

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2010/092962 A1

(43) 国際公開日

2010年8月19日(19.08.2010)

PCT

(51) 国際特許分類:

C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

[JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 深堀 英彦 (FUKAHORI, Hidehiko)
[JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/051910

(22) 国際出願日: 2010年2月10日(10.02.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-029759 2009年2月12日(12.02.2009) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): ▲高▼橋史江(TAKAHASHI, Fumie) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 今田直(IMADA, Sunao) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 塩飽雅彦(SHIWAKU, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 加藤浩二(KATO, Koji)

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: HETERO RING DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヘテロ環誘導体

(57) Abstract: Disclosed is a novel excellent prophylactic or therapeutic method for rejections in various types of organ transplantation, allergic diseases, autoimmune diseases, hematologic tumors and others, which relies on a selective inhibitory activity on PI3K δ and/or an inhibitory activity on the production of IL-2 and/or an inhibitory activity on the proliferation of B cells (including an inhibitory activity on the activation of B cells). It is found that a tri-substituted triazine derivative or a tri-substituted pyrimidine derivative has a selective inhibitory activity on PI3K δ and/or an inhibitory activity on the production of IL-2 and/or an inhibitory activity on the proliferation of B cells (including an inhibitory activity on the activation of B cells) and can be used as a prophylactic or therapeutic agent for rejections in various types of organ transplantation, allergic diseases (e.g., asthma, atopic dermatitis), autoimmune diseases (e.g., rheumatoid arthritis, psoriasis, ulcerative colitis, Crohn diseases, systemic lupus erythematosus), hematologic tumors (e.g., leukemia) and others.

(57) 要約: 【課題】 PI3K δ 選択的阻害作用及び/又はIL-2産生抑制作用、及び/又はB細胞増殖抑制作用(活性化抑制作用を含む)に基づく、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の新規かつ優れた予防又は治療方法を提供する。【解決手段】 三置換トリアジン又は三置換ピリミジン誘導体がPI3K δ 選択的阻害作用、及び/又はIL-2産生抑制作用、及び/又はB細胞増殖抑制作用(活性化抑制作用を含む)を示すこと、そして種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患(喘息、アトピー性皮膚炎等)、自己免疫疾患(関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス等)、又は血液腫瘍(白血病等)等の予防又は治療剤となりうることを知見して本発明を完成した。

WO 2010/092962 A1

明 細 書

発明の名称：ヘテロ環誘導体

技術分野

[0001] 本発明は薬理活性を有するヘテロ環誘導体及び／又はその塩に関する。また本発明は上記ヘテロ環誘導体及び／又はその塩を活性成分として含む医薬又は医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] フォスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K) は、植物や酵母からヒトを始めとした哺乳類まで種を超えて普遍的に存在する、リピッドシグナリングキナーゼである。PI3Kは細胞膜リン脂質であるフォスファチジルイノシトール、フォスファチジルイノシトール-4-リン酸、及びフォスファチジルイノシトール-4, 5-ニリン酸の3位水酸基をリン酸化する酵素であり、それぞれの基質からフォスファチジルイノシトール-3-リン酸、フォスファチジルイノシトール-3, 4-ニリン酸、及びフォスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸 (PIP3) が産生される。これらの産生されたリン酸化フォスファチジルイノシトールは細胞内セカンドメッセンジャーとして機能する。特にPIP3はPleckstrin homology (PH) ドメインを有する様々な分子を細胞膜近傍に移行させ、これらの分子の活性化を誘導することから、最も重要なリン酸化フォスファチジルイノシトールと考えられている (「The Journal of Biological Chemistry」、1999年、第274巻、p. 8347-8350)。

[0003] PI3Kは様々な特徴からClass I、II、IIIの3つのクラスに分類されるが、生体内でPIP3を産生する唯一の酵素はClass I PI3Kであることから、Class I PI3Kが最も重要なクラスであると考えられる (「Biochimica et Biophysica Acta」、2008年、第1784巻、p. 159-185)。Class I PI3KはさらにIA及びIBに分類される。Class IA PI3Kは110kDaの触

媒サブユニット (p110 α 、 β 、又は δ) と50~85 kDaの調節サブユニット (p85 α 、p85 β 、p55 α 、p55 γ 、又はp50 α) の組み合わせからなるヘテロ2量体で構成され、Class IB PI3Kは110 kDaの触媒サブユニット (p110 γ) と101 kDaの調節サブユニット (p101) のヘテロ2量体である (「Nature Immunology」、2003年、第4巻、p. 313-319)。以下、それぞれのPI3Kの名称を、それらに含まれる触媒サブユニットに対応してPI3K α 、 β 、 δ 、及び γ と表記する。

[0004] PI3K α 及び β は生体内に幅広く存在し、これらを欠失させたマウスはいずれも胎性致死になることが報告されている (「The Journal of Biological Chemistry」、1999年、第274巻、p. 10963-10968; 「Mammalian Genome」、2002年、第13巻、p. 169-172)。サブタイプ選択的な化合物を用いた研究の結果、PI3K α はインスリンシグナル伝達において重要な役割を果たし、PI3K α 阻害剤がインスリン抵抗性を惹起することが報告されている (「Cell」、2006年、第125巻、p. 733-747)。またPI3K β は血小板凝集に関与し、PI3K β 阻害剤が抗血栓作用を有することが報告されている (「Nature Medicine」、2005年、第11巻、p. 507-514)。これに対してPI3K δ 又は γ を欠失させたマウスはいずれも正常に誕生し、成長、寿命、及び繁殖等にも問題は認められなかった (「Science」、2000年、第287巻、p. 1040-1046; 「Molecular and Cellular Biology」、2002年、第22巻、p. 8580-8591)。特にPI3K δ はその発現が血球及びリンパ系組織に非常に限局しており、これを欠失させたマウスにおいてはリンパ球の顕著な活性化障害が認められた。リンパ球の活性化と免疫・炎症との深い関連はよく知られており、選択的にPI3K δ を阻害する化合物は強力なリンパ球の活性化阻害作用と安全性を兼ね備えた免疫・炎症抑制剤となる可能性がある。

[0005] インターロイキン2 (IL-2) は、主に活性化T細胞より産生されるサ

イトカインの一種である。IL-2はその受容体であるIL-2受容体を介し、リンパ球の増殖及び活性化を誘導する。IL-2は免疫系の活性化シグナル伝達において非常に重要な分子であり、その産生抑制剤（例えばタクロリムス及びシクロスポリンA）は免疫抑制剤として臨床的に使用されている。またバシリキシマブ（Basiliximab）及びダクリズマブ（Daclizumab）のような抗IL-2受容体モノクローナル抗体も免疫抑制剤として臨床的に使用されている。

[0006] B細胞は、T細胞とならぶリンパ球の主要サブセットの一つであり、液性免疫の主体をなす細胞である。液性免疫は、病原菌等の感染防御において極めて重要な役割を果たしているが、関節リウマチ等の自己免疫疾患においては、液性免疫の異常な活性化が起こっており、これが病態形成に深く関与していることが知られている。実際抗CD20抗体であるリツキシマブ（Rituximab）は、関節リウマチに対する治療薬として臨床的に使用されている。

[0007] PI3K δ 選択的阻害剤としてはキナゾリン-4-オン誘導体（特許文献1~3）が報告され、炎症、免疫疾患、血液腫瘍（白血病等）等への有用性が示されている。別のPI3K δ 選択的阻害剤としてはチアゾリルウレア誘導体（特許文献4）が報告され、炎症、免疫疾患等への有用性が示されている。

[0008] トリアジン及びピリミジン誘導体としては、以下のような化合物が報告されている。特許文献5~9では式(A)の化合物が抗腫瘍活性を有することが示されている。特許文献10及び非特許文献1において式(A)の化合物の免疫系細胞におけるPI3K阻害作用が報告され、式(A)の化合物の免疫抑制剤としての有用性が示された。しかし本願記載の化合物の開示はなく、PI3K δ 選択的阻害作用に関する詳細な記載もない。

（式中、R³はH又はジフルオロメチル基等、R⁶はモルホリノ基、ピペリジノ基等の環基、又はC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、モルホリノC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいアミノ基等を示す。他の記号は該公報参照。）

[0009] 特許文献11~22では式(B-1)~(B-4)の化合物がPI3K阻

特許文献

- [0012] 特許文献1：国際公開第01/81346号パンフレット
特許文献2：国際公開第03/035075号パンフレット
特許文献3：国際公開第2005/113556号パンフレット
特許文献4：国際公開第2008/000421号パンフレット
特許文献5：欧州特許出願公開第1020462号明細書
特許文献6：国際公開第00/43385号パンフレット
特許文献7：欧州特許出願公開第1389617号明細書
特許文献8：欧州特許出願公開第1557415号明細書
特許文献9：欧州特許出願公開第1741714号明細書
特許文献10：欧州特許出願公開第1864665号明細書
特許文献11：国際公開第2008/032027号パンフレット
特許文献12：国際公開第2008/032028号パンフレット
特許文献13：国際公開第2008/032033号パンフレット
特許文献14：国際公開第2008/032036号パンフレット
特許文献15：国際公開第2008/032041号パンフレット
特許文献16：国際公開第2008/032060号パンフレット
特許文献17：国際公開第2008/032064号パンフレット
特許文献18：国際公開第2008/032072号パンフレット
特許文献19：国際公開第2008/032077号パンフレット
特許文献20：国際公開第2008/032086号パンフレット
特許文献21：国際公開第2008/032089号パンフレット
特許文献22：国際公開第2008/032091号パンフレット
特許文献23：国際公開第2007/042810号パンフレット
特許文献24：国際公開第2008/125839号パンフレット

非特許文献

- [0013] 非特許文献1：「ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (Journal of the National Cancer Institute)」、2006年、

第98巻、p. 545-556

非特許文献2：「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)」、2006年、第16巻、p. 5973-5977

発明の概要

発明が解決しようとする課題

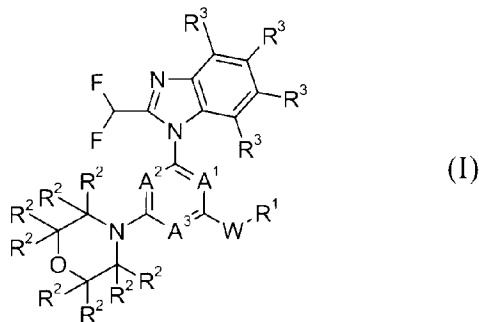
[0014] 本発明の課題は、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防又は治療剤となりうる、医薬として有用な新規な化合物の提供である。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らはPI3K δ 選択的阻害作用、及び／又はIL-2産生抑制作用、及び／又はB細胞増殖抑制作用（活性化抑制作用を含む）を有する化合物について鋭意検討した結果、新規なトリアジン又はピリミジン誘導体が優れたPI3K δ 選択的阻害作用、及び／又はIL-2産生抑制作用、及び／又はB細胞増殖抑制作用（活性化抑制作用を含む）を有し、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防又は治療剤となりうることを知見して本発明を完成した。

[0016] 即ち、本発明は式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化3]



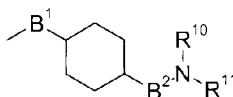
[式中、

A¹、A²、及びA³: 同一又は互いに異なって、CH又はN、ただしA¹~A³のうち2つ以上がN ;

W: NH又はO ;

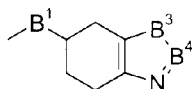
R¹:

[化4]



又は

[化5]



R²: 同一又は互いに異なって、H又はハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキル ;

R³: 同一又は互いに異なって、H又はハロゲン ;

B¹: 結合、又はC₁₋₄アルキレン ;

B²: 結合、又はC₁₋₄アルキレン ;

B³: O、S、又はNR⁰ ;

B⁴: CR¹²又はN ;

R⁰: 同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル ;

R¹⁰: H ; 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン、-C(O)O-低級アルキル、-OH又は-O-低級アルキルで置換されていてもよい ; 低級アルケニル ; 低級アルキニル ; -低級アルキレン-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい ; -低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル ;

R¹¹: H、R¹⁰⁰、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰²、-C(O)NR¹⁰³R¹⁰⁴、又は-S(O)₂R¹⁰⁵；

あるいはR¹⁰及びR¹¹がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する3～8員の単環ヘテロ環基を形成し、その単環ヘテロ環はハロゲン若しくはOH若しくは-O-低級アルキル若しくはヘテロ環で置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、-C(O)O-低級アルキル、N(R⁰)₂、ハロゲン、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-O-C(O)-低級アルキル、-O-低級アルキレン-フェニル又はヘテロ環基で置換されていてもよい；

R¹²: R⁰又はアミノ；

R¹⁰⁰: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)O-低級アルキル、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-フェニル、-NHC(O)O-低級アルキレン-フェニル、及び-S(O)₂-低級アルキルから選択される基で置換されていてもよい；低級アルケニル；低級アルキニル；

-X-シクロアルキル、ここで当該シクロアルキルは、低級アルキル、フェニル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキル、及び-低級アルキレン-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい；から選択される基で置換されていてもよい；

-X-アリール、ここで当該アリールは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-OH、-O-低級アルキレン-フェニル、-S(O)₂-低級アルキル、-N(R⁰)₂、ピロリジニル、OHで置換されていてもよいピペリジル、モルホリニル、及びトリアゾリルから選択される基で置換されていてもよい；

又は

-X-ヘテロ環基、ここで当該ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、モルホリニル、-C(O)O-低級アルキレン-フェニル、-OH、-低級アルキレン-フェニル、及び-低級アルキレン-OHから選択される基で置換されていてもよい；

R¹⁰¹: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン；-C(O)N(R⁰)₂；-C(O)-ピペラジニル、ここで当該ピペラジニルは-低級アルキレン-OHで置換され

ていてもよい； $-CN$ ； $-OH$ ； $-O$ -低級アルキル； $-O$ -低級アルキレン-フェニル； $-O$ -低級アルキレン- O -低級アルキル； $-O$ -($-CN$ で置換されていてもよいフェニル)； $-S(O)_2$ -低級アルキル； $-S(O)_2$ -フェニル； $-N(R^0)_2$ ； $-N(R^0)$ -低級アルキル、ここで当該低級アルキルは $-O$ -低級アルキルで置換されていてもよい； $-NH$ -フェニル； $-NHC(O)$ -低級アルキル； $-NHC(O)$ -フェニル； $-NHC(O)$ -($-OH$ で置換されていてもよいピリジル)； $-N(R^0)C(O)O$ -低級アルキル； $-NHC(O)O$ -低級アルキレン-フェニル； $-NHS(O)_2$ -フェニル、ここで当該フェニルは低級アルキル及びハロゲンから選択される基で置換されていてもよい；及び $-NHS(O)_2$ -チエニルから選択される基で置換されていてもよい；

$-X$ -シクロアルキル、ここで当該シクロアルキルは、フェニル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、及び $-O$ -低級アルキレン- OH から選択される基で置換されていてもよい；

$-X$ -フェニル、ここで当該フェニルは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、 $-C(O)O$ -低級アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)$ -低級アルキレン- OH 、 $-N$ -($-O$ -低級アルキレン- OH) $_2$ 、 $-NHC(O)$ -低級アルキル、 $-N(R^0)C(O)N(R^0)_2$ 、 $-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-S(O)_2N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-O$ -低級アルキレン- OH 、 $-O$ -低級アルキレン- O -低級アルキル、 $-X$ -ピペリジル、 $-X$ -モルホリニル、及び $-X$ -($-O$ -低級アルキルで置換されていてもよいピペラジニル)から選択される基で置換されていてもよい；

$-X$ -ヘテロ環基、ここで当該ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、 $-C(O)O$ -低級アルキル、 $-C(O)O$ -低級アルキレン-フェニル、 $-C(O)$ -($-OH$ で置換されていてもよいピリジル)、 $-C(O)$ -低級アルキル、オキソ、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)C(O)O$ -低級アルキル、 $-S(O)_2$ -フェニル、低級アルキルで置換されていてもよいピペリジル、 $-X$ -ピリジル、 $-O$ -低級アルキレン-フェニル、 $-O$ -低級アルキレン- OH 、 $-O$ -低級アルキレン- O -低級アルキル及び $-O$ -低級アルキレン-($-O$ -低級アルキルで置換されていてもよいピラゾリル)から選択される基で置換されていてもよい；又は

$-C(O)N(R^0)_2$ ；

R¹⁰²: 低級アルキル ;

R¹⁰³: H又は低級アルキル ;

R¹⁰⁴: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、-CN、-OH、-O-低級アルキル、又は-N(R⁰)₂から選択される基で置換されていてもよい ;

-X-フェニル、ここで当該フェニルは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-CN、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、及び-N(R⁰)₂から選択される基で置換されていてもよい ; 又は

-X-ヘテロ環基 ;

あるいはR¹⁰³及びR¹⁰⁴がそれらが結合するNと共にモルホリニル基を形成 ;

R¹⁰⁵: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン、及び-O-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい ; 又はヘテロ環基から選択される基で置換されていてもよい ;

低級アルケニル ;

-X-シクロアルキル ;

-X-アリール、ここで当該アリールは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、-C(O)O-低級アルキル、-C(O)N(R⁰)₂、-CN、-C(O)-低級アルキル、-C(O)-ピリジル、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-シクロアルキル、-O-フェニル、-O-低級アルキレン-CN、-X-NHC(O)-低級アルキル、-NHC(O)-モルホリニル、-S(O)₂-低級アルキル、-N(R⁰)C(O)N(R⁰)₂、-S(O)₂N(R⁰)₂、及び-S(O)₂-モルホリニルから選択される基で置換されていてもよい ;

-X-ヘテロ環基、ここで当該ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、-C(O)-低級アルキル、-C(O)-ハロゲノ低級アルキル、-C(O)-シクロアルキル、-O-低級アルキル、-O-フェニル、オキソ、-NHC(O)-低級アルキル、モルホリニル、及びイソオキサゾリルで置換されていてもよい ; 又は

-N(R⁰)₂ ;

X: 結合、又は低級アルキレン。]

本明細書中において、上で定義された記号は特に断らない限り同じ意味で用いる。

[0017] また、本発明は式（I）の化合物又はその塩を含有する、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防用若しくは治療用医薬組成物、即ち式（I）の化合物又はその塩を含有する、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防剤若しくは治療剤に関する。

[0018] また、本発明は種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防用若しくは治療用医薬組成物の製造のための式（I）の化合物又はその塩の使用に関する。

[0019] また、本発明は式（I）の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなる、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防若しくは治療方法に関する。

[0020] また、本発明は式（I）の化合物又はその塩を含有するP I 3 K δ 選択的阻害剤、及び／又はI L - 2 産生抑制剤に関する。

[0021] また、本発明は式（I）の化合物若しくはその塩、及び製薬学的に許容される担体、溶剤、若しくは賦形剤を混合する工程を含む、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等の予防若しくは治療用医薬組成物を生産する方法に関する。

[0022] また、本発明は式（I）の化合物又はその塩を含有する医薬組成物、及び式（I）の化合物又はその塩が、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び血液腫瘍等を治療若しくは予防するために使用され得る若しくは使用されるべき旨の記載を含むコマーシャルパッケージに関する。

発明の効果

[0023] 式（I）の化合物はP I 3 K δ 選択的阻害作用、及び／又はI L - 2 産生抑制作用、及び／又はB細胞増殖抑制作用（活性化抑制作用を含む）を有することから、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾

患、及び血液腫瘍等の予防又は治療剤として使用できる。

発明を実施するための最良の形態

[0024] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中の定義において「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、及び「アルキレン」とは、特に断らない限り、直鎖又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

[0025] 「低級アルキル」とは、炭素数が1乃至7（以下 C_{1-7} と表記する）のアルキル、さらに別の態様としては炭素数が1乃至6（以下 C_{1-6} と表記する）のアルキル、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等である。別の態様としては C_{1-4} アルキルであり、さらに別の態様としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル基である。

[0026] 「低級アルケニル」とは、直鎖又は分枝状の C_{2-6} のアルケニル、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-2-プロペニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル等である。別の態様としては、 C_{2-4} アルケニルであり、さらに別の態様としては、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-2-プロペニル、1,1-ジメチル-2-プロペニルである。

[0027] 「低級アルキニル」とは、直鎖又は分枝状の C_{2-6} のアルキニル、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、1-メチル-2-プロピニル、1,3-ブタジイニル、1,3-ペンタジイニル等である。別の態様としては、 C_{2-4} アルキニルであり、さらに別の態様としては、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、1-メチル-2-プロピニル基である。

[0028] 「低級アルキレン」とは、 C_{1-6} のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等である。別の態様としては C_{1-5} アルキレンであり、さらに別の態様としてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレ

ン、ペンタメチレン基である。

[0029] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

[0030] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキルである。別の態様としては1～5個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、さらに別の態様としてはトリフルオロメチル基である。

[0031] 「シクロアルカン」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環であり、架橋を有していてもよい。

[0032] 「シクロアルキル」とは、シクロアルカンから水素を1つ除いてできる C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル基等である。別の態様としては C_{3-8} シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基である。

[0033] 「シクロアルケン」とは、 C_{4-15} のシクロアルケンである。

[0034] 「シクロアルケニル」とは、シクロアルケンから水素を1つ除いてできる C_{4-15} のシクロアルケニルである。

[0035] 「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至三環式芳香族炭化水素環基であり、 C_{5-8} シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した環基を包含する。例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフタレニル、インダニル、インデニル、フルオレニル基等である。別の態様としてはフェニル、ナフチル、インダニル基であり、さらに別の態様としてはフェニル基である。

[0036] 「ヘテロ環」基とは、i) 0、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する3～8員の、別の態様としては5～7員の単環ヘテロ環、並びに、ii) 当該単環ヘテロ環が、単環ヘテロ環、ベンゼン環、 C_{5-8} シクロアルカン及び C_{5-8} シクロアルケンからなる群より選択される1又は2個の環と縮環し形成される、0、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～5個含有する二乃至三環式ヘテロ環、から選択される環基を意味する。環原子であるS又はNが酸化され

