.19 - 7.27 (2 H, m), 7.28 - 7.36 (1 H, m), 7.58 (1 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.66 - 7.73 (1 H, m).

20

MS (FAB) m/z : 486 ($M + H$)⁺.

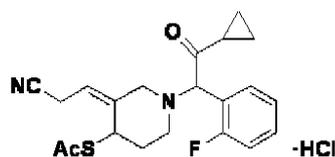
30

【 0947 】

(実施例 117) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエチル] ピペリジン 塩酸塩 (化合物番号 4 - 47 番の化合物の塩酸塩)

【 0948 】

【 化 126 】



40

【 0949 】

(a) (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

実施例 112 (f) で得られた (Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - [2 - ヒドロキシエチリデン] - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (10.00 g) をベンゼン (500 ml) に溶解し、トリブチルフォスフィン (6.10 g) 及びアセトンシアンヒドリン (3.60 g) 及び 1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) (5.20 g) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を

50

留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／６）で精製することにより、標記化合物（９．２７ｇ、収率９１％）を無色無定形固体として得た。

【０９５０】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.00 - 0.10 (6H, m), 0.81 (9H, s), 1.82 - 2.01 (2H, m), 2.15 - 3.02 (4H, m), 3.35 - 3.60 (2H, m), 4.40 (1H, bs), 5.29 (1H, t, J = 7.5), 7.18 - 7.25 (3H, m), 7.28 - 7.36 (5H, m), 7.46 - 7.59 (7H, m)。

【０９５１】

(b) (Z) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オール

上記(a)で得られた(Z) - 4 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 1 (e) と同様の反応を行い、標記化合物（収率定量的）を無色無定形固体として得た。

【０９５２】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.86 - 1.97 (1H, m), 1.99 - 2.10 (1H, m), 2.23 - 2.54 (2H, m), 2.64 - 2.88 (2H, m), 3.37 (2H, d, J = 7.5), 4.50 (1H, bs), 5.30 (1H, t, J = 7.5), 7.13 - 7.20 (1H, m), 7.23 - 7.31 (7H, m), 7.42 - 7.52 (7H, m)。

【０９５３】

(c) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン

上記(b)で得られた(Z) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン - 4 - オールを用いて、実施例 1 (h) と同様の反応を行い、標記化合物（収率８３％）を無色無定形固体として得た。

【０９５４】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.54 - 1.64 (1H, m), 1.78 - 1.85 (1H, m), 2.08 (1H, d, J = 13.0), 2.22 (3H, s), 2.34 - 2.45 (1H, m), 3.06 - 3.13 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J = 18.0, 7.0), 3.41 (1H, d, J = 13.0), 3.47 (1H, dd, J = 18.0, 7.0), 4.68 (1H, m), 5.24 (1H, t, J = 7.0), 7.13 - 7.32 (7H, m), 7.39 - 7.53 (8H, m)。

【０９５５】

(d) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

上記(c)で得られた(Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - (トリフェニルメチル) ピペリジンを用いて、実施例 3 (c) と同様の反応を行い、標記化合物（収率５４％）を無色無定形固体として得た。

【０９５６】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 2.02 - 2.12 (1H, m), 2.36 - 2.47 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.04 - 3.17 (1H, m), 3.33 - 3.77 (5H, m), 4.70 (1H, bs), 5.59 (1H, t, J = 7.0)。

【０９５７】

(e) (Z) - 4 - (アセチルスルファニル) - 3 - (2 - シアノエチリデン) - 1 - [2 - シクロプロピル - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピペリジン 塩酸塩

10

20

30

40

50

上記(d)で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-3-(2-シアノエチリデン)ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例1(g)と同様の反応を行い、標記化合物(収率80%)を無色無定形固体として得た。

【0958】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.75 - 0.88 (2H, m), 0.97 - 1.07 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.0), 1.78 - 1.86 (1H, m), 2.12 - 2.22 (2H, m), 2.28 及び 2.29 (計3H, 各s), 2.49 - 2.62 (1H, m), 2.68 - 2.73 及び 2.76 - 2.81 (計1H, 各m), 2.88 及び 3.15 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.30 及び 3.41 (計1H, 各d, J = 12.5), 3.46 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0), 4.28 - 4.34 (1H, m), 4.62 - 4.64 及び 4.67 - 4.70 (計2H, 各m), 4.71 及び 4.74 (計1H, 各s), 5.78 (1H, t, J = 7.0), 7.07 - 7.17 (2H, m), 7.19 - 7.27 (1H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 7.33 及び 7.34 (計1H, 各s), 7.39 (1H, s).