オキシドやジオキシドを形成してもよく、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。

「ヘテロ環」基としては例えばアジリジニル、アゼチジル、ピロリジニル、ピペリジル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、イソチアゾリジニル、チオモルホリニル、ピロリル、インドリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロベンズチオフェニル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリル、キノキサリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ジヒドロベンズチアゾリル、テトラヒドロベンズチアゾリル、カルバゾリル、インドリル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、クロマニル、ジヒドロベンズオキサジニル、1,4-ベンゾジオキシニル基が挙げられる。別の態様としては5～10員の単環乃至二環式ヘテロ環基である。さらに別の態様としてはアゼチジル、ピロリジニル、ピペリジル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、イソチアゾリジニル、チオモルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ジヒドロベンズチオフェニル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル

、ベンズイソキサゾリル、ベンズチアゾリル、ジヒドロベンズチアゾリル、テトラヒドロベンズチアゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、クロマニル、ジヒドロベンズオキサジニル、1,4-ベンゾジオキシニルである。

[0037] 「飽和ヘテロ環」基とは、上記「ヘテロ環」基のうち、環を構成する結合が単結合のみからなるものを意味する。

「飽和ヘテロ環」基としては例えばアゼチジル、ピロリジニル、ピペリジル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、イソチアゾリジニル、チオモルホリニル基が挙げられる。

[0038] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、無置換、又は置換基を1乃至5個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

[0039] 「PI3K δ 選択的阻害剤」とは、PI3K α の阻害活性が、PI3K δ の阻害活性に対してIC₅₀値において10倍以上、別の態様としては30倍以上、さらに別の態様としては100倍以上の数値を示す阻害剤を意味する。

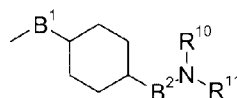
[0040] 本発明の式(I)の化合物のある態様を以下に示す。

(1) A³がNである化合物、別の態様としてはA¹、A²及びA³がNである化合物、さらに別の態様としてはA¹がCH、A²及びA³がN、又はA²がCH、A¹及びA³がNである化合物、さらに別の態様としてはA¹がCH、A²及びA³がNである化合物、さらに別の態様としてはA²がCH、A¹及びA³がNである化合物。

(2) WがNHである化合物、別の態様としてはWがOである化合物。

(3) R¹が

[化6]



である化合物。

(4) R^2 が同一又は互いに異なって、H又はハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキルである化合物、別の態様としては R^2 が同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、さらに別の態様としては R^2 がHである化合物、さらに別の態様としては R^2 が低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては R^2 がハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキルである化合物。

(5) R^3 がHである化合物。

(6) B^1 が結合である化合物、別の態様としては B^1 が C_{1-4} アルキレンである化合物、さらに別の態様としては B^1 がメチレンである化合物、さらに別の態様としては B^1 が結合又はメチレンである化合物。

(7) B^2 が結合である化合物、別の態様としては B^2 が C_{1-4} アルキレンである化合物、さらに別の態様としては B^2 がメチレンである化合物、さらに別の態様としては B^2 が結合又はメチレンである化合物。

(8) R^{10} がH、ハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキル、-低級アルキレン-0-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-低級アルキレン-フェニル、又は-低級アルキレン-0-低級アルキレン-フェニル、ここで当該フェニルは-0-低級アルキルで置換されていてもよい化合物、別の態様としては R^{10} がH、低級アルキル、又は-低級アルキレン-0-低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては R^{10} がHである化合物、さらに別の態様としては R^{10} が低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては R^{10} が-低級アルキレン-0-低級アルキルである化合物。

(9) R^{11} が R^{100} 又は $-C(O)R^{101}$ である化合物、別の態様としては R^{11} が R^{100} である化合物、さらに別の態様としては R^{11} が $-C(O)R^{101}$ である化合物、さらに別の態様としては R^{11} が $-C(O)OR^{102}$ である化合物、さらに別の態様としては R^{11} が $-C(O)NR^{103}R^{104}$ である化合物、さらに別の態様としては R^{11} が $-S(O)_2R^{105}$ である化合物。

(10) R^{10} 及び R^{11} がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~8員の単環ヘテロ環基を形成し、その単環

ヘテロ環は低級アルキル、オキソ、ハロゲン低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-C(O)O-低級アルキル、-C(O)NR¹⁰³R¹⁰⁴、N(R⁰)₂、ハロゲン、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、又はヘテロ環基で置換されていてもよい化合物、別の態様としてはR¹⁰及びR¹¹がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~8員の単環ヘテロ環基を形成し、その単環ヘテロ環は低級アルキル、又はオキソである化合物。

(11) R¹⁰⁰が-OH、ハロゲン、及び-O-低級アルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである化合物、別の態様としてはR¹⁰⁰がハロゲン、及び-O-低級アルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである化合物。

(12) R¹⁰¹がハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、及び-N(R⁰)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである化合物。

(13) 上記(1)乃至(12)に記載の基のうち二以上の組み合わせである化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0041] 上記(13)の化合物の具体例として、以下の化合物が挙げられる。

(14) A¹がCH、A²及びA³がN、又はA²がCH、A¹及びA³がNである、(3)記載の化合物。

(15) B¹が結合又はメチレンであって、B²が結合である、(14)記載の化合物。

(16) R²が同一又は互いに異なって、H又は低級アルキルである、(15)記載の化合物。

(17) R³がHである、(16)記載の化合物。

(18) R¹⁰がH、ハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-低級アルキレン-フェニル、又は-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい、(17)記載の化合物。

(19) R^{10} がH、低級アルキル、又は-低級アルキレン-0-低級アルキルである、(17)記載の化合物。

(20) R^{11} が R^{100} 又は-C(0) R^{101} である、(18)又は(19)記載の化合物。

(21) R^{100} が-OH、ハロゲン、及び0-低級アルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである、(20)記載の化合物。

(22) R^{100} がハロゲン、及び0-低級アルキルからなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである、(20)記載の化合物。

(23) R^{101} がハロゲン、-OH、0-低級アルキル、及び-N(R^0)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである、(20)記載の化合物。

(24) R^{10} 及び R^{11} がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~8員の単環ヘテロ環基を形成し、その単環ヘテロ環は低級アルキル、オキソ、ハロゲン低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-C(0)0-低級アルキル、-C(0)NR¹⁰³R¹⁰⁴、N(R^0)₂、ハロゲン、-CN、-OH、0-低級アルキル、-低級アルキレン-0-低級アルキル、又はヘテロ環基で置換されていてもよい、(17)記載の化合物。

(25) R^{10} 及び R^{11} がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~8員の単環ヘテロ環基を形成し、その単環ヘテロ環は低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい、(17)記載の化合物。

(26) N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}オキシ)シクロヘキシル]-N,N-ジメチルグリシンアミド、
N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]-N,N-ジメチルグリシンアミド、
4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-モルホリン

-4-イルピリミジン-2-アミン、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[2-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン、

6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イル-N-[(トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]ピリミジン-4-アミン、

1-[{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}(メチル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール、

1-[{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}(エチル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[エチル(1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[(トランス-4-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]メチル)-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン、

3-[{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}(メチル)アミノ]-2-メチルブタン-2-オール、

6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]シクロヘキシル}メチル)-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-アミン、

3-[{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}(メチル)アミノ]-2-メチルブタン-2-オール、

3-[{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}(メチル)アミノ]-2-メチルブタン-2-オール、
 4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(1-メトキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン、
 4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[エチル(1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン、
 4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]シクロヘキシル}メチル)-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン、及び
 6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2S)-2-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]シクロヘキシル}メチル)-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-アミン
 からなる群より選択される式 (I) 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0042] 式 (I) の化合物には、置換基の種類によって互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式 (I) の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明はそれ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0043] また、式 (I) の化合物には不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式 (I) の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0044] 更に、本発明は式 (I) の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med

., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0045] また、式(I)の化合物は、置換基の種類によって酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合があります、かかる塩が製薬学的に許容される塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンズルホン酸、エタンズルホン酸、ベンゼンズルホン酸、p-トルエンズルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0046] さらに、本発明は式(I)の化合物及びその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0047] (製造法)

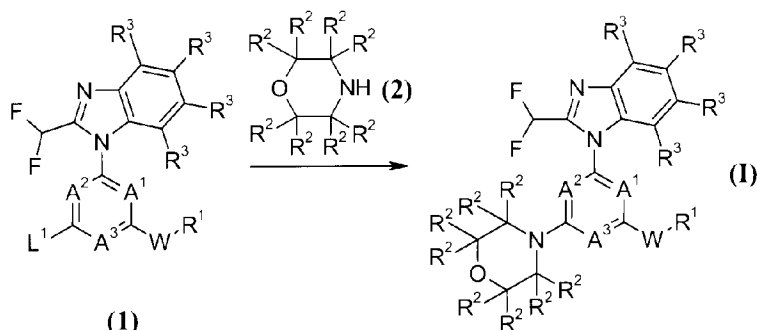
式(I)の化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては、例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては、例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保

護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式（I）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（I）の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。以下、式（I）の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0048]（第1製法）

[化7]



（式中、L¹は脱離基を示す。以下同様。）

式（I）の化合物は、化合物（1）と化合物（2）との反応により得ることができる。脱離基の例にはハロゲン、メチルスルフィニル、又はメチルスルホニル基が含まれる。

この反応では、化合物（1）と化合物（2）とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメ

タン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

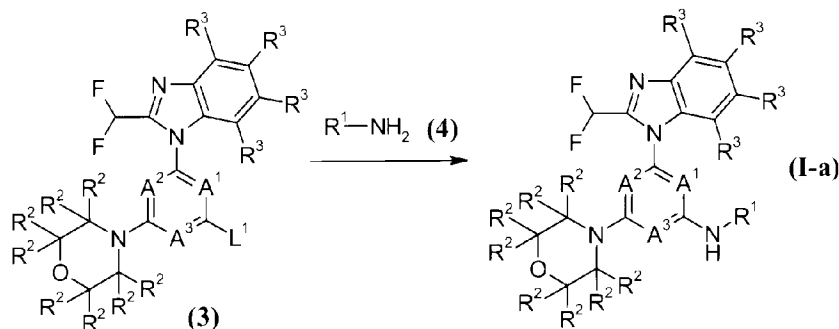
〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編、「第5版 実験化学講座（第14巻）」、丸善、2005年

[0049] (第2製法)

[化8]



式(I-a)の化合物は、化合物(3)と化合物(4)との反応により得ることができる。反応条件は第1製法と同様である。

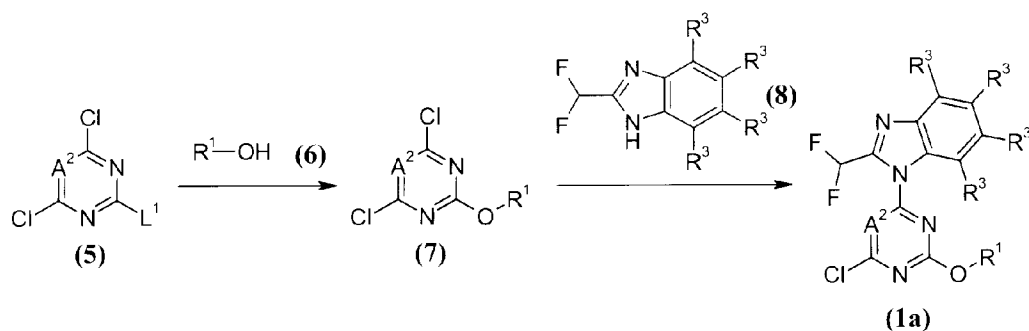
[0050] 式(I)の化合物における基R¹及びR²上の種々の置換基は、式(I)の化合物を原料として、後述の実施例記載の反応、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、他の官能基へと容易に変換することができる。例えば、O-アルキル化、N-アルキル化、還元、加水分解、アミド化等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせて行うことができる。

[0051] (原料化合物の製造)

上記製造法における原料化合物は、例えば下記の方法、後述の製造例に記載の方法、公知の方法、あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0052] (原料合成 1)

[化9]

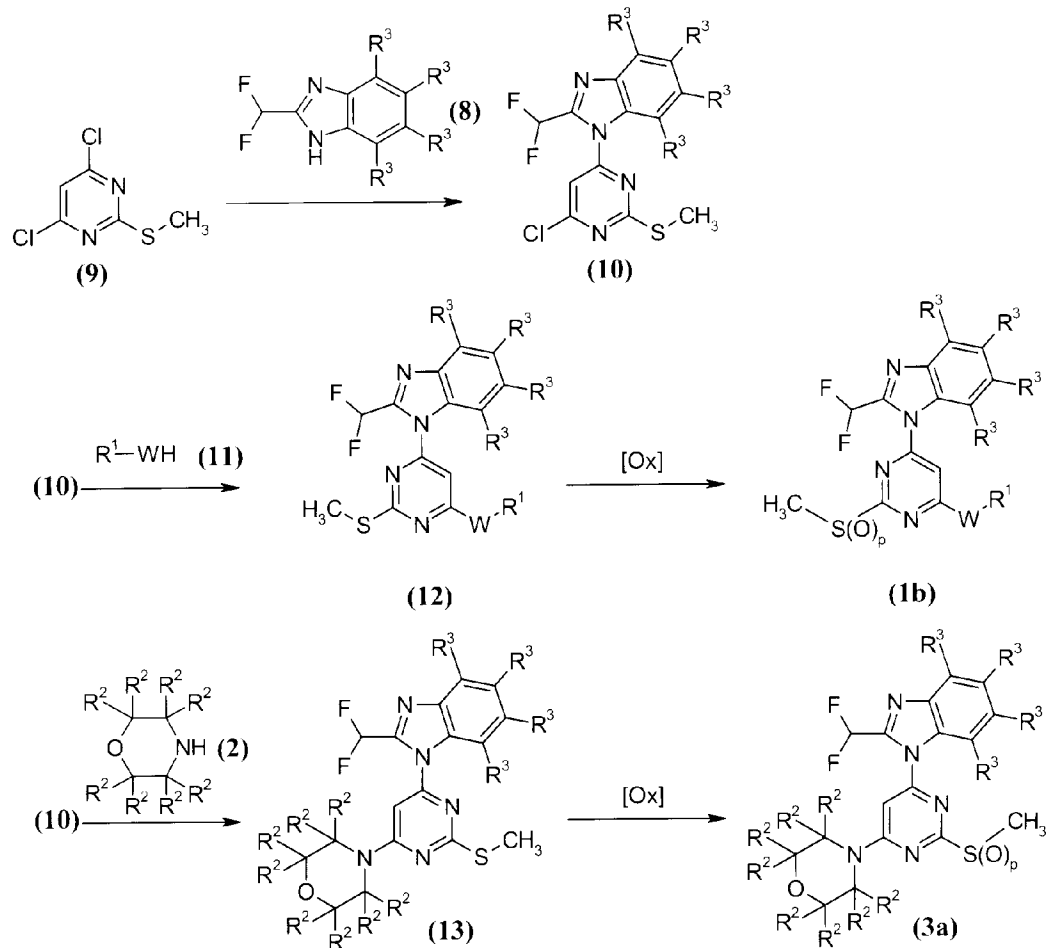


化合物(7)は、化合物(5)と化合物(6)との反応により得ることができる。この反応では、化合物(5)と化合物(6)とを当量若しくは一方を過剰量用い、塩基の存在下、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間~5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としてはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。クラウンエーテル等の添加が反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

化合物(1a)は、化合物(7)と化合物(8)とを塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

[0053] (原料合成2)

[化10]



(式中、Oxは酸化剤を、pは1又は2を示す。以下同様。)

化合物(10)は、化合物(9)と化合物(8)とを塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

化合物(12)は、化合物(10)と化合物(11)とを塩基の存在下反応させることにより得ることができる。反応混合物をマイクロ波照射により加熱するのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

化合物(1b)は、化合物(12)の酸化反応により得ることができる。

酸化反応は、化合物(12)とm-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素水等の酸化剤を当量若しくは一方を小過剰量用いて、冷却下乃至加熱下に行うことができる。溶媒としては芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒を単独で、又は2種以上混合して用いることができる。

また上記と同様の反応条件で化合物(10)と化合物(2)との反応により化合物(13)を得、引き続いて化合物(3a)を得ることもできる。

[0054] その他の原料化合物(3)は、例えば以下の文献に記載の方法を参考に製造することができる。W02002/088112、EP1389617、W02008/032033、W02008/032036、W02008/032041、又はW02008/032060。

[0055] 式(I)の化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基若しくは酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0056] 式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

1. PI3K δ 酵素阻害活性

実験にはPI3-Kinase HTRF Assay kit (Millipore社、カタログ番号33-016)とヒトPI3K δ 酵素 (Millipore社、カタログ番号14-604) を使用した。測定法は添付の説明書に従った。以下に概略を示す。

PI3K δ (10ng/well)、phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (10 μ M)、ATP (30 μ M)、及び試験化合物を384穴プレートで混和し (total 20

μL ）、室温で30分間インキュベートした。EDTA及びbiotin化phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphateを添加し、反応を停止させた。その後Europiumラベル化抗GST抗体、GST結合GRP1 PHドメイン、及びstreptavidin-APCを添加し、終夜インキュベートした。HTRFプレートリーダーを用いてHTRF ratioを測定した。酵素未添加時の抑制率を100%、酵素添加で試験化合物未添加時の抑制率を0%とし、logistic法により化合物の IC_{50} 値を算出した。

[0057] 2. PI3K α 酵素阻害活性

ヒトPI3K α (12ng/well、Millipore社、カタログ番号14-602)、phosphatidylinositol (0.2 μg /well)、及び試験化合物を反応バッファー (50mM HEPES、10mM NaCl、10mM MgCl_2 、2mM EGTA、2mM DTT、pH 7.3) 中にて384穴プレートで混和し (total 10 μL)、37°Cで3時間インキュベーションした。反応後、Kinase-Glo Plus試薬 (プロメガ社、カタログ番号V3772) を10 μL 添加し、発光をルミノメーターで測定した。酵素未添加時の抑制率を100%、試験化合物未添加時の抑制率を0%とし、logistic法により化合物の IC_{50} 値を算出した。

[0058] いくつかの化合物の結果を表1及び表2に示す。表中Exは後記実施例化合物番号、PI3K δ はPI3K δ 酵素阻害活性の IC_{50} 値 (nM)、及びPI3K α はPI3K α 酵素阻害活性の IC_{50} 値 (nM) を示す。

[0059]

[表1]

Ex	PI3K δ	PI3K α
4	33	2000
5	11	210
6	4.6	330
10	7.1	1500
11	14	930
14	4.4	1400
18	5.0	2900
24	5.2	>3000
27	20	990
39	9.5	470
40	3.6	1200
46	44	>3000
47	16	900
52	3.4	2700
53	4.6	2700
95	4.9	2500
104	2.1	810
107	8.8	3000
108	2.8	2200
112	4.6	1400
116	5.2	180
123	0.85	460
125	1.8	>3000
154	3.8	1800
174	5.9	2400
177	4.8	>3000
185	4.3	>3000
187	9.1	3000
190	4.1	>3000
193	23	550
206	4.4	3300

Ex	PI3K δ	PI3K α
208	8.6	2300
209	20	2800
210	22	5100
216	5.6	>3000
219	14	6000
223	6.2	>10000
229	10	6700
231	8.2	1500
246	5.5	1700
271	2.6	2500
274	9.7	>3000
280	4.9	2500
330	8.6	5500
344	14	1000
363	18	1400
374	6.4	1200
375	12	1600
384	16	1600
385	21	3000
393	7.7	780
396	13	2300
397	23	2900
398	32	3400
399	22	3200
401	15	3500
402	3.6	610
403	4.9	700
422	6.0	5800
423	11	4200
424	6.0	3600
430	2.3	2300

[0060]

[表2]

Ex	PI3K δ	PI3K α
434	4.3	1900
435	2.8	950
437	7.1	2200
438	3.6	2400
441	15	5900
442	10	2700
445	7.0	3400
446	8.9	1700
447	5.3	2900
449	14	1300
450	14	3500
456	13	1800
461	16	3800
471	8.1	1700
473	30	9900
481	8.9	1100
482	4.6	3400
483	15	8700
484	1.5	2600
485	31	>10000
486	9.8	3600
487	7.9	4400
488	30	5600
490	9.4	1600
491	4.5	570
495	14	6700
496	17	7600
497	16	10000
499	11	1500
500	14	>10000

Ex	PI3K δ	PI3K α
505	4.1	450
506	4.3	590
507	4.9	490
508	4.6	620
510	36	>10000
511	4.7	2000
512	23	>10000
513	3.5	3100
515	6.0	1200
527	14	5700
539	7.6	2200
546	50	5500

[0061] 3. ラット in vivo IL-2産生抑制試験

実験には雄性LEW/CrI CrIj ラット（日本チャールスリバー）（6週齢、体重130-180g）を使用した。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させ、5mL/kgを経口投与した。IL-2産生は、コンカナバリンA（フナコシ株式会

社、カタログ番号L-1000) を15mg/kgの用量で尾静注することにより惹起した。

試験は以下に示すプロトコールにて行った。コンカナバリンAを投与する2時間又は16時間前に試験化合物をラットに経口投与した。コンカナバリンAを投与し、3時間後に採血を行った。血中のIL-2濃度をELISAキット (R&D Systems, Inc.、カタログ番号DY502E) を用いて定量した。Vehicleを投与したコントロール群のIL-2産生量に対する試験化合物投与群のIL-2産生量から抑制率を算出した。

[0062] その結果、式 (I) の化合物はすぐれたIL-2産生抑制活性を有することが確認された。例えばコンカナバリンAを投与する2時間前に試験化合物 (10mg/kg) を投与した場合、実施例4、11、24、40、46、194、201、202、206、及び219の化合物はそれぞれ83%、80%、79%、94%、71%、89%、76%、80%、83%、及び78%の抑制活性を示した。

[0063] 4. ラットB細胞増殖抑制試験

雄性LEW/CrI CrIj ラット (日本チャールスリバー) から調製した脾細胞 (1.0×10^5 cells/well)、マウスF(ab')₂フラグメント抗-ラットIgM (3 μ g/well、SouthernBiotech社、カタログ番号 3082-14) 及び、DMSOに溶解させた試験化合物 (最終DMSO濃度 0.1%) を、10%FCS含有RPMI-1640 培地を用いて96穴プレートで混和した (total 200 μ L)。CO₂インキュベーター内で48時間培養し、培養終了の4時間前に [³H] Thymidine (925GBq/mmol、Moravek Biochemicals社、カタログ番号 MT6038) を0.037MBq/well添加した。セルハーベスターを用いて、GF/Cガラスフィルターに細胞を回収し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。IgM未添加時のdpm (disintegration per minute) を抑制率100%、試験化合物未添加時のdpmを抑制率0%とし、logistic法により化合物のIC₅₀値を算出した。

[0064] いくつかの化合物の結果を表3に示す。表中Exは後記実施例化合物番号、IC₅₀値 (nM) は、B細胞増殖抑制活性を示す。

[0065] [表3]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
4	1.8	424	1.7	491	1.8
11	6.1	430	1.8	495	1.7
24	4.2	434	1.3	496	1.7
40	0.62	435	0.58	497	2.1
46	5.2	437	3.6	500	2.7
174	2.4	438	3.0	505	0.46
177	1.1	441	4.2	506	0.75
206	4.1	442	1.2	507	0.38
219	3.5	445	0.72	508	0.37
223	1.5	446	1.7	510	18
246	2.1	447	0.77	511	1.2
271	5.5	449	2.2	512	10
274	5.5	450	2.1	513	0.64
280	3.8	456	1.1	515	4.1
363	1.4	461	1.1	527	2.8
374	2.0	471	1.3	539	0.84
375	1.2	473	4.0	546	2.2
385	1.9	482	4.6		
393	0.70	484	2.2		
398	2.3	486	3.6		
399	3.4	487	1.4		
403	0.82	488	2.8		
422	4.9	490	0.76		

[0066] 上記試験の結果、式（I）の化合物は優れたPI3K δ 選択的阻害作用、及び／又はIL-2産生抑制作用及び／又はB細胞増殖抑制作用（活性化抑制作用を含む）を有することが確認された。したがって種々の臓器移植にお

る拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、及び／又は血液腫瘍等の予防又は治療剤として使用しうる。

[0067] 上記種々の臓器移植とは、例えば、腎臓、肝臓、心臓等の移植を示す。上記拒絶反応には、T細胞が関わるT細胞関連型拒絶反応、B細胞が関わる抗体関連型拒絶反応が含まれる。上記アレルギー疾患とは、喘息、アトピー性皮膚炎等である。上記自己免疫疾患とは、関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス等である。血液腫瘍とは、白血病等である。

[0068] また、式（I）の化合物はPI3K δ 阻害作用がPI3K α 阻害作用よりも非常に強い選択的阻害剤であるので、PI3K α 阻害作用に基づくインスリン抵抗性を惹起しないすぐれた免疫抑制剤となりうる。

[0069] 式（I）の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0070] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び／又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0071] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の溶剤、懸濁剤、又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール若しくはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80（局方名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0072] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

[0073] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴

霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0074] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0075] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

(実施例)

[0076] 以下、実施例に基づき式(I)の化合物及びその原料化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0077] また製造例、実施例、及び後記表中以下の略号を用いる。

PEx: 製造例番号、Ex: 実施例番号、Syn: 同様の方法で製造した実施例番号、PSyn: 同様の方法で製造した製造例番号、No: 化合物番号、Str: 構造

式、DATA：物理化学データ、EI+：質量分析におけるm/z値（イオン化法EI、断りのない場合(M)⁺を表す）、ESI+：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合(M+H)⁺）、ESI-：m/z値（イオン化法ESI、断りのない場合(M-H)⁻）、FAB+：質量分析におけるm/z値（断りのない場合(M+H)⁺）、NMR1：DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、NMR2：CDCl₃中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、NMR3：CD₃OD中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、s：一重線（スペクトル）、d：二重線（スペクトル）、t：三重線（スペクトル）、q：四重線（スペクトル）、br：幅広線（スペクトル）（例：br-s）、RT：HPLCでの保持時間（分）。また、構造式中のHClは塩酸塩であることを示し、HClの前の数字はモル比を示す。例えば2HClは二塩酸塩であることを意味する。

[0078] 製造例 1

4,6-ジクロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン(5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に炭酸カリウム(5.3g)と2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール(3.9g)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に水(300mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10~40：60)により精製し、1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール(5.49g)を白色粉末として得た。

[0079] 製造例 2

1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール(2.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(11mL)溶液に炭酸カリウム(1.4g)とモルホリン(0.88mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(150mL)を加え、酢酸エチル(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(150mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~50：50)にて精製し、2-(

ジフルオロメチル)-1-[2-(メチルスルファニル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (2.1g) を白色粉末として得た。

[0080] 製造例 3

2-(ジフルオロメチル)-1-[2-(メチルスルファニル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (3g) のジクロロメタン (60mL) 溶液に、氷冷下m-クロロ過安息香酸 (75%、含水) (1.9g) を加え、混合物を0°Cで15分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えてジクロロメタン (200mL) で抽出した。有機層を水 (200mL)、飽和食塩水 (200mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~98 : 2) により精製し、2-(ジフルオロメチル)-1-[2-(メチルスルフィニル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (2.8g) を淡黄色アモルファスとして得た。本化合物のシリカゲルTLC (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) におけるRf値は0.56であった。

[0081] 製造例 4

2-(ジフルオロメチル)-1-[2-(メチルスルファニル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (2.1g) のジクロロメタン (21mL) 溶液に、氷冷下m-クロロ過安息香酸 (75%、含水) (2.7g) を加え、混合物を0°Cで15分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えてジクロロメタン (200mL) で抽出した。有機層を水 (200mL)、飽和食塩水 (200mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0~98 : 2) により精製し、2-(ジフルオロメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (2.27g) を淡黄色アモルファスとして得た。本化合物のシリカゲルTLC (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) におけるRf値は0.67であった。

[0082] 製造例 5

1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-(ジフルオロ

メチル)-1H-ベンズイミダゾール(150mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(2mL)溶液にtert-ブチル(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カーバメート(125mg)、炭酸セシウム(225mg)を加え、混合物を室温で1時間、60°Cで1時間、120°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水(20mL)を注ぎ、ヘキサン：酢酸エチル(1:1, 100mL)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90:10~60:40)にて精製することにより、tert-ブチル[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル}オキシ)シクロヘキシル]カーバメート(129mg)を白色アモルファスとして得た。

[0083] 製造例 6

4-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1.00g)にジフルオロ酢酸(1mL)を加え、混合物を90°Cで6時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)に注ぎ、酢酸エチル(20mL)を加えた。混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性としたのち、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70:30~0:100)にて精製することにより、2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール(1.22g)を白色粉末として得た。

[0084] 製造例 7

4,6-ジクロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン(1.4g)と2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール(1.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(28mL)溶液に炭酸カリウム(1.48g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水(100mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95:5~70:30)にて精製することにより、2種類の化合物をそれぞれ白色粉末として得た。

1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール：319mg、シリカゲルTLC（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）におけるRf値 0.51。

1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール：438mg、シリカゲルTLC（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）におけるRf値 0.46。

[0085] 製造例 8

60%水素化ナトリウム（417mg）をテトラヒドロフラン（24mL）に懸濁し、tert-ブチル（トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル）カーバメート（1.87g）、15-クラウン-5（1.73mL）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に4,6-ジクロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン（1.97g）を加え60°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（100mL）に注ぎ、酢酸エチル（200mL）で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=93：7~70：30）にて精製することにより、tert-ブチル {トランス-4-[(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}カーバメート（598mg）を白色粉末として得た。

[0086] 製造例16

60%水素化ナトリウム（288mg）をジメトキシエタン（15mL）に懸濁して、tert-ブチル [トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カーバメート（750mg）、1,4,7,10,13-ペンタオキサシクロペンタデカンを加え室温で30分攪拌した。続いて4,6-ジクロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン（743mg）を加え80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（50mL）に加え、酢酸エチル（200mL）で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5から85：15）を用いて精製し、目的の化合物tert-ブチル（トランス-4-[[4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)オキシ]メチル]シクロヘキシル）カーバメート（290mg）を白色粉末とし

て得た。

[0087] 製造例23

2-(ジフルオロメチル)-1-[6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]dec-8-イルメトキシ)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (1.3g) をジクロロメタン (20mL) に溶解してm-クロロ過安息香酸 (75%、含水) (712mg) を0°Cで加え30分攪拌した。反応混合物に飽和重曹水 (30mL) を加え、クロロホルム (100mL) で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルホルムアミド (10mL) に溶解し、モルホリン (1.22mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50mL) に注ぎ、酢酸エチル (200mL) で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95：5から80：20)を用いて精製し、目的の化合物2-(ジフルオロメチル)-1-[6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]dec-8-イルメトキシ)-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (1.21g) を白色粉末として得た。

[0088] 製造例24

2-(ジフルオロメチル)-1-[6-(1,4-ジオキソスピロ[4.5]dec-8-イルメトキシ)-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (1.2g) をテトラヒドロフラン (12mL)-水 (12mL) に溶解して4-メチルベンゼンスルホン酸1水和物 (2.27g) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水 (30mL) を加え酢酸エチル (100mL) で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20から40：60)を用いて精製し、目的の化合物4-[(6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]オキシ)メチル]シクロヘキサノン (941mg) を白色粉末として得た。

[0089] 実施例 1

2-(ジフルオロメチル)-1-[2-(メチルスルホニル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール (2.27g) のN,N-ジメチルアセトアミド (57mL) 溶液にトランス-シクロヘキサン-1,4-ジアミン (5.45g) と炭酸カリウム (1.15g) を加え、混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却したのち、水 (300mL) を加えて酢酸エチル (300mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 25 : 75 ~ 0 : 100、続いてクロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 97 : 3) により精製し、トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (2.21g) を淡黄色粉末として得た。

[0090] 実施例 2

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (50mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液にメトキシ酢酸 (9 μ L) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (15mg)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (22mg) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、生じた固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄することにより、N-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]-2-メトキシアセトアミド (32mg) を白色粉末として得た。

[0091] 実施例 3

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (50mg) のジクロロメタン (1.25mL) 溶液にトリエチルアミン (47 μ L) とプロパン-1-スルホニルクロリド (12 μ L) を加え、混合物を室温で終夜攪拌

した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) により精製し、N-[トランス-4-(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ)シクロヘキシル]プロパン-1-スルホンアミド (46mg) を白色粉末として得た。

[0092] 実施例 4

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (250mg) のジクロロメタン (4.5mL) 溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.443mL) とナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (476mg) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (30mL) を加え、クロロホルム (100mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 90 : 10) にて精製することにより、トランス-N'-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン (216mg) を白色粉末として得た。

[0093] 実施例 5

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (30mg) のジクロロメタン (1.2mL) 溶液にイソシアン酸メチル (4.2 μ L) を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製して1-[トランス-4-(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンジイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ)シクロヘキシル]-3-メチルウレア (28mg) を白色粉末として得た。

[0094] 実施例 6

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-
-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミ
ン (70mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.4mL) 溶液にトリエチルアミン(4
4 μ L)と1,1'-カルボニルビス(1H-イミダゾール) (26mg)を加え、混合物を室温
で一時間攪拌した。マススペクトルにて反応の進行を確認した後、反応混合
物に2-(モルホリン-4-イル)エタンアミン (25 μ L)を加えて室温で3時間攪拌
した。反応混合物に水(20mL)を加えてクロロホルム(10mL)にて抽出した。有
機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール=20 : 8
0)にて精製して、1-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミ
ダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)
シクロヘキシル]-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)ウレア (62mg)を白色粉末と
して得た。

[0095] 実施例 7

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-
-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミ
ン (1.86g) のジクロロメタン (37mL) 溶液にトリエチルアミン (1.46mL) と
ジ-tert-ブチル ジカーボネート (1.1g)を加え、混合物を室温で1時間攪拌
した。反応混合物に水 (50mL)を加え、酢酸エチル (50mL)で抽出した。有
機層を飽和食塩水 (50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた
。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン : 酢酸エチル=80 : 20~50 : 50)により精製し、tert-ブチル [トラ
ンス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モル
ホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]カーバメ
ート (2.04g)を白色粉末として得た。

[0096] 実施例 8

tert-ブチル (2-[[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミ

ダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)シクロヘキサン]アミノ}-2-オキソエチル)カーバメート (138mg) の1,4-ジオキサン (1.4mL) 溶液に4M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 (574 μ L) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に2M アンモニア / エタノール溶液 (2mL) を加えて減圧濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=50 : 50~0 : 100、続いてクロロホルム : メタノール=100 : 0~98 : 2) により精製し、N-[トランス-4-([4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズトリアゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]グリシンアミド (74mg) を白色粉末として得た。

[0097] 実施例 9

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (200mg) のジクロロメタン (2mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (63 μ L) とブromoアセチル クロリド (37 μ L) を加え、混合物を0°Cで30分攪拌した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、生じた固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、2-ブromo-N-[トランス-4-([4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトアミド (207mg) を白色粉末として得た。

[0098] 実施例 10

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (300mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (6mL) 溶液にトリエチルアミン (0.261mL)、ビス(2-ブromoエチル)エーテル (0.12mL) を加え、混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (0.261mL)、ビス(2-ブromoエチル)エーテル (0.12mL) を追加し、70度で終夜攪拌した。反応混合物に

水 (30mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50~80 : 20) にて精製することにより、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-N-(トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (231mg) を白色粉末として得た。

[0099] 実施例 1 1

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (50mg) のジクロロメタン (1mL) 溶液にトリエチルアミン (0.047mL)、4-クロロブタノイル クロリド (0.014mL) を加え、混合物を氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮したのち、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (13.5mg) を加えて0°Cで30分、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (30mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50~100 : 0) にて精製することにより、1-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]ピロリジン-2-オン (40mg) を白色粉末として得た。

[0100] 実施例 1 2

2-ブロモ-N-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトアミド (50mg) の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (0.5 mL) 溶液に炭酸カリウム (24mg) とピロリジン (15 μ L) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムに

て乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100、続いてクロロホルム：メタノール=100：0～90：10）により精製し、N-[トランス-4-（{4-[2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ）シクロヘキシル]-2-ピロリジン1-イルアセトアミド（49mg）を白色粉末として得た。

[0101] 実施例 1 3

60%水素化ナトリウム（2.8mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（1mL）懸濁液に3-クロロ-N-[トランス-4-（{4-[2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}アミノ）シクロヘキシル]プロパン-1-スルホンアミド（35mg）を加え、混合物を0°Cで1時間、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水（20mL）を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=60：50～100：0）にて精製することにより、4-[2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[トランス-4-（1,1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル）シクロヘキシル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン（31.6mg）を白色粉末として得た。

[0102] 実施例 1 4

トランス-N-[4-[2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N'-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン（53mg）のピリジン（468 μ L）溶液に無水酢酸（14 μ L）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水（50mL）を加え、酢酸エチル（50mL）にて抽出した。有機層を飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、生じた固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することにより、N-[トランス-4-（{4-[2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル}アミノ）シクロヘキシル]-N-メチルアセトアミド（55

mg) を白色粉末として得た。

[0103] 実施例 15

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-
-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン
(1g) のエタノール (20mL) 溶液に1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル
メタノール (336mg) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に
テトラヒドロホウ酸ナトリウム (170mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反
応混合物に飽和重曹水 (200mL) を加え、酢酸エチル (200mL) で抽出した。
有機層を飽和食塩水 (200mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ
た。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100、続いてクロロホルム : メ
タノール = 100 : 0 ~ 98 : 2) により精製し、トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメ
チル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリア
ジン-2-イル]-N'-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン (890mg) を白色粉末
として得た。

[0104] 実施例 16

N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イ
ル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]-N,N-
ジメチルグリシンアミド (100mg) をジクロロメタン (20mL) - メタノール (
4mL) 混合溶媒に溶かし、2M 塩化水素 / エタノール溶液 (0.3mL) を加えて
室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール (30mL) を加
えて、再度溶媒を減圧留去した。生じた固体をろ取し、ジイソプロピルエー
テルで洗浄し、N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキ
シル]-N,N-ジメチルグリシンアミド塩酸塩 (93mg) を白色粉末として得た。

[0105] 実施例 17

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-
-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (65mg)

のジクロロメタン (1.3mL) 溶液にトリエチルアミン (20 μ L) と3-ブロモプロピオニルクロリド (25mg) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、生じた固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄した。

この固体を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (1.3mL) に溶かし、炭酸カリウム (61mg) とピロリジン (18 μ L) を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50~0 : 100、続いてクロロホルム : メタノール = 100 : 0~90 : 10) により精製し、N-[トランス-4-([4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]アミノ)シクロヘキシル]-3-ピロリジン-1-イルプロピオンアミド (13mg) を白色粉末として得た。

[0106] 実施例 18

トランス-N-{6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}シクロヘキサン-1,4-ジアミン (100mg)、ピリジン (0.04mL) とジクロロメタン (1mL) の混合物に、氷冷下で3-クロロプロパン-1-スルホニルクロリド (0.04mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50~0 : 100) を行い目的のフラクションを集め濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (27mg) を加えて0°Cで1時間、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 60 : 40~0 : 100) にて精製することにより、6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]アミノシクロヘキシル-3-ピロリジン-1-イルプロピオンアミド (13mg) を白色粉末として得た。

ル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアズリン-2-イル)シクロヘキシル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-アミン (27mg) を淡褐色粉末として得た。

[0107] 実施例 19

tert-ブチル [(1R)-3-(ベンジルオキシ)-1-[[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]アミノ)シクロヘキシル]カルバモイル]プロピル]カーバメート (180mg) のメタノール (3mL) 溶液に10% パラジウム-炭素 (50%、含水) を加え、1気圧の水素雰囲気下で9時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過したのち濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:60~0:100)にて精製することにより、tert-ブチル [(1R)-1-[[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]アミノ)シクロヘキシル]カルバモイル]-3-ヒドロキシプロピル]カーバメート (143mg) を白色粉末として得た。

[0108] 実施例 20

トランス-N-{6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}シクロヘキサン-1,4-ジアミン (40mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.4mL) 溶液にN-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルアラニン (21mg)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシド ヘキサフルオロホスファート (HATU) (51mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.079mL) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水 (20mL) を加えた。生じた粉末をろ取し、イソプロピルエーテルで洗い、減圧乾燥することにより、tert-ブチル (2-[[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]アミノ)シクロヘキシル]アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)カーバメート (56mg) を白色粉末として得た。

[0109] 実施例 2 1

(3R)-N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド (50mg) のジクロロメタン (1mL) 溶液に 3.7% ホルムアルデヒド水溶液 (0.022mL) を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (57mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水 (5mL) と水 (5mL) を加え、クロロホルム (100mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) により精製し、目的のフラクションを集め濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液を加え室温で10分間攪拌したのち濃縮し、(3R)-N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (41mg) を白色粉末として得た。

[0110] 実施例 2 2

tert-ブチル [トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]カーバメート (7.6g) のクロロホルム (76mL) 溶液に、0°Cでm-クロロ過安息香酸 (75%、含水) (3.81g) を加え20分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水 (50mL) を加え、クロロホルム (200mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をN,N-ジメチルアセトアミド (40mL) に溶解し、モルホリン (6.57mL) を加え100°Cで3時間攪拌した。反応混合物を水 (200mL) に注ぎ、酢酸エチル (500mL) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 0 : 100) にて精製することにより、tert-ブチル [トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-

ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]カーバメート (7.88g) を白色粉末として得た。

[0111] 実施例 2 3

トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}オキシ)シクロヘキサンアミン (40mg) のN, N-ジメチルアセトアミド(1mL) 溶液にトリエチルアミン(0.05mL)、ビス(2-ブromoエチル)エーテル(0.025mL)を加え、混合物をマイクロ波照射により加熱して120°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に水(30mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40~20:80)により精製し、目的のフラクションを集め濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液を加え室温で10分間攪拌したのち濃縮し、2-(ジフルオロメチル)-1-[2-モルホリン-4-イル-6-[(トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)オキシ]ピリミジン-4-イル]-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩 (36mg) を白色粉末として得た。

[0112] 実施例 2 4

トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}オキシ)シクロヘキサンアミン (50mg) のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL) 溶液にN, N-ジメチルグリシン (13mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17mg)、及びN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (24mg) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100)により精製し、目的のフラクションを集め濃縮した。残渣をクロロホルム(1mL)-メタノール(0.5mL)に溶解し、4M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液(0.2mL)を加え室温で10分間攪拌したのち濃

縮し、N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}オキシ)シクロヘキシル]-N,N-ジメチルグリシンアミド塩酸塩(41mg)を白色粉末として得た。

[0113] 実施例 2 5

トランス-4-[(6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}オキシ)メチル]シクロヘキサミン(55mg)のメタノール(1.65mL)溶液にジビニルスルホン(0.012mL)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~98：2)により精製し、目的のフラクションを集め濃縮した。残渣をクロロホルム(1mL)-メタノール(0.5mL)に溶解し、4M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液(0.2mL)を加え室温で10分攪拌したのち濃縮し、2-(ジフルオロメチル)-1-(6-[トランス-4-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]メトキシ)-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩(71mg)を白色粉末として得た。

[0114] 実施例 2 6

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[(トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン(80mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(0.8mL)溶液に1-ブromo-2-フルオロエタン(26mg)と炭酸カリウム(52mg)を加え、混合物をマイクロ波照射により加熱して100°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50)により精製して、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[(トランス-4-[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル]メチル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン(34mg)を無色油状物として得た。

[0115] 実施例 2 2 5

N-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]-3-(4-ヨードフェニル)プロパンアミド(80mg)をジメチルホルムアミド(800 μ l)に溶解して、シアン化亜鉛(40mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(16mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(13mg)を加えて120°Cで4時間攪拌した。セライトろ過にてPdを除去した。ろ液に水(10mL)を加えて酢酸エチル(15mL)で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:60)を用いて精製し、3-(4-シアノフェニル)-N-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}アミノ)シアノヘキシル]プロパンアミド(41mg)を褐色油状物として得た。

[0116] 実施例 239

N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]エタンスルホンアミド(100mg)とピロリジン(155 μ l)の混合物をイソプロパノール(1.6mL)に溶解しマイクロウェーブ反応装置を用いて170°Cで7分攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム(10mL)に加え酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0から99:1)を用いて精製した。目的のフラクションを濃縮し、残渣をメタノール(1mL)に溶解し、4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(0.05mL)を加え室温で10分攪拌後濃縮した。これによりN-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]-2-ピロリジン-1-イルエタンスルホンアミド塩酸塩(105mg)を白色粉末として得た。