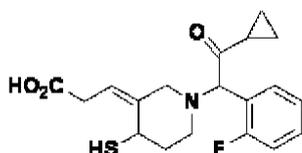
MS (FAB) m/z: 387 (M + H)⁺.

【0959】

(実施例118)(Z)-3-(2-カルボキシエチリデン)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-スルファニルピペリジン(化合物番号4-13番の化合物)

【0960】

【化127】



【0961】

実施例117(e)で得られた(Z)-4-(アセチルスルファニル)-3-(2-シアノエチリデン)-1-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン 塩酸塩(48mg)に、室温で6N塩酸(6ml)を加えた後、60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:アセトニトリル/水/酢酸/トリエチルアミン=1/1/0.05/0.05)で精製することにより、標記化合物(22mg、収率56%)を無色油状物質として得た。

【0962】

¹H NMR (400 MHz, pyridine-d₅) ppm: 0.72 - 0.86 (2H, m), 0.96 - 1.04 (1H, m), 1.07 - 1.15 (1H, m), 1.70 - 1.84 (1H, m), 2.19 - 2.38 (1H, m), 2.46 - 2.54 (1H, m), 2.61 - 3.09 (2H, m), 3.30 及び 3.39 (計1H, 各d, J = 14.0), 3.41 - 3.58 (3H, m), 4.55 (1H, bs), 4.89 及び 4.93 (計1H, 各s), 5.72 及び 5.83 (計1H, 各t, J = 7.5), 7.15 - 7.25 (2H, m), 7.26 - 7.34 (1H, m), 7.67 - 7.73 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 364 (M + H)⁺.

【0963】

(試験例1) in vitro血小板凝集抑制作用確認試験

試験には、雄性Sprague-Dawleyラット(8週齢、日本エスエルシー株式会社)を1群3~4匹として用いた。血小板凝集はThe Journal of Physiology、第168巻、第178項(1963年)に記載のBornらの方法を

10

20

30

40

50

一部修正し、自動血小板凝集能測定装置（MCMヘマトレーサー313M、エム・シー・メディカル株式会社）を用いて測定した。ペントバルビタール（40mg/kg）で麻酔したラットの腹部大動脈より血液6.3mlを3.8%（w/v）クエン酸ナトリウム液（0.7ml）を抗凝固剤として採血した。得られたクエン酸加血を遠心し（230g、15分間、室温）、多血小板血漿（platelet-rich plasma、以下、PRPと省略する）を分離した。更にPRP分離後の血液を遠心し（2,000g、10分間、室温）、乏血小板血漿（platelet-poor plasma、以下、PPPと省略する）を分離した。PRP中の血小板数を多項目自動血球計数装置（KX-21N、シスメックス株式会社）で測定した後、PPPを添加し血小板を $5 \times 10^8 / \text{ml}$ に調整した。PRP（239 μl ）をキュベットに分注した後、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解させた被験化合物（1 μl ）をPRPへ添加し、自動血小板凝集能測定装置にセットした。対照群においては、被験化合物のかわりにDMSO（1 μl ）を添加した。1.5分間の予備加温（37 $^{\circ}\text{C}$ ）後、10 μl のアデノシン5'-ジホスフェート（ADP）溶液（終濃度10 μM ）を添加し、血小板凝集を惹起した。血小板凝集を5分間測定し、最大血小板凝集率を求めた。結果を表7に示す。

【0964】

【表7】

（表7）

被検薬物 試験例1(%抑制)

10 $\mu\text{g}/\text{ml}$

実施例15の化合物	90
実施例18の化合物	73
実施例19の化合物	77
実施例22の化合物	67
実施例23の化合物	77
実施例44の化合物	81
実施例50の化合物	79
実施例51の化合物	81
実施例74の化合物	80
実施例83の化合物	68
実施例86の化合物	82
実施例91の化合物	74
実施例111の化合物	82

【0965】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は顕著な血小板凝集抑制作用を示した。本発明の化合物は抗血栓薬として有用である。