[0117] 実施例 2 4 5

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-N-[[トランス-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)シクロヘキシル]メチル]ピリミジン-2-アミン (64mg) を塩化メチレン (1.3mL) に溶解してm-クロロ過安息香酸 (75%、含水) (83mg) を0°Cで加えて室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水 (10mL) を加え、クロロホルム (15mL) で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール=1000 : 0から0 : 100)を用いて精製し、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-N-[[トランス-4-(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)シクロヘキシル]メチル]ピリミジン-2-アミン (27mg) を白色粉末として得た。

[0118] 実施例 2 5 8

N-[[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン (80mg) をメタノール (2.4mL) に溶解してジビニルスルホン (17 μ l) を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)を用いて精製し、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]シクロヘキシルメチル)-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン (40mg) を白色粉末として得た。

[0119] 実施例 2 7 5

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]シクロヘキシル]メチル)-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン (70mg) をメタノール (1.4mL) に溶解し、モレキュラーシーブス4A (100mg)、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ](トリメチル)シラン (163 μ l)、ナトリウムトリシアノボロヒドリド (54mg)、酢酸 (78 μ l)

を加えて、窒素雰囲気下、5時間、加熱還流下攪拌した。飽和重曹水（10mL）を加え、酢酸エチル（15mL）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=90：10から40：60）を用いて精製し、N-（トランス-4-[シクロプロピル(2-メトキシエチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン（9.7mg）を白色粉末として得た。

[0120] 実施例 279

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ジベンズイミダゾール-1-イル]-N-[[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン（80mg）をN-メチルピロリドン（800 μ l）に溶解して、炭酸カリウム（130mg）、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（109mg）を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて200°Cで1時間攪拌した。水（10mL）を加えて酢酸エチル（15mL）で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=30：70から60：40）、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルのみ）を用いて精製し、N-（{トランス-4-[(2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン（24mg）を無色油状物として得た。

[0121] 実施例 289

tert-ブチル {トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル}シクロヘキシル}カーバメート（180mg）を1,4-ジオキサン（1.8mL）に溶かし、4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液を加えて室温で4時間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテル（5mL）を加え、生じた固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄後減圧乾燥し、N-[(トランス-4-アミノシ

クロヘキシル)メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン 2塩酸塩 (131mg) を白色粉末として得た。

[0122] 実施例 295

4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル)アミノ)メチル]シクロヘキサノン(550mg)をジクロロエタン(11mL)に溶解してtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキレート(673mg)を加え10分攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(766mg)を加え室温で3時間攪拌した。水(50mL)を加え、クロロホルム(200mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10から70:30)を用いて精製し、2種類の化合物をそれぞれ白色粉末として得た。

tert-ブチル 4-{cis-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}ピペラジン-1-カルボキシレート:472mg、アミノシリカゲルTLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)におけるRf値0.42。

tert-ブチル 4-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}ピペラジン-1-カルボキシレート:290mg、アミノシリカゲルTLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)におけるRf値0.30。

[0123] 実施例 325

N-[(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン(250mg)をジメチルアセトアミド(2.5mL)に溶解して、2-フルオロプロピル-4-メチルベンゼンスルホネート(165mg)、炭酸カリウム(168mg)を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて100°Cで1時間、次いで120°Cで1.5時間攪拌した。水(10mL)を加えて酢酸エチル(15mL)で抽出した後、飽和食塩水

にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=40：60）を用いて精製し、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-（{トランス-4-[(2-フルオロプロピル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン（183mg）を白色粉末として得た。

[0124] 実施例 3 2 6

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-（{トランス-4-[(2-フルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-アミン（50mg）をジメチルアセトアミド（500 μ l）に溶解して、リン酸カリウム（140mg）、3-ブロモプロパン-1-オール（26 μ l）を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて120 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。水（10mL）を加えて酢酸エチル（15mL）で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=60：40）を用いて精製し、3-[[トランス-4-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル]アミノ]メチル]シクロヘキシル}(2-フルオロエチル)アミノ]プロパン-1-オール（21mg）を白色粉末として得た。

[0125] 実施例 3 2 8

N-[(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン（100mg）をジメチルアセトアミド（1mL）に溶解して、2-フルオロプロピル-4-メチルベンゼンスルホネート（127mg）、炭酸カリウム（101mg）を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて160 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。水（10mL）を加えて酢酸エチル（15mL）で抽出、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=40：60）を用いて精製し

、3-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (39mg) を白色粉末として得た。

[0126] 実施例 3 3 3

N-[(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン (50mg) をジメチルアセトアミド (500 μ l) に溶解して、2-フルオロプロピル-4-メチルベンゼンスルホネート (63mg)、リン酸カリウム (103mg) を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて200°Cで1時間攪拌した。水 (10mL) を加えて酢酸エチル (15mL) で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60)を用いて精製し、N-({トランス-4-[ビス(2-フルオロプロピル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン (8mg) を白色粉末として得た。

[0127] 実施例 3 3 5

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2-フルオロ-1-メチルエチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン (150mg) をジメチルアセトアミド (1.5mL) に溶解して、炭酸カリウム (120mg)、水 (5 μ l) を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて160°Cで2時間、180°Cで3時間攪拌した。水 (10mL) を加えて酢酸エチル (15mL) で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60)、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：80)を用いて精製し、3-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (66mg) を白色粉末として得た。

。

[0128] 実施例 3 4 3

N-[(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン (200mg) をエタノール (4mL) に溶解して、2-(フルオロメチル)オキシラン (34 μ l)、ジイソプロピルエチルアミン (99 μ l) を加えて80°Cで6時間攪拌した。水 (10mL) を加えて酢酸エチル (15mL) で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60)を用いて精製し、1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}アミノ)-3-フルオロプロパン-2-オール (128 mg) を白色粉末として得た。

[0129] 実施例 3 4 5

1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}アミノ)-3-フルオロプロパン-2-オール (100mg) をジメチルアセトアミド (2mL) に溶解して、ジエチルカーボネート (34 μ l)、ナトリウムメトキシド (30 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。水 (10mL) を加えて酢酸エチル (15mL) で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60)を用いて精製し、3-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}-5-(フルオロメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (50mg) を白色粉末として得た。

[0130] 実施例 3 5 3

1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキ

シル}アミノ)-3-ブタン-2-オール(40mg)をテトラヒドロフラン(800 μ l)に溶解して、カルボニルジイミダゾール(73mg)、トリエチルアミン(32 μ l)を加えて室温で3時間攪拌した。水(10mL)を加えて酢酸エチル(15mL)で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60)を用いて精製し、3-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}-5-(エチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(32mg)を白色粉末として得た。

[0131] 実施例 3 8 6

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[2-(2-フルオロ-1-メチルエチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン(100mg)をジクロロメタン(1.5mL)に溶解し、1,4-ジオキサン-2,5-ジオール(28mg)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(61mg)を加えて室温で3時間攪拌した。水(10mL)を加え、クロロホルム(15mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=60：40)を用いて精製し、2-[{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}(1-フルオロプロパン-2-イル)アミノ]エタノール(80mg)を白色粉末として得た。

[0132] 実施例 4 1 7

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン(100mg)をエタノール(2mL)に溶解し、1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルメタノール(17mg)を加えて室温で5時間攪拌した後、反応混合物にテトラヒドロホウ素ナトリウム(170mg)を加え、室温で1時間攪拌した。飽和重曹水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出し、飽和食塩水

(100mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル=50：50から0：100）、クロロホルム：メタノール（100：0から98：2）を用いて精製し、フリー体（35mg）を得た。

フリー体をジオキサン（2mL）に溶かし、4M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液（55 μ L）を加え、ジイソプロピルエーテル（5mL）を加え、析出した固体をろ取後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、トランス-N'-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン 2塩酸塩（31mg）を白色粉末として得た。

[0133] 実施例 4 3 3

1-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}アゼチジン-3-オール（55mg）をジクロロエタン（550 μ l）に溶解して、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド（21 μ l）を加えて0°Cで2時間、室温で3時間攪拌した。水（10mL）を加えて酢酸エチル（15mL）で抽出した後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル=60：40）を用いて精製し、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[[トランス-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル]メチル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン（8.7mg）を白色粉末として得た。

[0134] 実施例 4 3 6

N-[(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メチル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン（100mg）をクロロホルム（2mL）に溶解して、1-クロロ-2-イソシアネートエタン（21 μ l）と炭酸カリウム（76mg）を加えて室温で1時間攪拌した。ウレア形成の進行を確認後、加熱還流下6時間攪拌した。水（10mL）を加えて酢酸エ

チル (15mL) で抽出、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) を用いて精製し、1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}イミダゾリジン-2-オン (35mg) を白色粉末として得た。

[0135] 実施例 439

1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (100mg) をエタノール (2mL) に溶解し、トリエチルアミン (31 μ l)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメタノール (82mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にリチウムボロヒドリド (4.8mg) を加えさらに室温で1時間攪拌した。水 (10mL) を加え、酢酸エチル (15mL) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30) を用いて精製し、4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[[トランス-4-(5,5-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン (68mg) を白色粉末として得た。

[0136] 実施例 540

1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (100mg) をジメチルアセトアミド (2mL) に溶解してクロロアセチルクロライド (36 μ l)、カリウム tert-ブトキシド (102mg) を加えて室温で20時間攪拌した。飽和食塩水 (10mL) を加えて酢酸エチル (15mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン：酢酸エチル=60：40)を用いて精製し、4-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}-6,6-ジメチルモルホリン-3-オン(35mg)を白色粉末として得た。

[0137] 実施例 5 4 2

1-({トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル]アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール(100mg)をジメチルアセトアミド(2mL)に溶解してメチルブromoアセテート(22 μ l)、トリエチルアミン(35 μ l)を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて180°Cで3時間攪拌した。続いて、4-メチルベンゼンスルホン酸(78mg)を加えてマイクロウェーブ反応装置を用いて100°Cで30分間攪拌した。飽和重曹水(10mL)にて水層を塩基性とした後、酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=60：40)を用いて精製し、4-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}-6,6-ジメチルモルホリン-2-オン(20mg)を淡黄色粉末として得た。

[0138] 実施例 5 5 4

メチル-N-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル}グリシナート(80mg)をテトラヒドロフラン(1.6mL)に溶解し、氷冷下、触媒量の亜鉛(II)クロライド(2mg)とエチルマグネシウムブロマイド(1.06M テトラヒドロフラン溶液、428 μ l)を加えて0°Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水(10mL)を加えて酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60)を用いて精製し、3-[(トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダ

ゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル]アミノ)メチル]ペンタン-3-オール(17mg)を白色粉末として得た。

[0139] 実施例 5 5 5

1-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル]ピペリジン-3-イルアセテート(50mg)をメタノール(500 μ l)に溶解し、炭酸カリウム(36mg)と水(5 μ l)を加えて加熱還流下2時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水(10mL)を加えて酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:60)を用いて精製し、1-{トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル]ピペリジン-3-オール(26mg)を白色粉末として得た。

[0140] 実施例 5 7 0

トランス-N-{6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン(100mg)を塩化メチレンに(1mL)溶解させ、氷冷下トリエチルアミン(47 μ l)と2,4-ジブロモブタノイルクロリド(45 μ l)を加え、0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応混合物に水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30から50:50)にて精製し、対応するアシル体(80mg 19%)を得た。得られたアシル体をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、カリウム tert-ブトキシド(15mg)を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50から0:100)にて精製し、3-ブromo-1-[トランス-4-[(6-[2-(ジ

フルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(モルホリン-4-イル)ピロリジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]ピロリジン-2-オン(60mg)を淡黄色粉末として得た。

[0141] 実施例 A 1

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン(11.1mg)、プロピオン酸(1.9mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.4mg)、及びトリエチルアミン(3.5 μ L)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液に室温にてPS-カルボジイミド(PS-Carbodiimide: バイオタージ社)(100mg)を加え終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド(PS-Benzaldehyde: バイオタージ社)(50mg)及びMP-カルボナート(MP-Carbonate: バイオタージ社)(50mg)を加え4時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を減圧濃縮し、N-[トランス-4-([4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ)シクロヘキシル]プロパンアミド(9.4mg)を得た。

ここでRTを求めるために行ったHPLCの条件を以下に示す。

カラム: Wakosil-II 5C18AR (和光純薬) (粒径: 5 μ m、内径: 2.0mm、長さ: 30mm)

移動相: A液 5mMトリフルオロ酢酸水溶液、B液 メタノール

流速: 1.2mL/min; 検出波長: 254nm; カラム温度: 35.0°C; 注入量: 5 μ L

[0142] [表4]

time (min)	A sol (%)	B sol (%)	溶出
0-4	95→0	5→100	グラジエント
4-4.5	0	100	イソクラティック

[0143] 実施例 B 1

エタンスルホニルクロリド(3.9mg)に対し、トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン(11.1mg)及びトリエチルア

ミン (8.4 μ L) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Benzaldehyde : バイオタージ社) (50mg)、PS-トリスアミン (PS-Trisamine : バイオタージ社) (50mg)、及びジクロロメタン (1.0mL) を加え4時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をHPLCにて分取精製を行い、N-[トランス-4-(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ)シクロヘキシル]エタンスルホンアミド (8.0mg) を得た。

ここでRTを求めるために行ったHPLCの条件を以下に示す。

カラム : ACQUITY UPLC HSS T3 (粒径 : 1.8 μ m、内径 : 2.1mm、長さ : 50mm)

移動相 : A液 0.1%ギ酸水溶液、B液 0.1%ギ酸 - メタノール溶液

流速 : 0.70mL/min ; 検出波長 : 254nm ; カラム温度 : 40.0°C ; 注入量 : 2 μ L

[0144] [表5]

time (min)	A sol (%)	B sol (%)	溶出
0-3	95→10	5→90	グラジエント
3-4	10	90	イソクラティック

[0145] 実施例 C 1

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (11.1mg) 及びアセトアルデヒド (1.1mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.3mL) /酢酸 (0.03mL) 溶液に、室温にてMP-トリアセトキシボロヒドリド (MP-Triacetoxyborohydride : バイオタージ社) (75mg) を加え終夜攪拌した。

反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Benzaldehyde : バイオタージ社) (50mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.3mL) を加え4時間攪拌し、BondElut (登録商標) SCX (溶出液 : 濃アンモニア水/メタノール=1/9) を用いた固相抽出により精製した。濾液を減圧濃縮したのち、残渣をHPLCにて分取精製を行い、トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N'-エチルシクロ

ヘキサン-1, 4-ジアミン (0.6mg) を得た。

RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0146] 実施例 D 1

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-
-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1, 4-ジアミン (11.1
mg)、プロピオン酸 (1.9mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.4mg)
、及びトリエチルアミン (3.5 μ L) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶
液に、室温にてPS-カルボジイミド (PS-Carbodiimide : バイオタージ社) (100
mg) を加え終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Be
nzaldehyde : バイオタージ社) (50mg) 及びMP-カルボナート (MP-Carbonate
: バイオタージ社) (50mg) を加え4時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を
減圧濃縮し、N-[トランス-4-({4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾ
ール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシ
ル]プロパンアミド (6.7mg) を得た。

RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0147] 実施例 E 1

メタンスルホニルクロリド (3.4mg) に対し、トランス-N-[4-[2-(ジフルオ
ロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン
-2-イル]シクロヘキサン-1, 4-ジアミン (11.1mg) 及びトリエチルアミン (8.
4 μ L) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応
混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Benzaldehyde : バイオタージ社)
(50mg)、PS-トリスアミン (PS-Trisamine : バイオタージ社) (50mg)、及
びジクロロメタン (1.0mL) を加え4時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を
減圧濃縮したのち、残渣をHPLCにて分取精製を行い、N-[トランス-4-({4-[2-
(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-モルホリン-4-イル
ピリミジン-2-イル}アミノ)シクロヘキシル]メタンスルホンアミド (6.5mg)
を得た。

RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0148] 実施例 F 1

トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-
-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (11.1
mg) 及びアセトアルデヒド (1.1mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.3mL) /
酢酸 (0.03mL) 溶液に、室温にてMP-トリアセトキシボロヒドリド (MP-Triac
etoxyborohydride : バイオタージ社) (75mg) を加え終夜攪拌した。反応混合
物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Benzaldehyde : バイオタージ社) (50m
g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.3mL) を加え4時間攪拌し、BondElut (
登録商標) SCX (溶出液 : 濃アンモニア水/メタノール=1/9) を用いた固相抽
出により精製した。濾液を減圧濃縮したのち、残渣をHPLCにて分取精製を行
い、トランス-N-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]
-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル]-N'-エチルシクロヘキサン-1,4-ジ
アミン (0.5mg) を得た。

RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0149] 実施例 G 1

トランス-N-[6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-
-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1,4-ジアミン (11.1
mg)、プロピオン酸 (1.9mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.4mg)
、及びトリエチルアミン (6.9 μ L) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶
液に、室温にてPS-カルボジイミド (PS-Carbodiimide : バイオタージ社) (100
mg) を加え終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Be
nzaldehyde : バイオタージ社) (50mg) 及びMP-カルボナート (MP-Carbonate
 : バイオタージ社) (50mg) を加え4時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を
減圧濃縮したのち、残渣をHPLCにて分取精製を行い、N-[トランス-4-({6-[2-
(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イル
ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]プロパンアミド (7.4mg) を得た
。

RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0150] 実施例 H 1

3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (5.9mg) に対し、トランス-N-[6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1, 4-ジアミン (11.1mg) 及びトリエチルアミン (8.4 μ L) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Benzaldehyde : バイオタージ社) (50mg) 、PS-トリスアミン (PS-Trisamine : バイオタージ社) (50mg) 、及びジクロロメタン (1.0mL) を加え4時間攪拌し、不溶物を濾過した。濾液を減圧濃縮したのち、残渣をHPLCにて分取精製を行い、N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (8.9mg) を得た。
RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0151] 実施例 J 1

トランス-N-[6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1, 4-ジアミン (11.1mg) 及びアセトアルデヒド (1.1mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.3mL) / 酢酸 (0.03mL) 溶液に、室温にてMP-トリアセトキシボロヒドリド (MP-Triacetoxymethylborohydride : バイオタージ社) (75mg) を加え終夜攪拌した。反応混合物に室温にてPS-ベンズアルデヒド (PS-Benzaldehyde : バイオタージ社) (50mg) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (0.3mL) を加え4時間攪拌し、BondElut (登録商標) SCX (溶出液 : 濃アンモニア水/メタノール=1/9) を用いた固相抽出により精製した。濾液を減圧濃縮したのち、残渣をHPLCにて分取精製を行い、トランス-N-[6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル]-N'-エチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (0.3mg) を得た。
RTを求めるために行ったHPLCの条件は実施例 B 1 と同じである。

[0152] 各実施例化合物の構造を表 1 7 ~ 8 8 に、製造法及び物理化学的データを

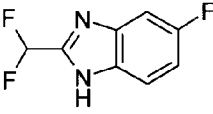
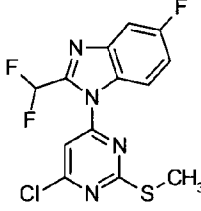
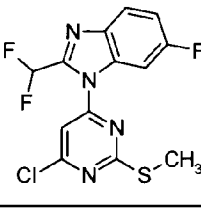
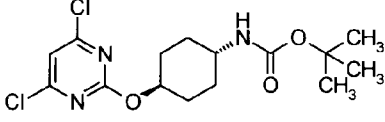
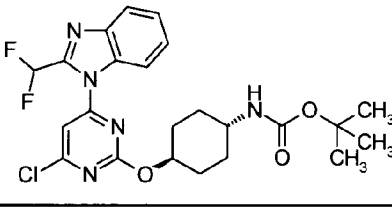
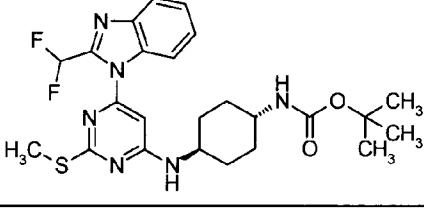
表 89～129 に示す。また実施例 A 1～J 1 の方法と同様にして製造した各実施例化合物の構造を表 130～165 に、物理化学的データを表 166～172 に示す。

[0153] 物理化学データのSynのカラム中に、番号が2つ以上入っている場合は、番号の記載順に製造したことを意味する。

[0154] [表6]

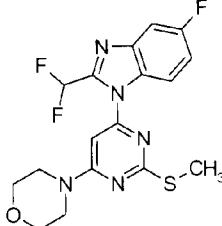
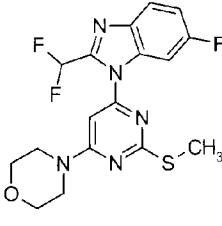
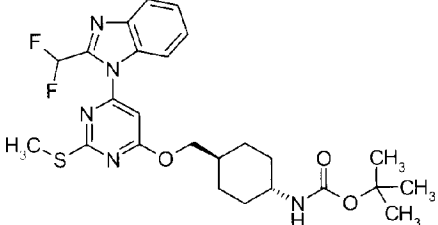
PEX	PSyn	Str	DATA
1	1		ESI+: 327
2	2		ESI+: 378
3	3		ESI+: 394
4	4		ESI+: 410
5	5		ESI+: 528 [M+Na]

[0155] [表7]

PEX	PSyn	Str	DATA
6	6		ESI+: 187
7-1	7		ESI+: 345
7-2	7		ESI+: 345
8	8		ESI+: 384 [M+Na]
9	1		ESI+: 516 [M+Na]
10	2		ESI+: 527 [M+Na]

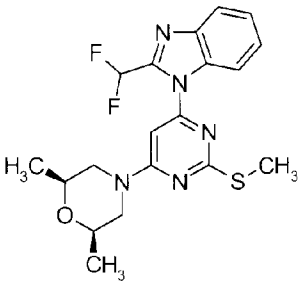
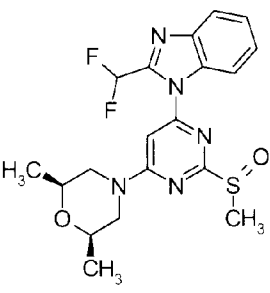
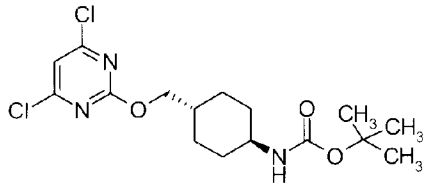
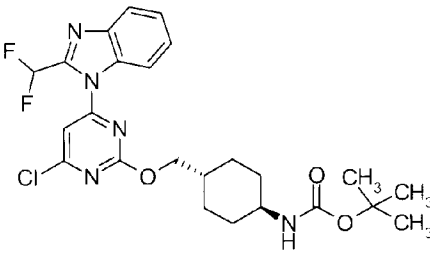
[0156]

[表8]

PEX	PSyn	Str	DATA
11	2		ESI+: 396
12	2		ESI+: 396
13	5		ESI+: 542 [M+Na]

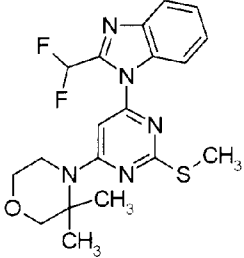
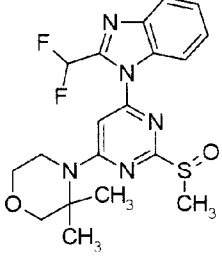
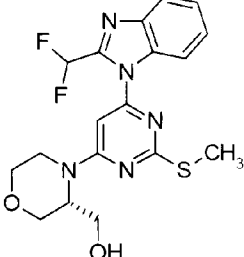
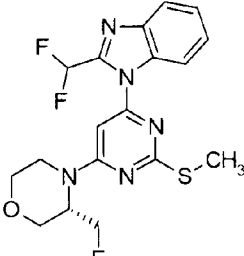
[0157]

[表9]

PEX	PSyn	Str	DATA
14	2		ESI+: 406
15	3		ESI+: 422
16	16		ESI+: 398 [M+Na]
17	1		ESI+: 530 [M+Na]

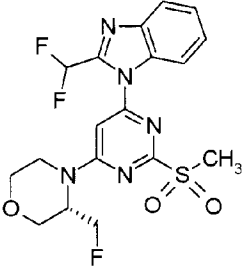
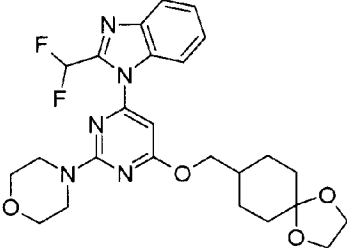
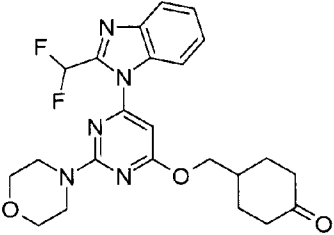
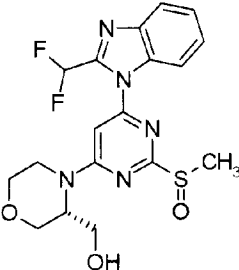
[0158]

[表10]

PEX	PSyn	Str	
18	2		ESI+: 406
19	3		ESI+: 422
20	2		ESI+: 408
21	2		ESI+: 410

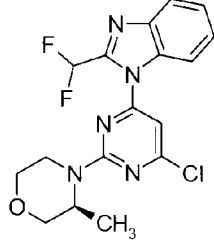
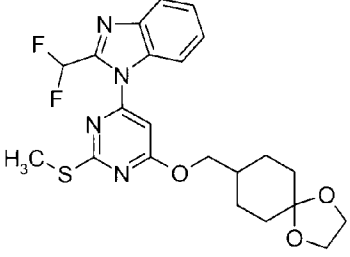
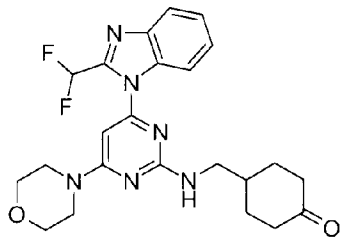
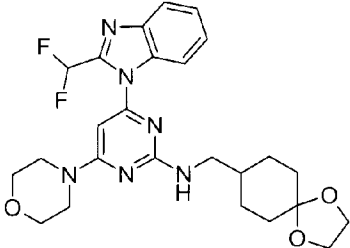
[0159]

[表11]

PEx	PSyn	Str	DATA
22	4		ESI+: 442
23	23		ESI+: 502
24	24		ESI+: 458
25	3		ESI+: 424

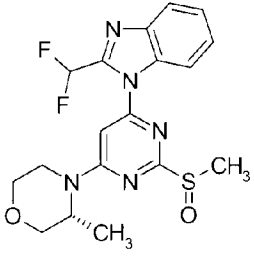
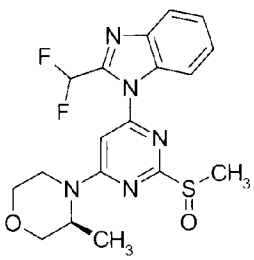
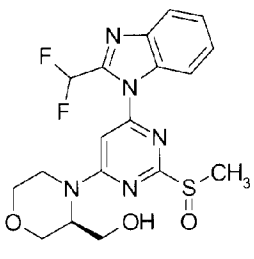
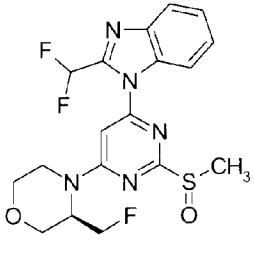
[0160]

[表12]

PEX	PSyn	Str	DATA
26	1		ESI+: 380
27	5		ESI+: 463
28	24		ESI+: 479 [M+Na]
29	1		ESI+: 523 [M+Na]

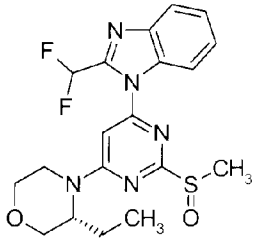
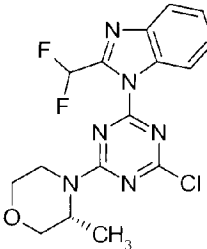
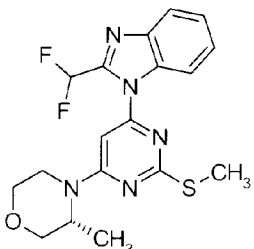
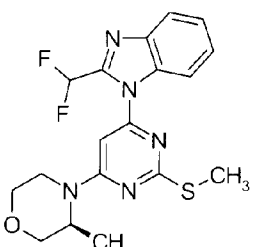
[0161]

[表13]

PEX	PSyn	Str	DATA
30	3		ESI+: 408
31	3		ESI+: 408
32	3		ESI+: 424
33	3		ESI+: 426

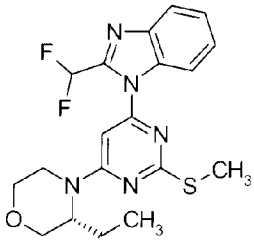
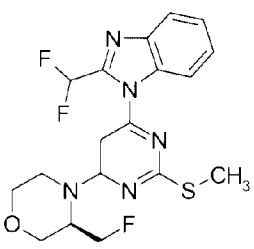
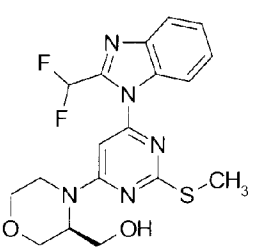
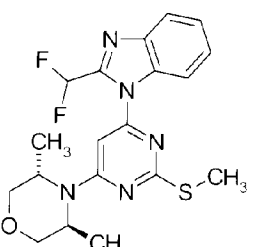
[0162]

[表14]

PEX	PSyn	Str	DATA
34	3		ESI+: 422
35	1		ESI+: 381
36	2		ESI+: 392
37	2		ESI+: 392

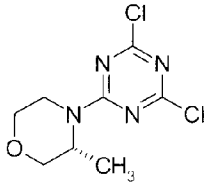
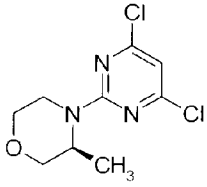
[0163]

[表15]

PEX	PSyn	Str	DATA
38	2		ESI+: 406
39	2		ESI+: 410
40	2		ESI+: 408
41	2		ESI+: 406

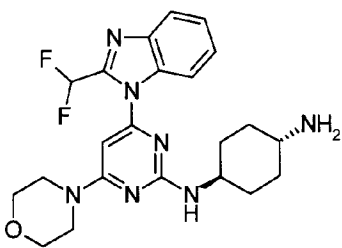
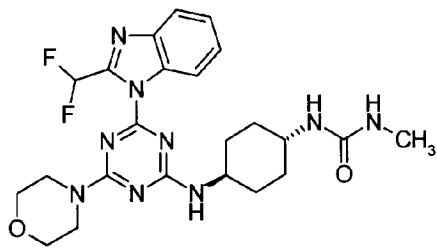
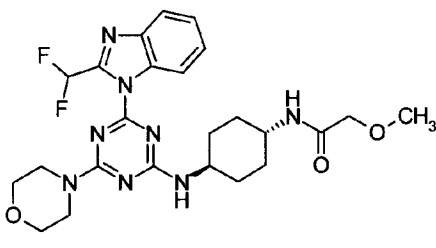
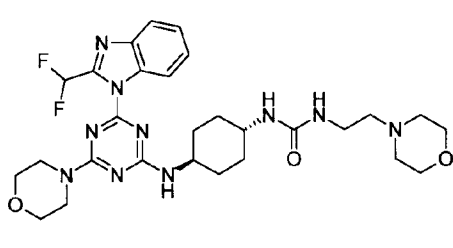
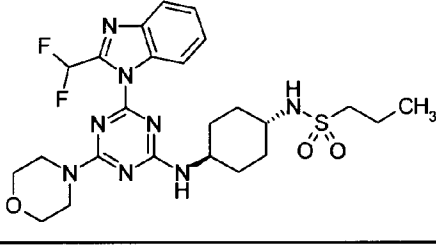
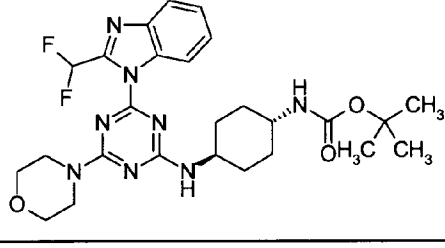
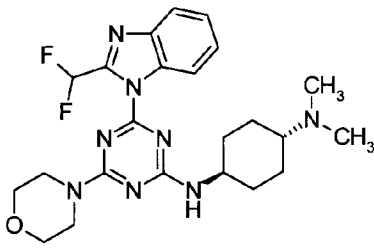
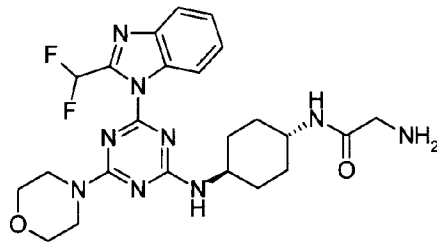
[0164]

[表16]

PEX	PSyn	Str	DATA
42	2		ESI+: 249
43	2		ESI+: 248

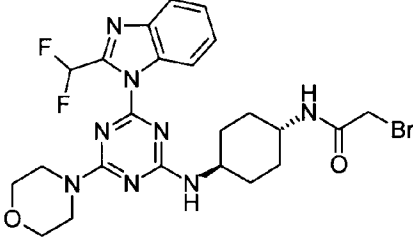
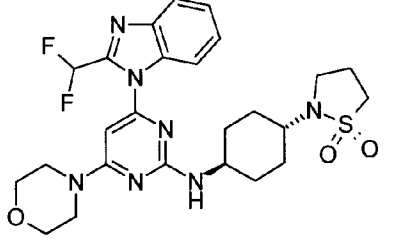
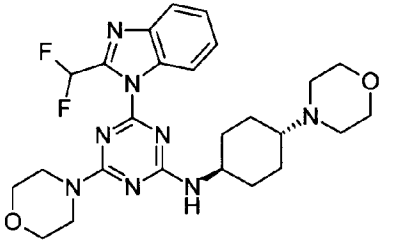
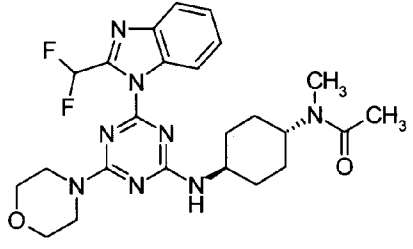
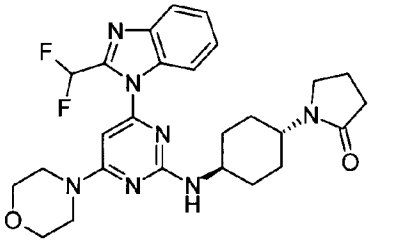
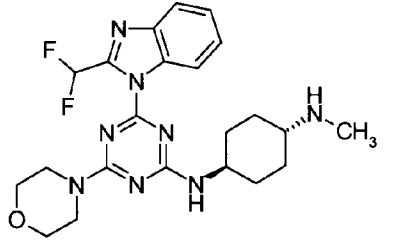
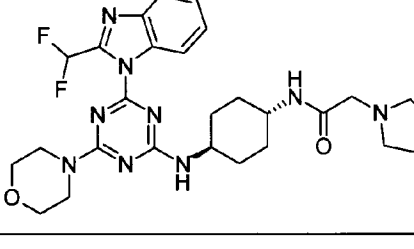
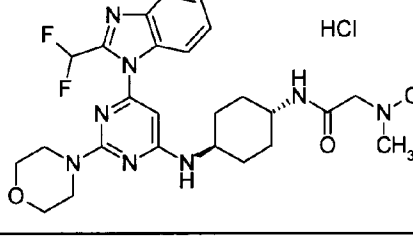
[0165]

[表17]

Ex	Str	Ex	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

[0166]

[表18]

Ex	Str	Ex	Str
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

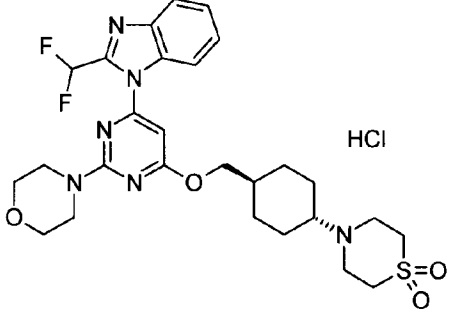
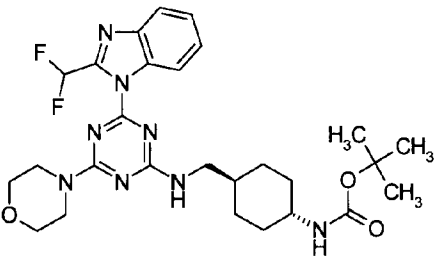
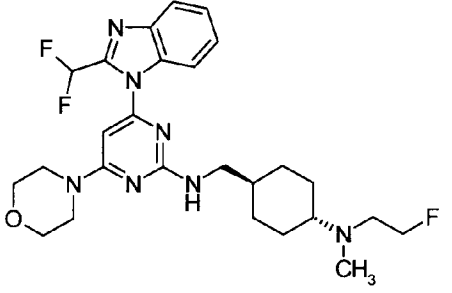
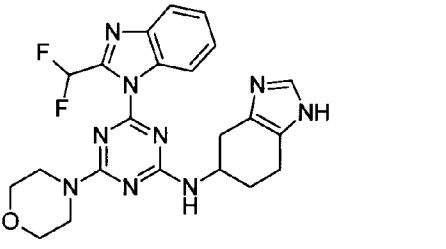
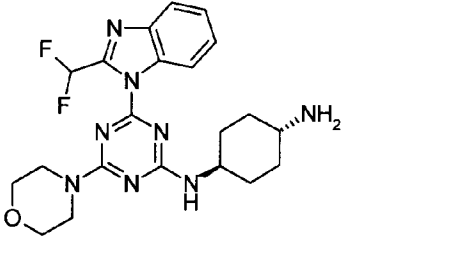
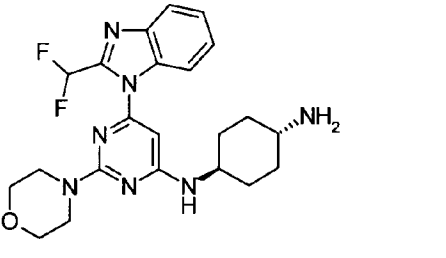
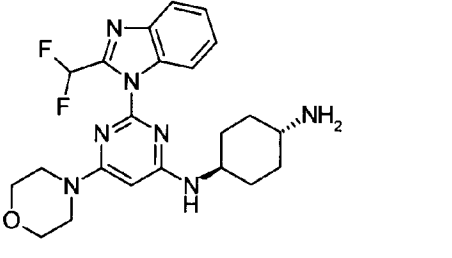
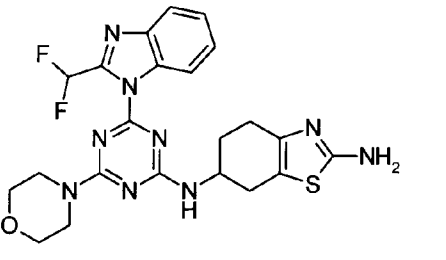
[0167]

[表19]

Ex	Str	Ex	Str
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

[0168]

[表20]

Ex	Str	Ex	Str
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

[0169]

[表21]

Ex	Str	Ex	Str
33		38	
34		39	
35		40	
36		41	
37		42	

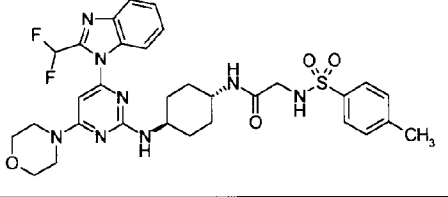
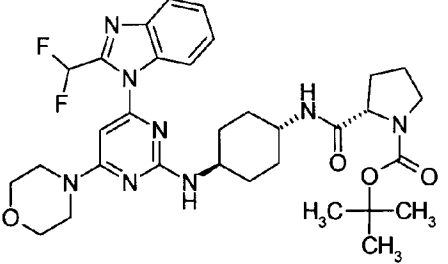
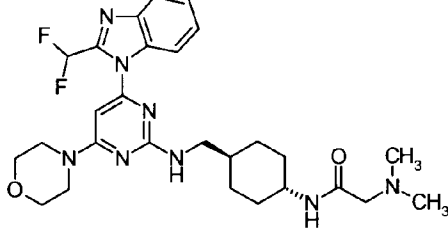
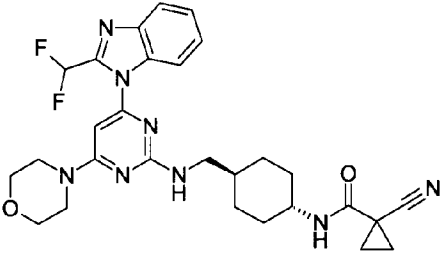
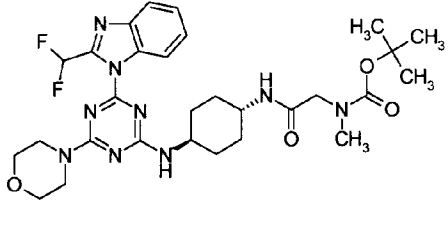
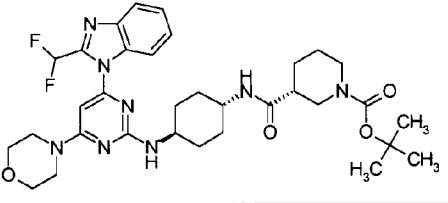
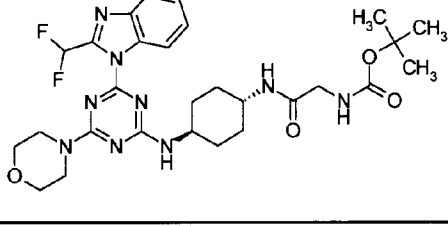
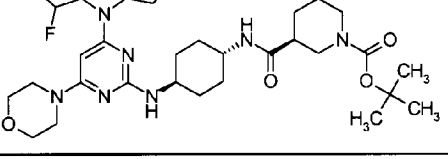
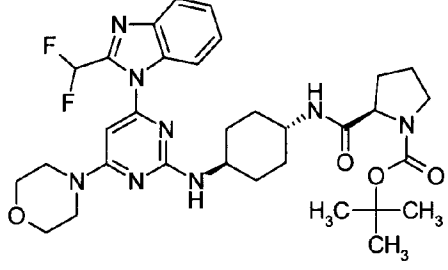
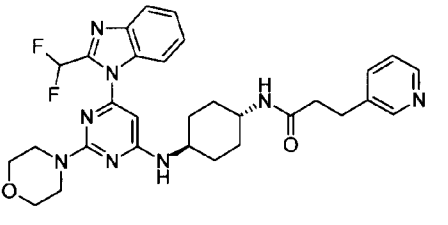
[0170]

[表22]