【0966】

(試験例2) ex vivo血小板凝集抑制作用確認試験

試験には、雄性Sprague-Dawleyラット(8週齢、日本エスエルシー株式会社)を1群3~4匹として用いた。血小板凝集はThe Journal of Physiology、第168巻、第178項(1963年)に記載のBornらの方法を一部修正し、自動血小板凝集能測定装置(MCMヘマトレーサー313M、エム・シー・メディカル株式会社)を用いて測定した。5%アラビアゴム溶液または10%ジメチルアセトアミド/64%ポリエチレングリコール400/16%ツイン80溶液に懸濁した被験化合物を採血の4時間前に投与量1mL/kgの割合で経口投与した。対照群においては、Vehicleを採血の4時間前に1mL/kgの割合で経口投与した。ペントバルビタール(40mg/kg)で麻酔したラットの腹部大動脈より血液6.3mLを、3.8%(w/v)クエン酸ナトリウム液(0.7mL)を抗凝固剤として採血した。得られたクエン酸加血を遠心し(230g、15分間、室温)、PRPを分離した。更にPRP分離後の血液を遠心し(2,000g、10分間、室温)、PPPを分離した。PRP中の血小板数を多項目自動血球計数装置(KX-21N、シスメックス株式会社)で測定した後、PPPを添加し血小板を $5 \times 10^8 / \text{ml}$ に調整した。PRP(240 μl)をキュベットに分注した後、自動血小板凝集能測定装置にセットした。1.5分間の予備加温(37)後、10 μl のADP溶液(終濃度3 μM)を添加し、血小板凝集を惹起した。血小板凝集を5分間測定し、最大血小板凝集率を求めた。結果を表8に示す。

10

20

【0967】

【表8】

(表8)

被検薬物 試験例2(%抑制)

3 mg/kg 10 mg/kg

30

実施例13の化合物	—	63
実施例17の化合物	—	92
実施例18の化合物	—	74
実施例19の化合物	—	60
実施例21の化合物	—	90
実施例22の化合物	—	79

40

実施例23の化合物	—	72	
実施例24の化合物	—	85	
実施例25の化合物	—	92	
実施例26の化合物	—	92	
実施例29の化合物	—	89	
実施例30の化合物	—	93	10
実施例31の化合物	—	82	
実施例32の化合物	—	86	
実施例36の化合物	—	80	
実施例38の化合物	—	66	
実施例44の化合物	61	—	
実施例62の化合物	—	94	20
実施例64の化合物	—	94	
実施例66の化合物	—	87	
実施例72の化合物	—	76	
実施例74の化合物	—	100	
実施例78の化合物	—	75	
実施例81の化合物	—	83	30
実施例82の化合物	—	81	
実施例84の化合物	—	82	
実施例85の化合物	—	82	
実施例89の化合物	—	83	
実施例111の化合物	—	82	

40

本発明の化合物は顕著な血小板凝集抑制作用を示した。本発明の化合物は抗血栓薬として有用である。

【0968】

(製剤例1) ハ - ドカプセル剤

標準二分式ハ - ドゼラチンカプセルの各々に、100mgの粉末状の実施例1の化合物、150mgのラクト - ス、50mgのセルロ - ス及び6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

【0969】

(製剤例2) ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリ - ブ油中に入れた、実施例2の化合物

50

の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥する。

【0970】

(製剤例3)錠剤

常法に従って、100mgの実施例3の化合物、0.2mgのコロイド性二酸化珪素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロース、11mgのデンプン及び98.8mgのラクトースを用いて製造する。

【0971】

なお、所望により、剤皮を塗布する。

【0972】

(製剤例4)懸濁剤

5ml中に、100mgの微粉化した実施例4の化合物、100mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液(日本薬局方)及び0.025mlのバニリンを含有するように製造する。

【0973】

(製剤例5)クリーム

40%のホワイトペトロラトム、3%の微結晶性ワックス、10%のラノリン、5%のспан20、0.3%のトウイン20及び41.7%の水からなる5gのクリーム中に100mgの微粉化した実施例5の化合物を混入することにより製造する。