Ex	Str	Ex	Str
43		48	
44		49	
45		50	
46		51	
47		52	

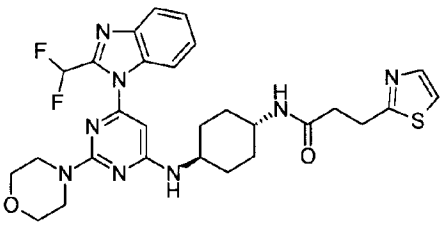
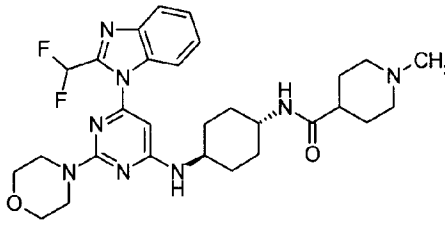
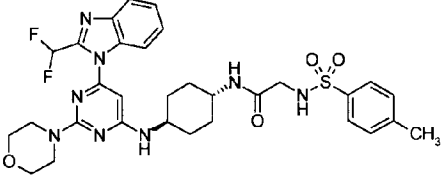
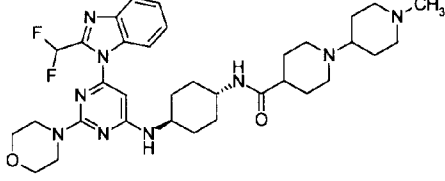
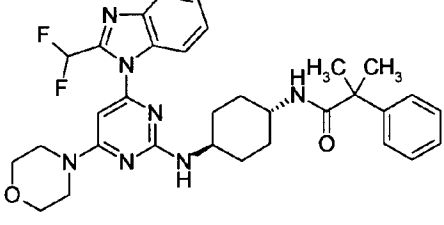
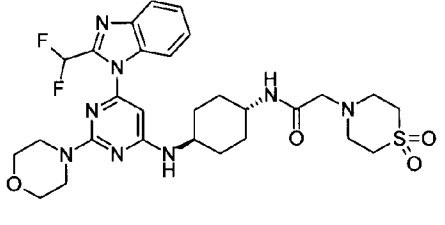
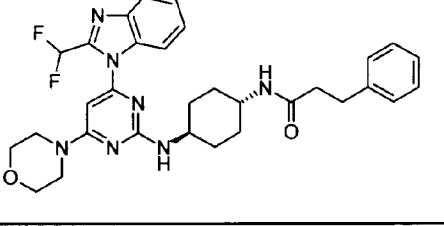
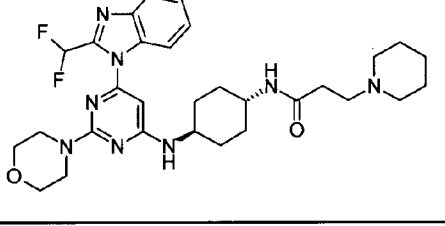
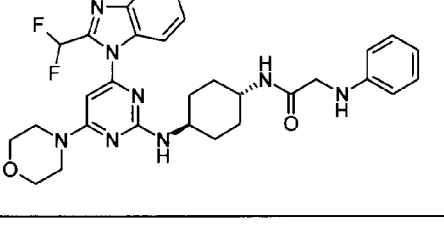
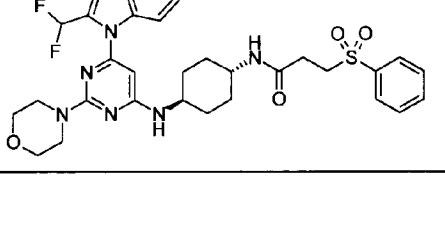
[0171]

[表23]

Ex	Str	Ex	Str
53		58	
54		59	
55		60	
56		61	
57		62	

[0172]

[表24]

Ex	Str	Ex	Str
63		68	
64		69	
65		70	
66		71	
67		72	

[0173]

[表25]

Ex	Str	Ex	Str
73		78	
74		79	
75		80	
76		81	
77		82	

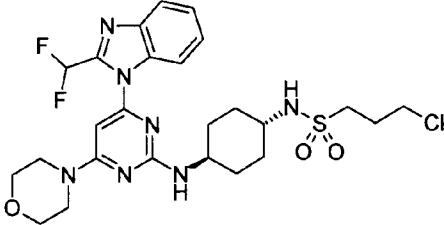
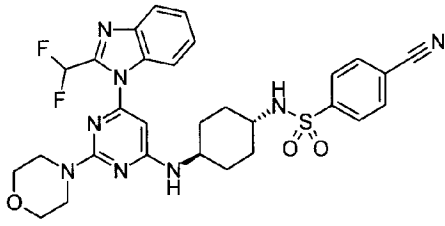
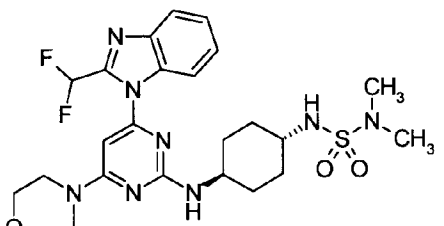
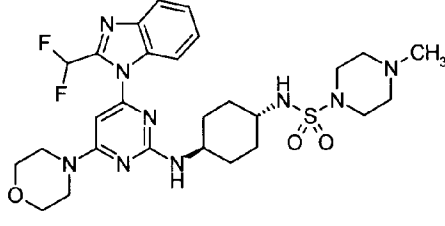
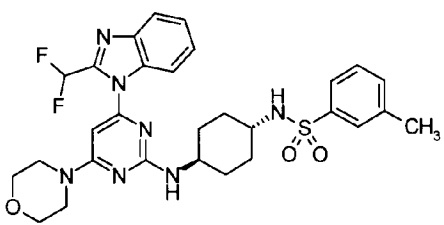
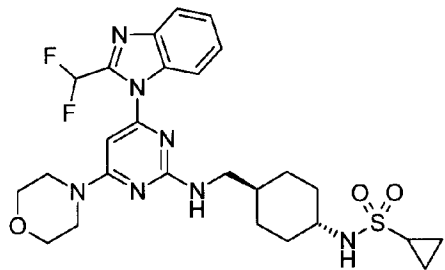
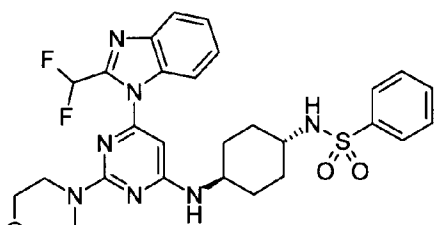
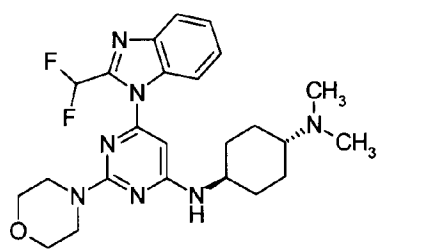
[0174]

[表26]

Ex	Str	Ex	Str
83		87	
84		88	
85		89	
86		90	
		91	

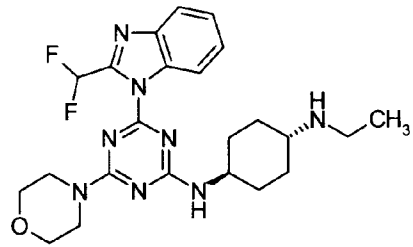
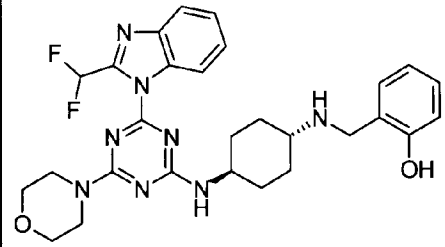
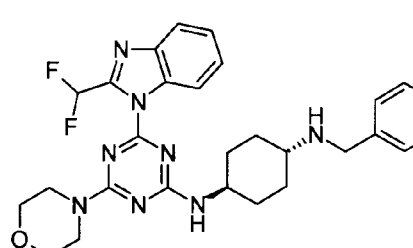
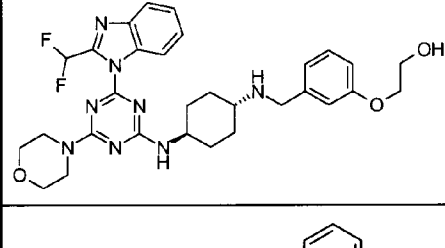
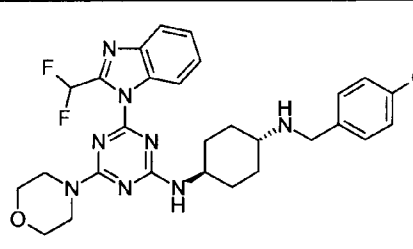
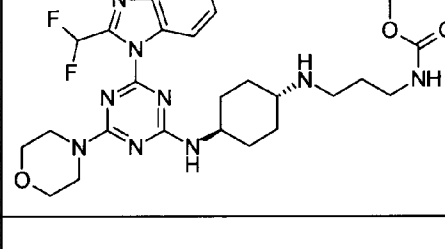
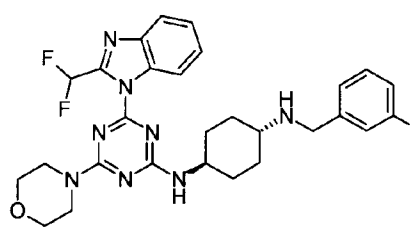
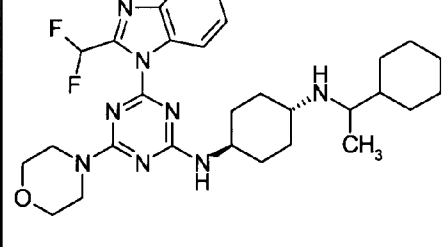
[0175]

[表27]

Ex	Str	Ex	Str
92		96	
93		97	
94		98	
95		99	

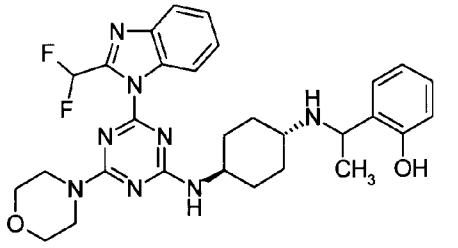
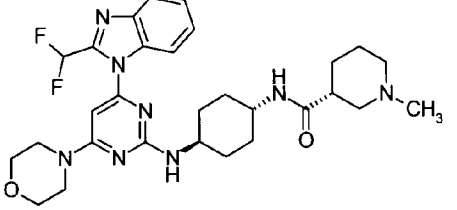
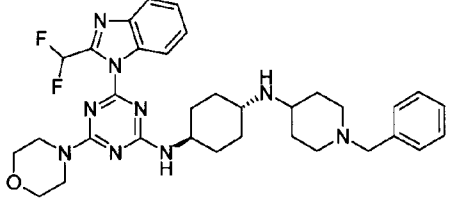
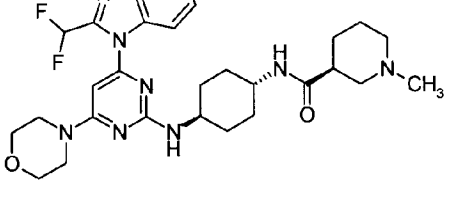
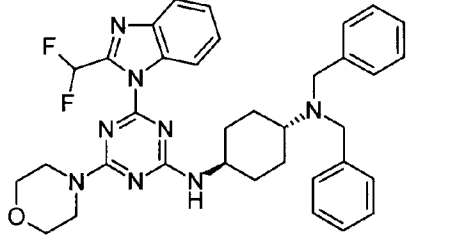
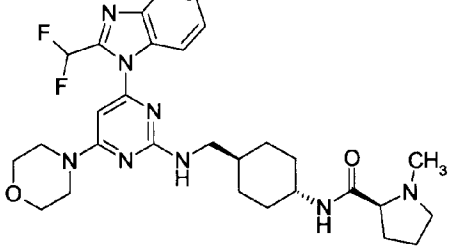
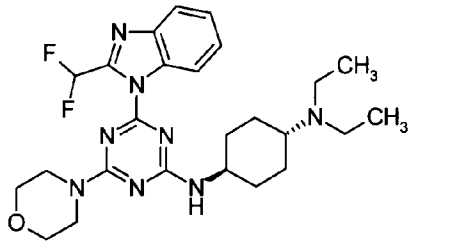
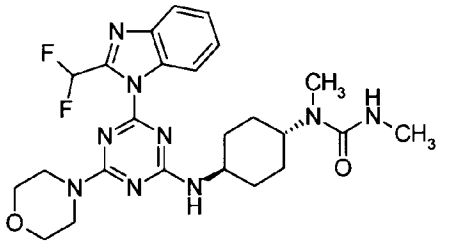
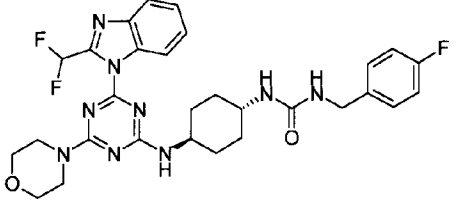
[0176]

[表28]

Ex	Str	Ex	Str
100		104	
101		105	
102		106	
103		107	

[0177]

[表29]

Ex	Str	Ex	Str
108		112	
109		113	
110		114	
111		115	
		116	

[0178]

[表30]

Ex	Str	Ex	Str
117		122	
118		123	
119		124	
120		125	
121		126	

[0179]

[表31]

Ex	Str	Ex	Str
127		132	
128		133	
129		134	
130		135	
131		136	

[0180]

[表32]

Ex	Str	Ex	Str
137		142	
138		143	
139		144	
140		145	
141		146	

[0181]

[表33]

Ex	Str	Ex	Str
147		152	
148		153	
149		154	
150		155	
151			

[0182]

[表34]

Ex	Str	Ex	Str
156		161	
157		162	
158		163	
159		164	
160		165	

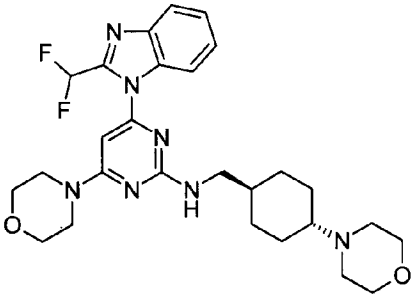
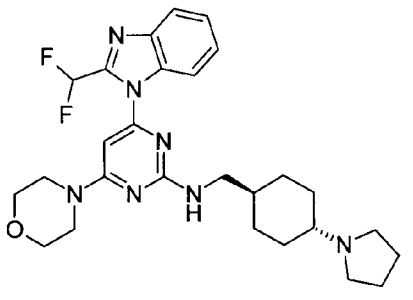
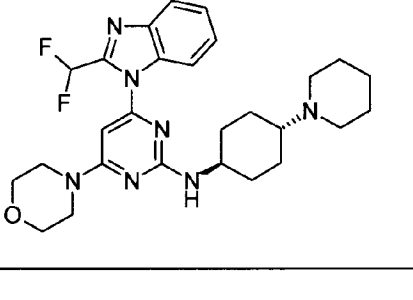
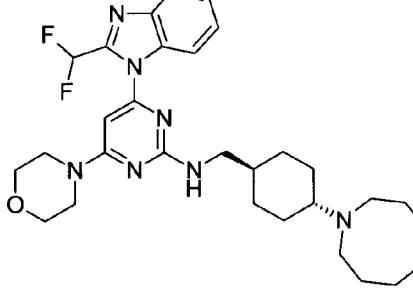
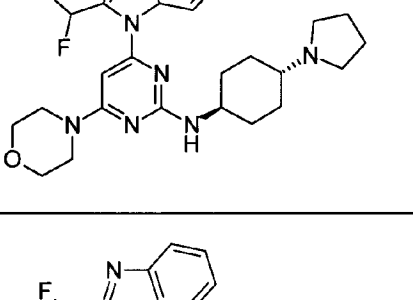
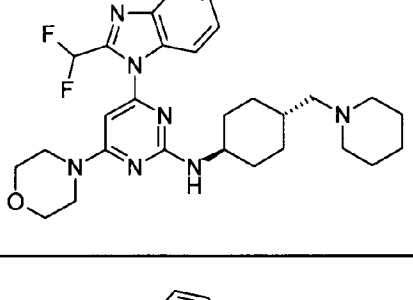
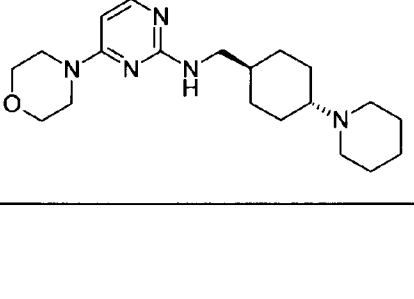
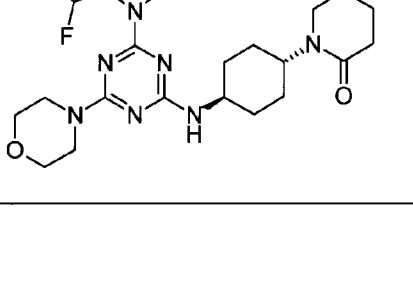
[0183]

[表35]

Ex	Str	Ex	Str
166		170	
167		171	
168		172	
169		173	

[0184]

[表36]

Ex	Str	Ex	Str
174		178	
175		179	
176		180	
177		181	

[0185]

[表37]

Ex	Str	Ex	Str
182		186	
183		187	
184		188	
185		189	
		190	

[0186]

[表38]

Ex	Str	Ex	Str
191		196	
192		197	
193		198	
194		199	
195			

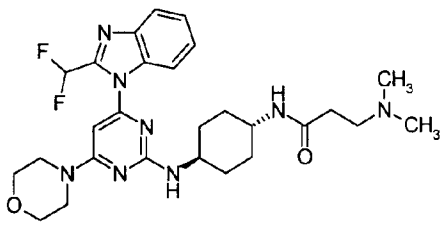
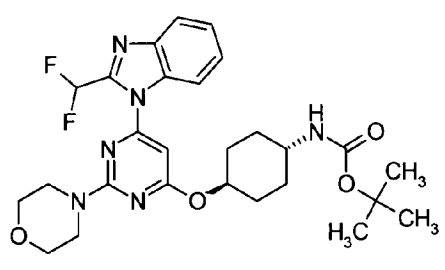
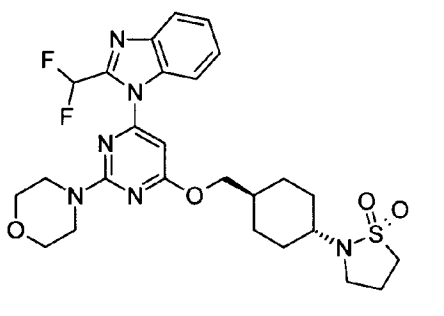
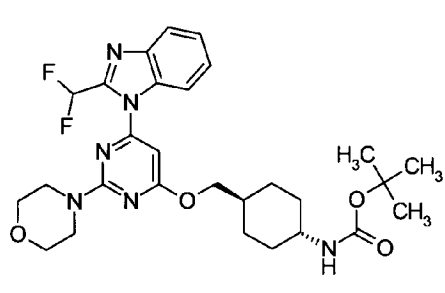
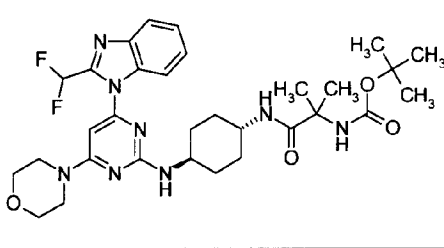
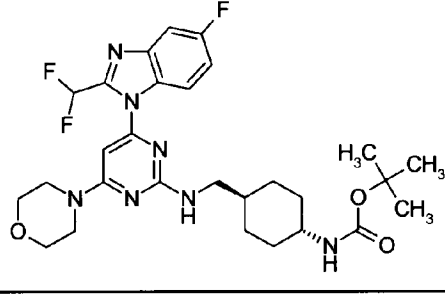
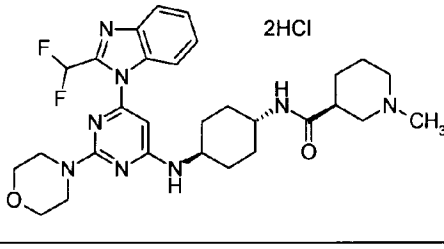
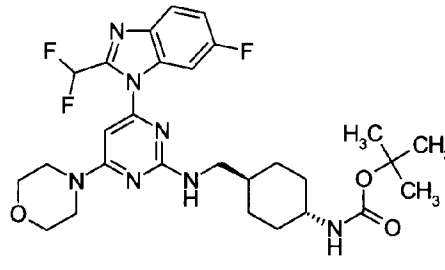
[0187]

[表39]

Ex	Str	Ex	Str
200		204	
201		205	
202		206	
203		207	

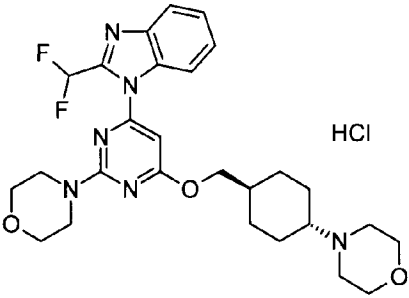
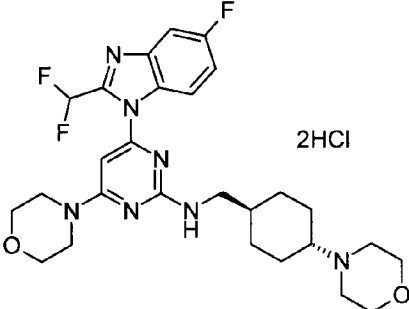
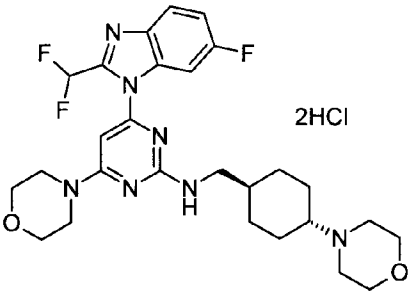
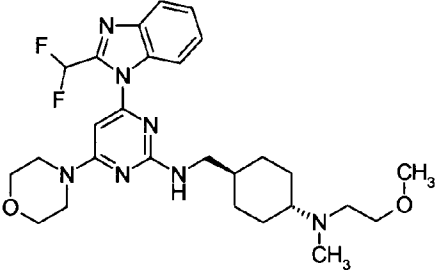
[0188]

[表40]

Ex	Str	Ex	Str
208		212	
209		213	
210		214	
211		215	

[0189]

[表41]

Ex	Str
216	 <p>HCl</p>
217	 <p>2HCl</p>
218	 <p>2HCl</p>
219	 <p>2HCl</p>

[0190]

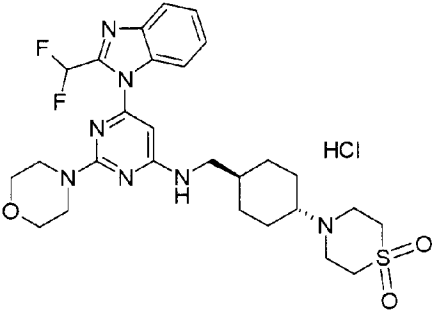
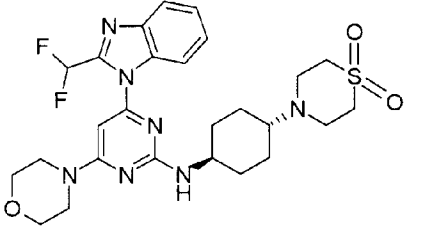
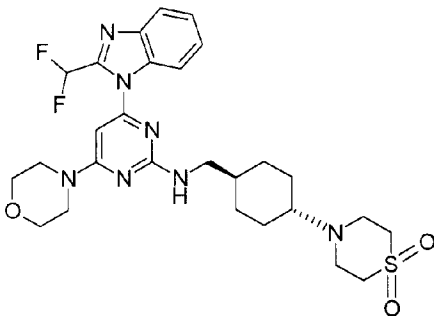
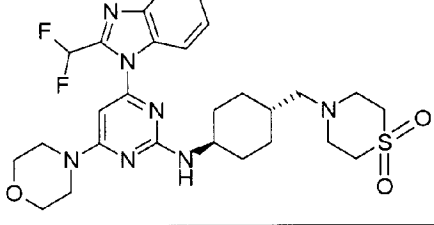
[表42]

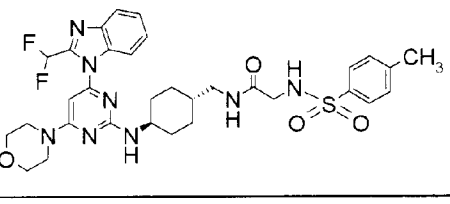
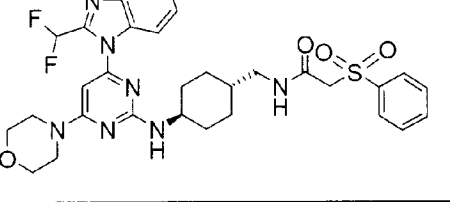
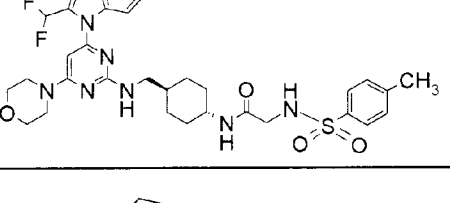
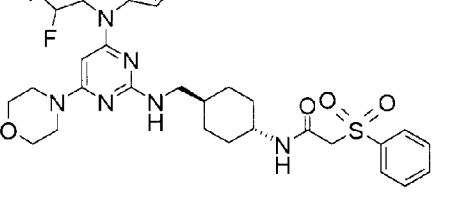
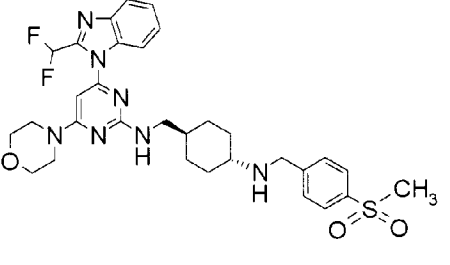
Ex	Str
220	
221	
222	
223	
224	

Ex	Str
225	
226	
227	
228	

[0191]

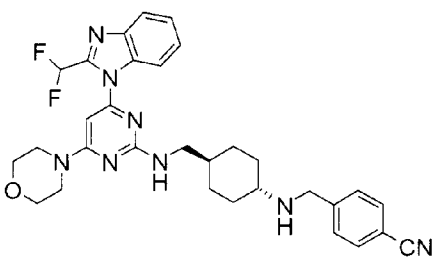
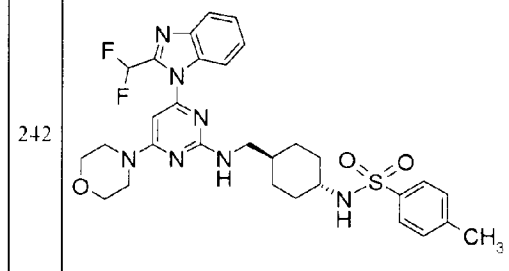
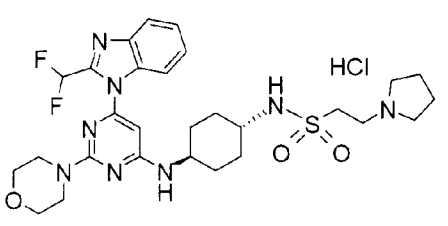
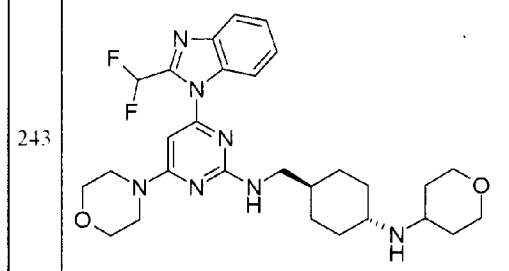
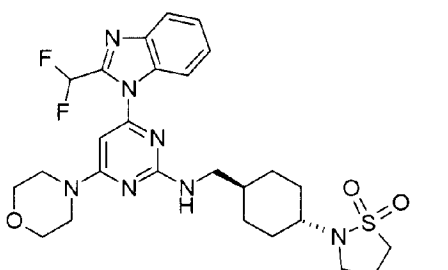
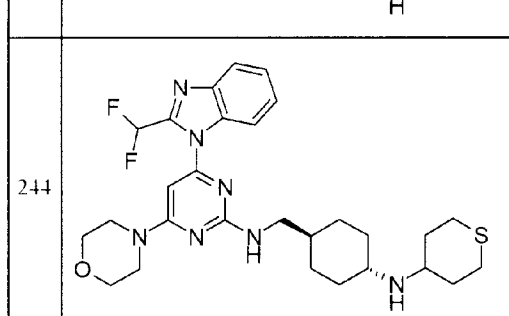
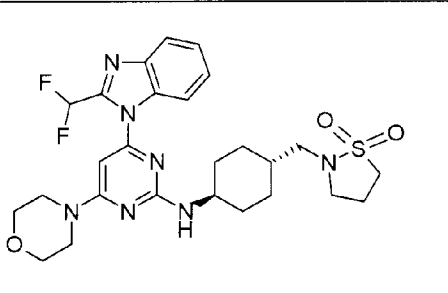
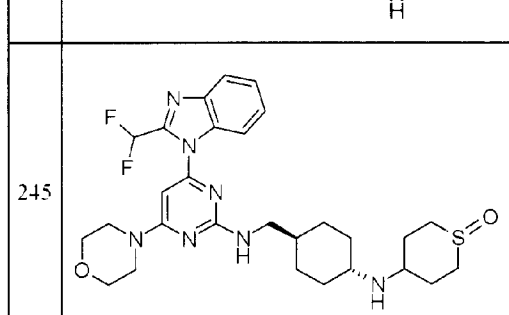
[表43]

Ex	Str
229	
230	
231	
232	

Ex	Str
233	
234	
235	
236	
237	

[0192]

[表44]

Ex	Str	Ex	Str
238		242	
239		243	
240		244	
241		245	

[0193]

[表45]

Ex	Str
246	<p>2HCl</p>
247	
248	
249	

Ex	Str
250	<p>2HCl</p>
251	<p>CH₃O</p>
252	<p>2HCl</p>
253	<p>CH₃O</p>

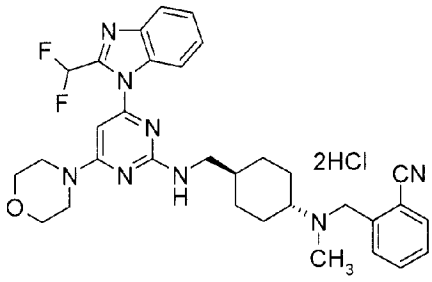
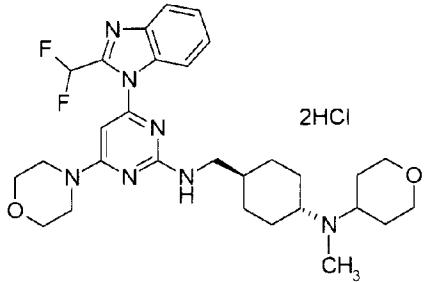
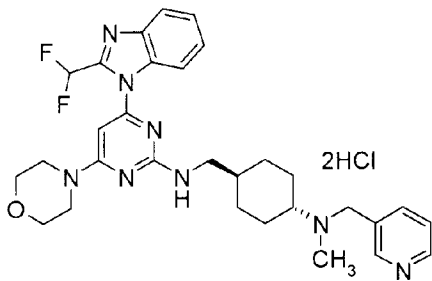
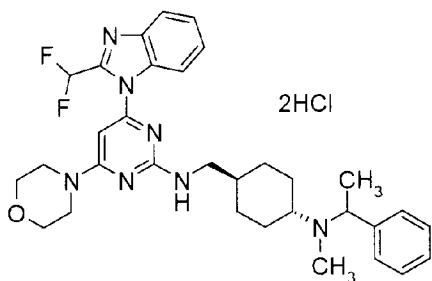
[0194]

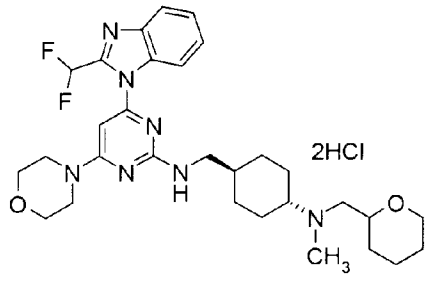
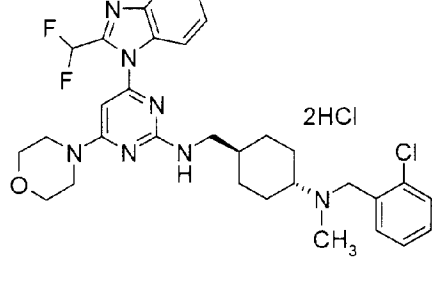
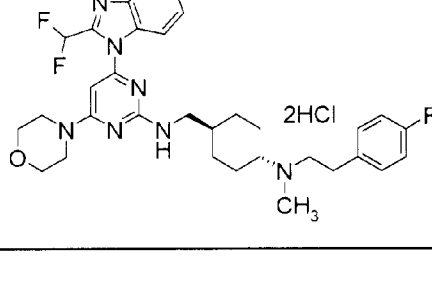
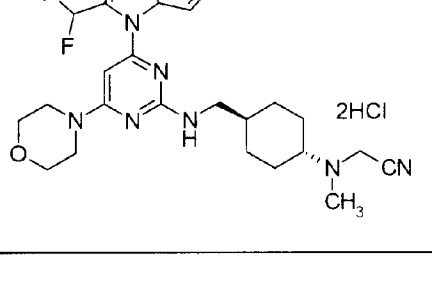
[表46]

Ex	Str	Ex	Str
254		258	
255		259	
256		260	
257		261	

[0195]

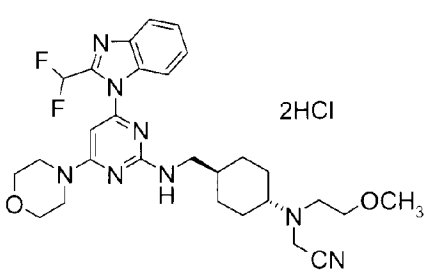
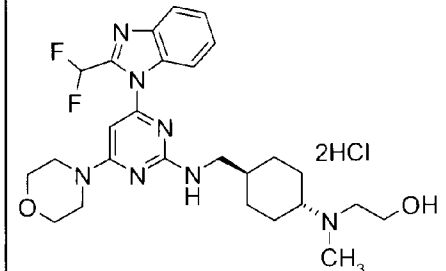
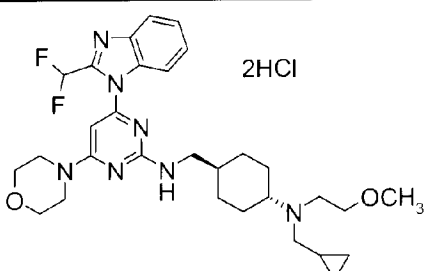
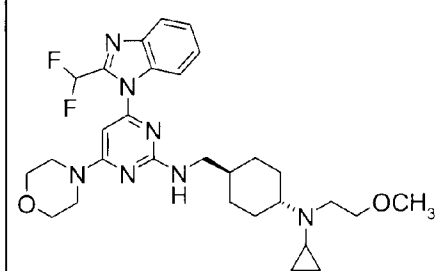
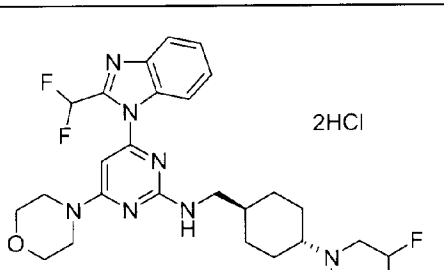
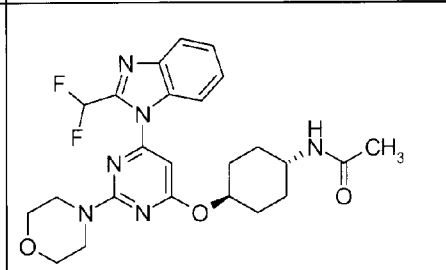
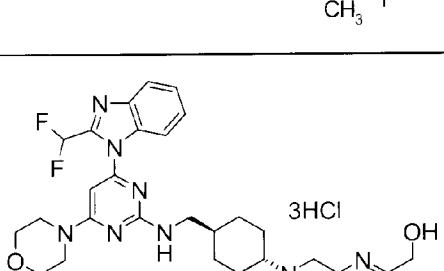
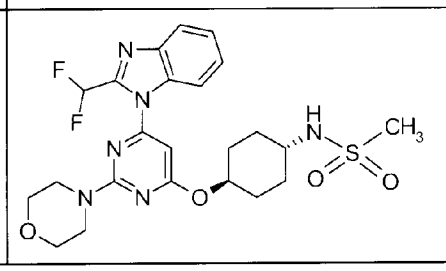
[表47]

Ex	Str
262	
263	
264	
265	

Ex	Str
266	
267	
268	
269	

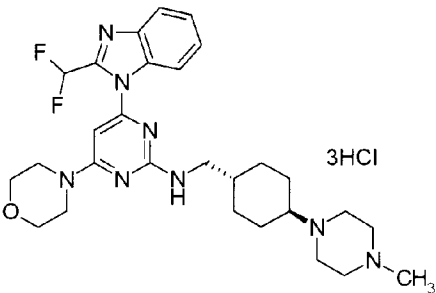
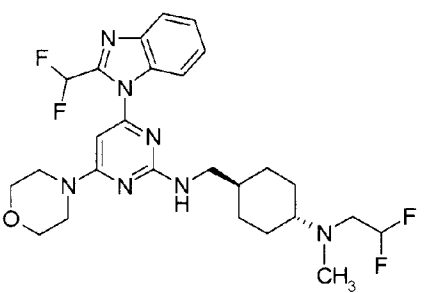
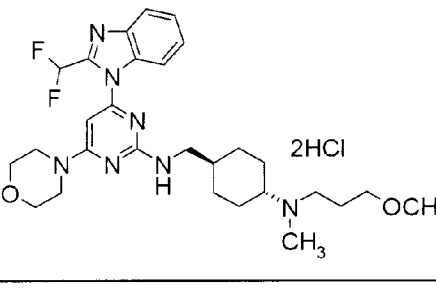
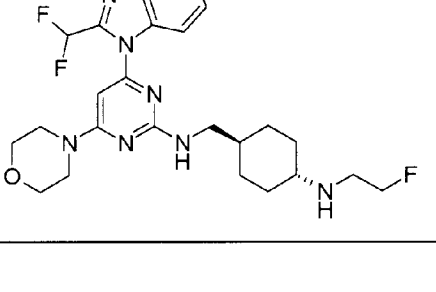
[0196]

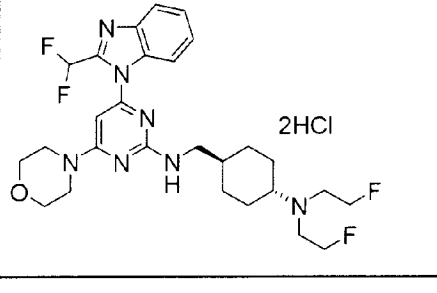
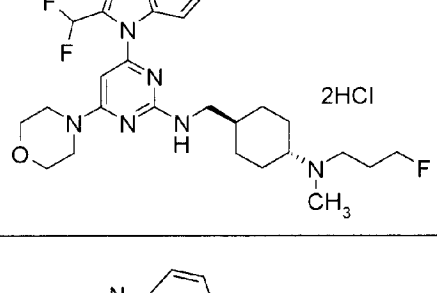
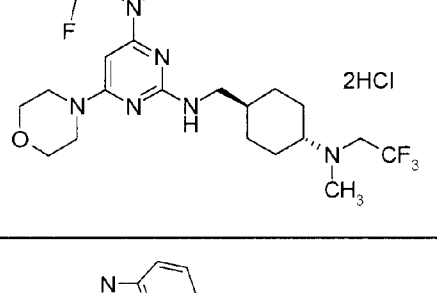
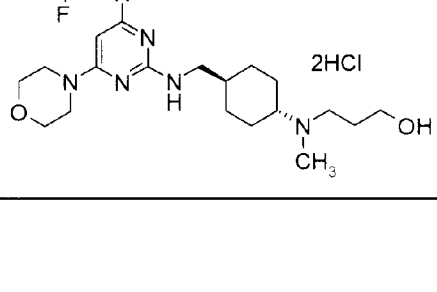
[表48]

Ex	Str	Ex	Str
270	 <p>2HCl</p>	274	 <p>2HCl</p>
271	 <p>2HCl</p>	275	 <p>2HCl</p>
272	 <p>2HCl</p>	276	 <p>2HCl</p>
273	 <p>3HCl</p>	277	 <p>2HCl</p>

[0197]

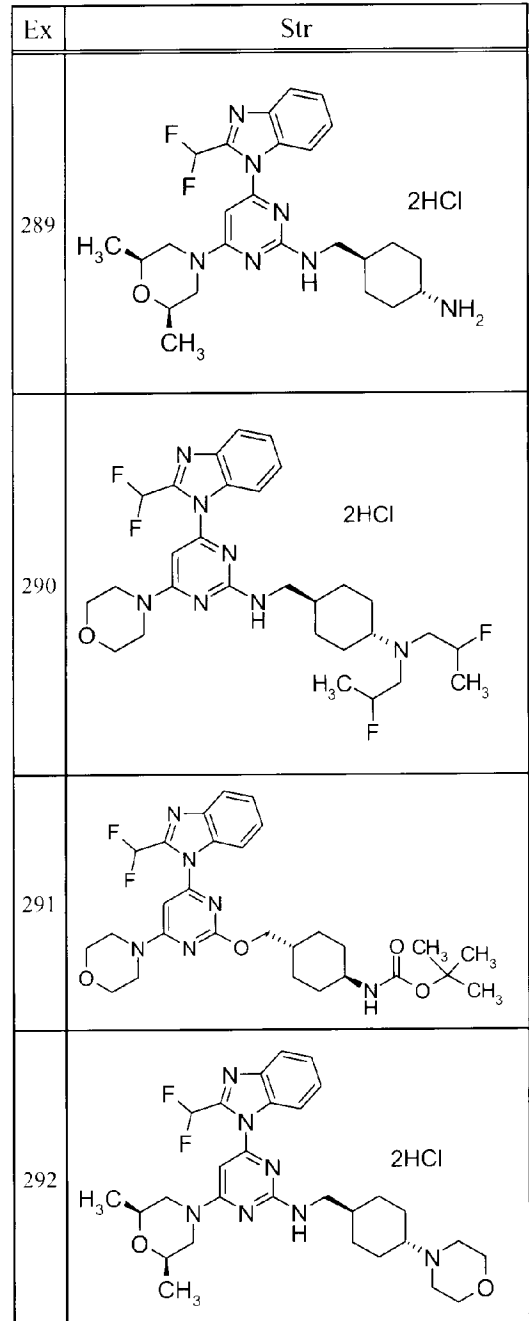
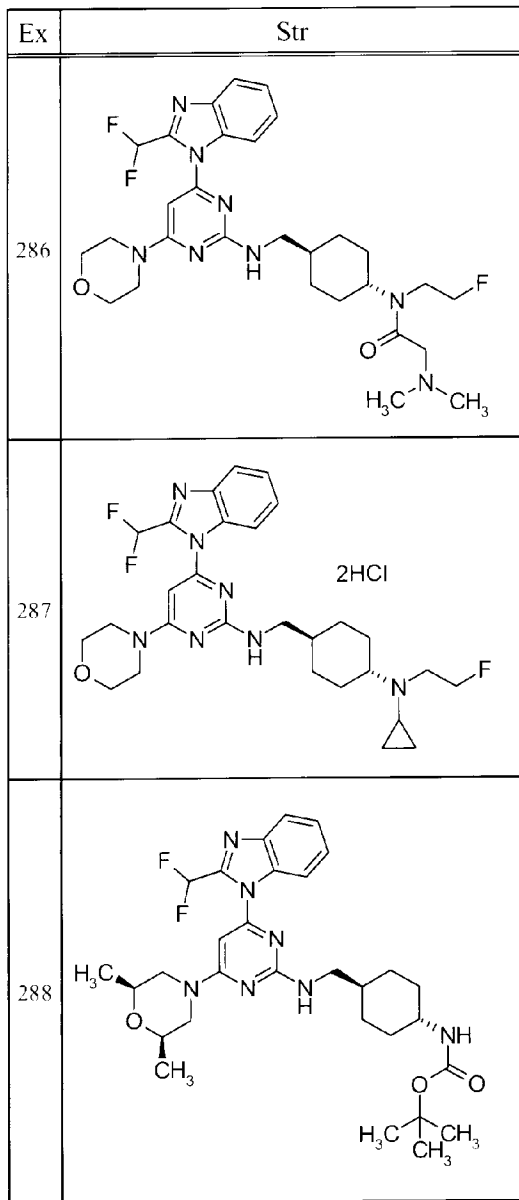
[表49]

Ex	Str
278	
279	
280	
281	

Ex	Str
282	
283	
284	
285	

[0198]

[表50]