【0974】

(製剤例6)注射剤

1.5重量%の実施例6の化合物を、10重量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

【産業上の利用可能性】

【0975】

本発明の化合物は、化学的に安定かつ優れた血小板活性化抑制作用及び血栓形成抑制作用を有し、しかもその作用発現が早く、毒性が弱いため、血栓塞栓形成疾患または血小板凝集あるいは血小板放出反応などの血小板の活性化によって誘発される疾患、例えば、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)、血管形成術、血管内膜切除術もしくはステント留置後の再狭窄、急性冠症候群、安定もしくは不安定狭心症、心筋梗塞、心房性細動、脳虚血発作、脳梗塞、アテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患、末梢動脈疾患、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、抗リン脂質抗体症候群、静脈血栓症、敗血症の発症予防、再発防止あるいは治療薬(特に治療薬)として有用である。

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/310556
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D211/72(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D211/72(2006.01), A61K31/445(2006.01), A61K31/454(2006.01), A61K31/4545(2006.01), A61K31/496(2006.01), A61K31/5377(2006.01), A61K31/541(2006.01), A61P7/02(2006.01), C07D401/06(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-315020 A (Sankyo Co., Ltd.), 16 November, 1999 (16.11.99), (Family: none)	1-27
P,A	WO 2005/051913 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), & JP 2005-179350 A	1-27
A	JP 10-120649 A (Sankyo Co., Ltd.), 12 May, 1998 (12.05.98), & WO 98/08811 A1 & NZ 334389 A & CA 2263983 A & AU 9740312 A1 & EP 934928 A1 & CN 1235596 A & IL 128690 A1 & KR 2000035839 A & US 6087379 A & NO 9900951 A	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 July, 2006 (19.07.06)		Date of mailing of the international search report 25 July, 2006 (25.07.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310556

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-310570 A (Sankyo Co., Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), & WO 99/43648 A1 & CA 2322171 A & AU 9926413 A1 & BR 9908319 A & EP 1063230 A1 & NZ 506574 A & US 6610708 B1 & NO 2000004279 A	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310556

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 28-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 28 to 31 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 1 0 5 5 6									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))											
Int.Cl. C07D211/72(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i											
B. 調査を行った分野											
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))											
Int.Cl. C07D211/72(2006.01), A61K31/445(2006.01), A61K31/454(2006.01), A61K31/4545(2006.01), A61K31/496(2006.01), A61K31/5377(2006.01), A61K31/541(2006.01), A61P7/02(2006.01), C07D401/06(2006.01)											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの											
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2006年										
日本国実用新案登録公報	1996-2006年										
日本国登録実用新案公報	1994-2006年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)											
CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	JP 11-315020 A (三共株式会社) 1999.11.16 (ファミリーなし)	1-27									
PA	WO 2005/051913 A1 (三共株式会社) 2005.06.09 & JP 2005-179350 A	1-27									
☞ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☞ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー											
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		の日後に公表された文献									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 19.07.2006		国際調査報告の発送日 25.07.2006									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希	4 P 9282								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3492								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/310556
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-120649 A (三共株式会社) 1998.05.12 & WO 98/08811 A1 & NZ 334389 A & CA 2263983 A & AU 9740312 A1 & EP 934928 A1 & CN 1235596 A & IL 128690 A1 & KR 2000035839 A & US 6087379 A & NO 9900951 A	1-27
A	JP 11-310570 A (三共株式会社) 1999.11.09 & WO 99/43648 A1 & CA 2322171 A & AU 9926413 A1 & BR 9908319 A & EP 1063230 A1 & NZ 506574 A & US 6610708 B1 & NO 2000004279 A	1-27

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2006/310556

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 28-31 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 28-31 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2005年4月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 31/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 小林 宏行

東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内

(72) 発明者 杉立 収寛

東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB10 CC04 CC06 DD01 EE04 EE12 EE16 EE18 EE19
FF27
4C063 AA01 BB03 CC11 CC22 CC34 CC42 DD03 DD11 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC36 BC50 BC60 BC73 BC88 GA07
GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA03 NA05 NA07 NA14 NA15
ZA36 ZA39 ZA40 ZA45 ZA51 ZA54 ZB08 ZB35

【要約の続き】

ボキシ基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、C 1 - C 6 アルキル基等、

n は 0 乃至 2 の整数。]

で表される化合物、その薬理学的許容される塩、又は、そのプロドラッグ。

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。