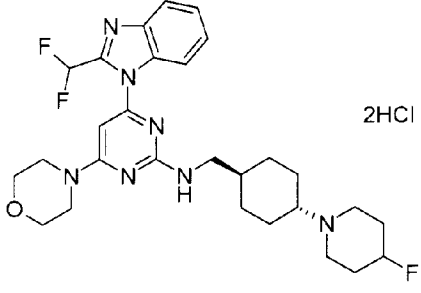
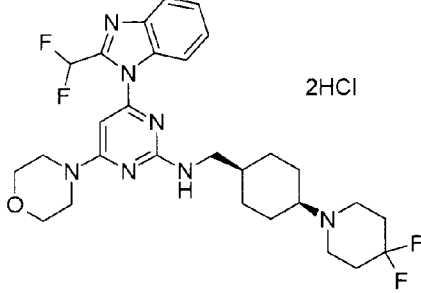
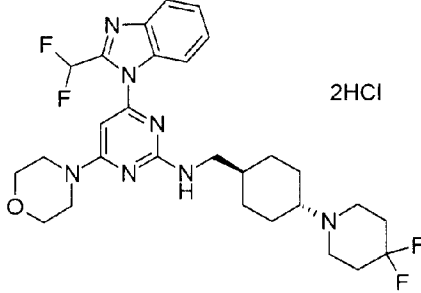
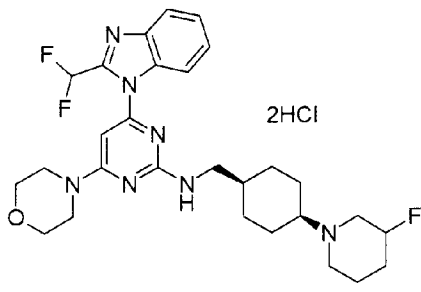
[0199]

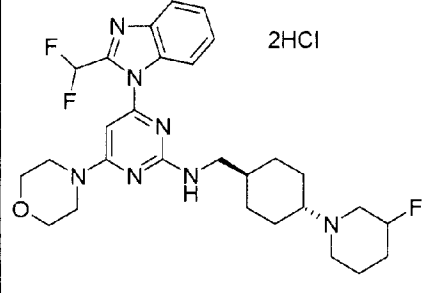
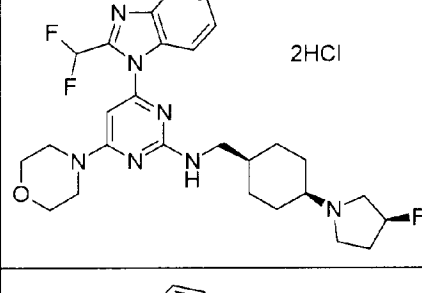
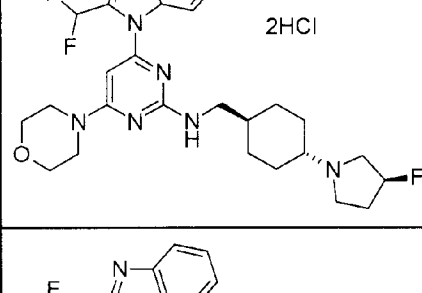
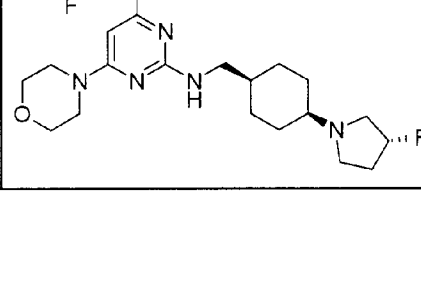
[表51]

Ex	Str	Ex	Str
293		297	
294		298	
295		299	
296		300	

[0200]

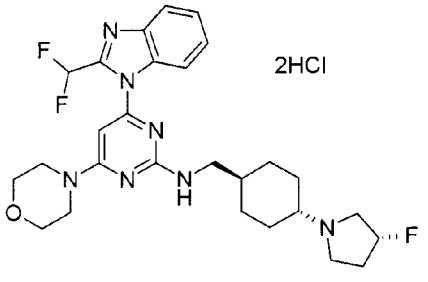
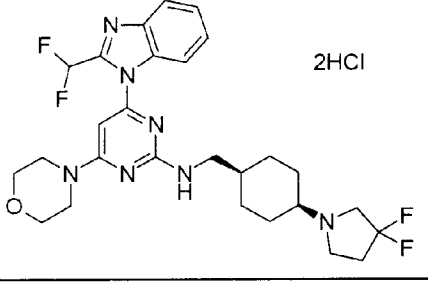
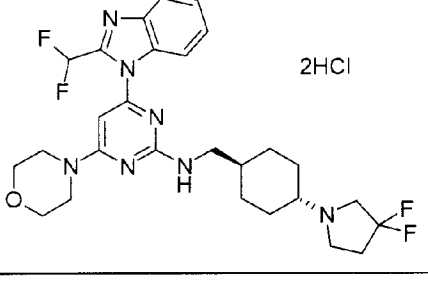
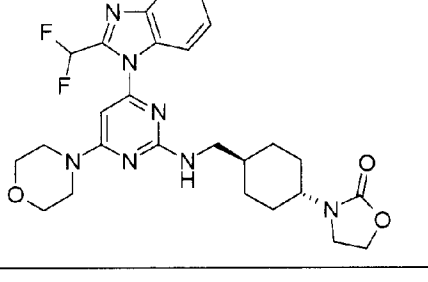
[表53]

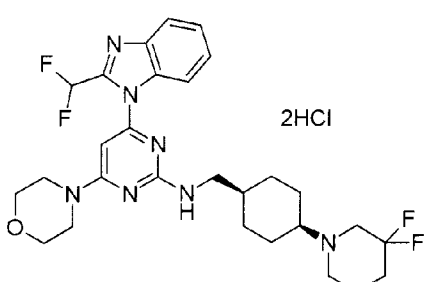
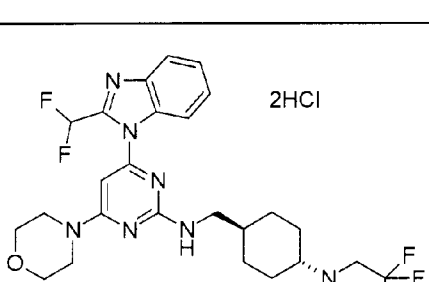
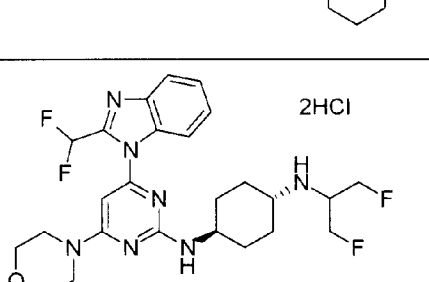
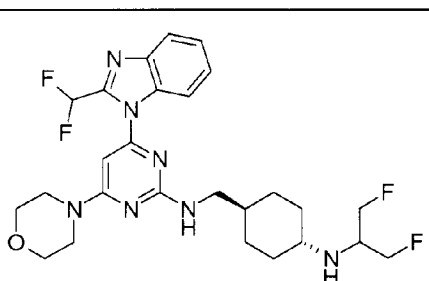
Ex	Str
309	
310	
311	
312	

Ex	Str
313	
314	
315	
316	

[0202]

[表54]

Ex	Str
317	 <p>2HCl</p>
318	 <p>2HCl</p>
319	 <p>2HCl</p>
320	

Ex	Str
321	 <p>2HCl</p>
322	 <p>2HCl</p>
323	 <p>2HCl</p>
324	

[0203]

[表55]

Ex	Str
325	
326	
327	
328	

Ex	Str
329	
330	
331	
332	

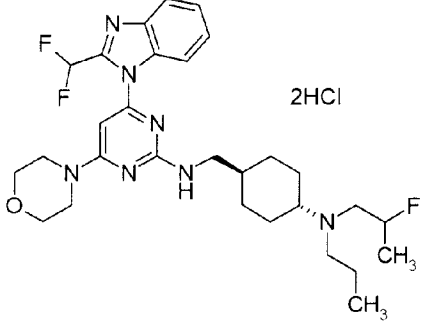
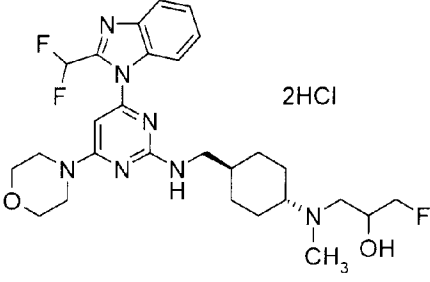
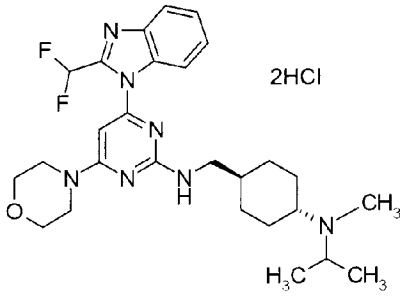
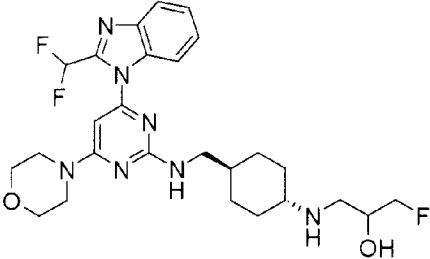
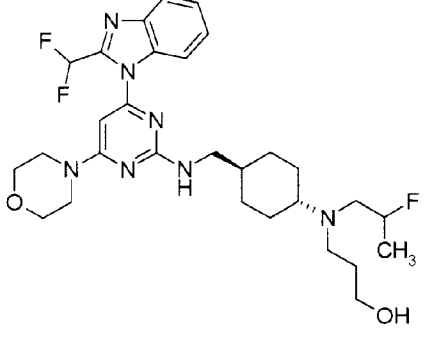
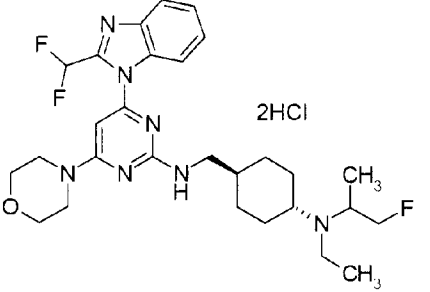
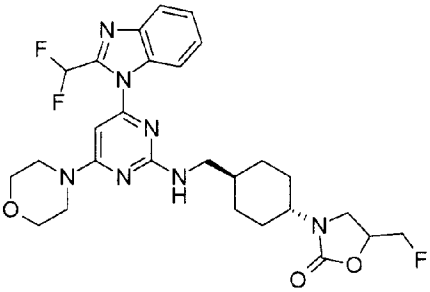
[0204]

[表56]

Ex	Str	Ex	Str
333		336	
334		337	
335		338	

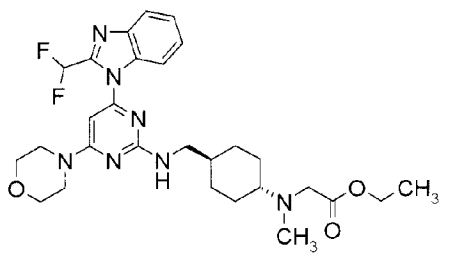
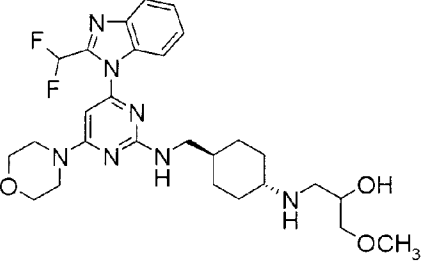
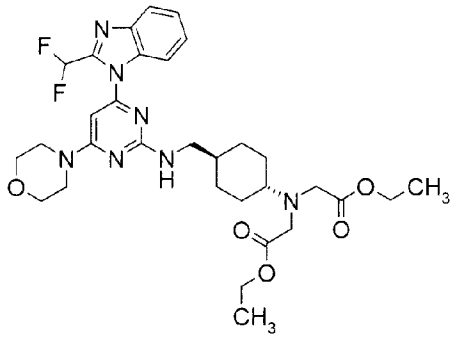
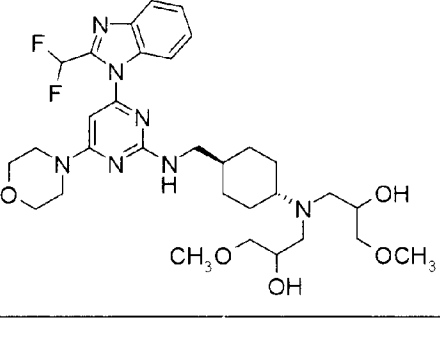
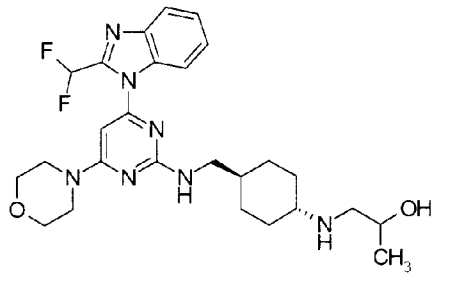
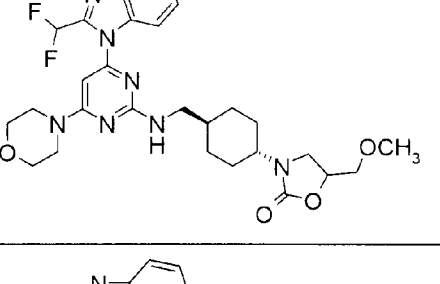
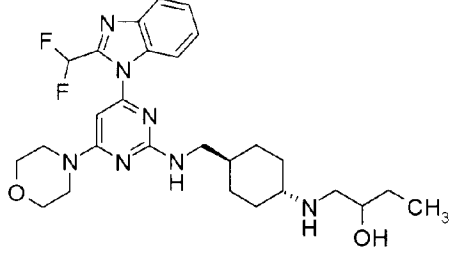
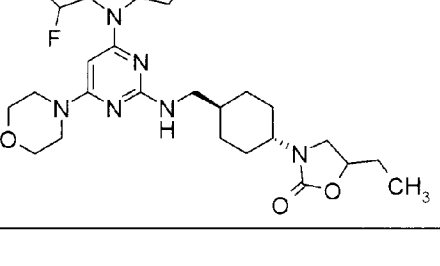
[0205]

[表57]

Ex	Str	Ex	Str
339	 <p>2HCl</p>	342	 <p>2HCl</p>
340	 <p>2HCl</p>	343	 <p>2HCl</p>
341	 <p>2HCl</p>	344	 <p>2HCl</p>
		345	 <p>2HCl</p>

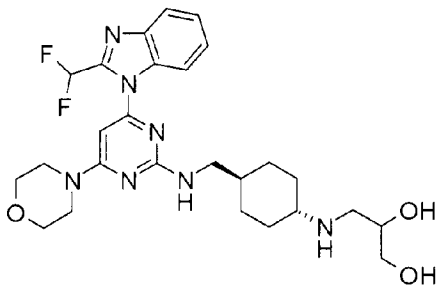
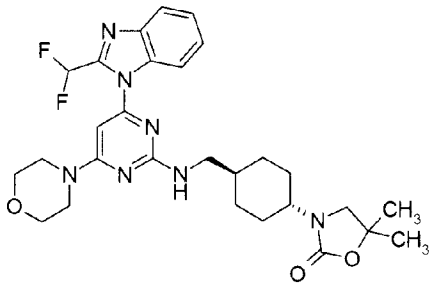
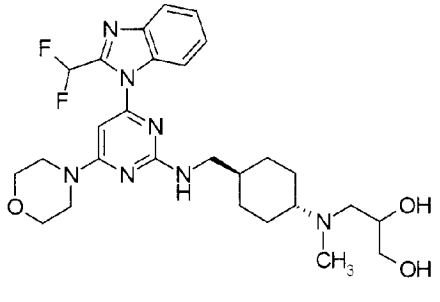
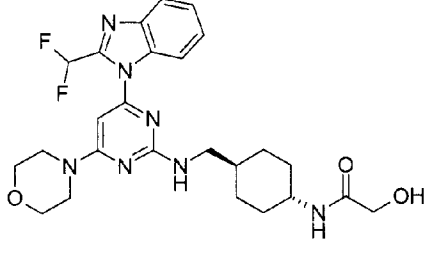
[0206]

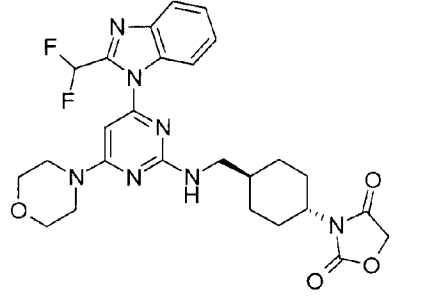
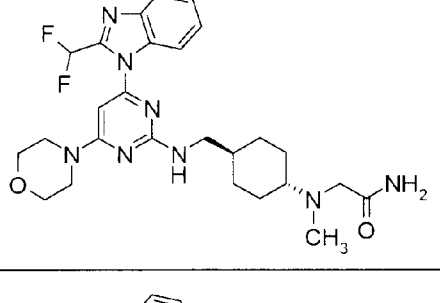
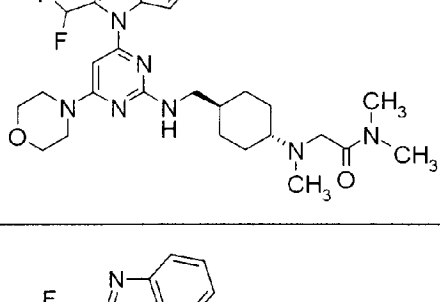
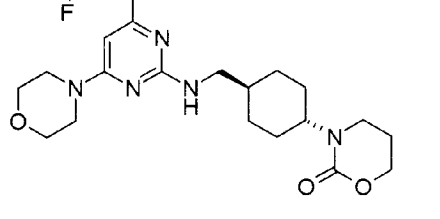
[表58]

Ex	Str	Ex	Str
346		350	
347		351	
348		352	
349		353	

[0207]

[表59]

Ex	Str
354	
355	
356	
357	

Ex	Str
358	
359	
360	
361	

[0208]

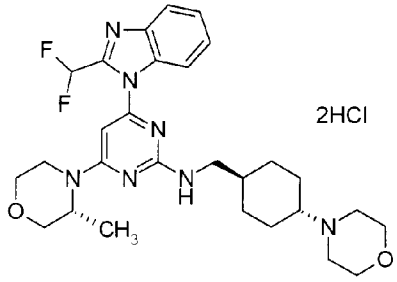
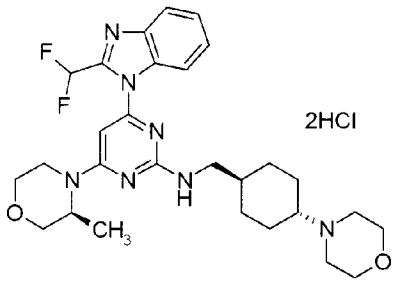
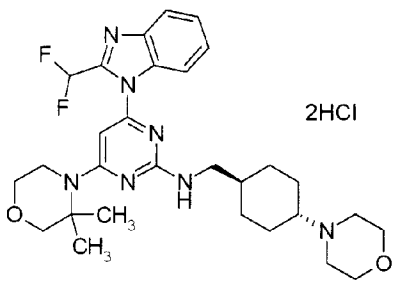
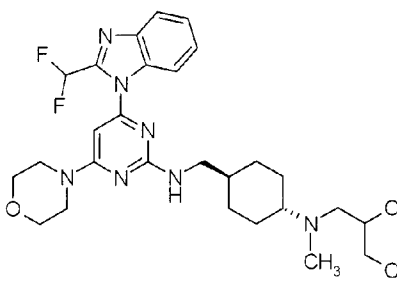
[表60]

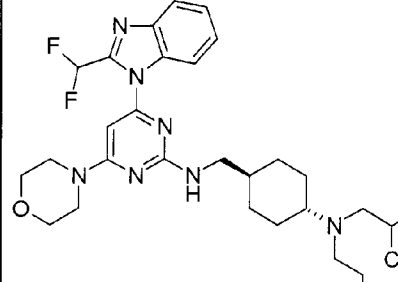
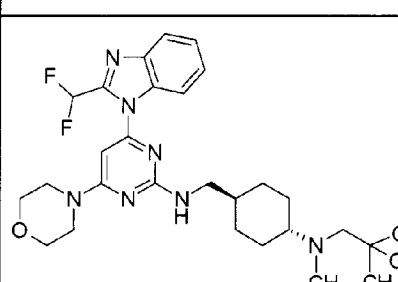
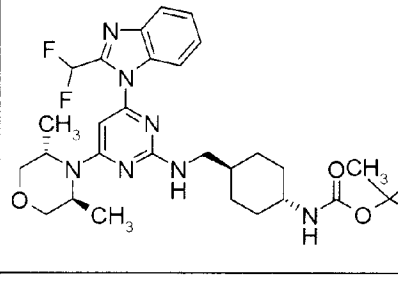
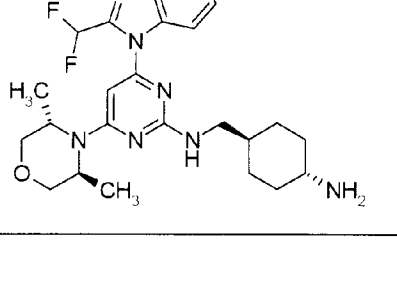
Ex	Str
362	<p>2HCl</p>
363	
364	
365	

Ex	Str
366	
367	<p>2HCl</p>
368	<p>2HCl</p>
369	<p>2HCl</p>

[0209]

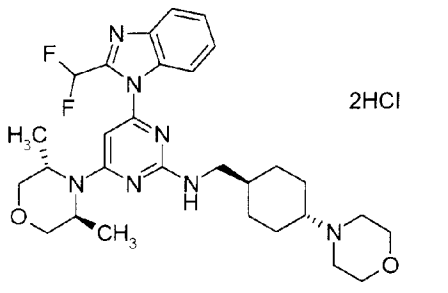
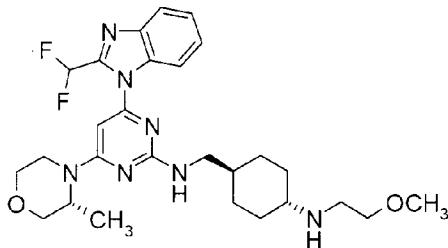
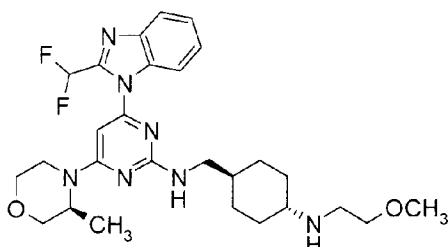
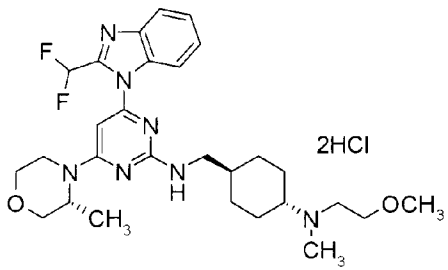
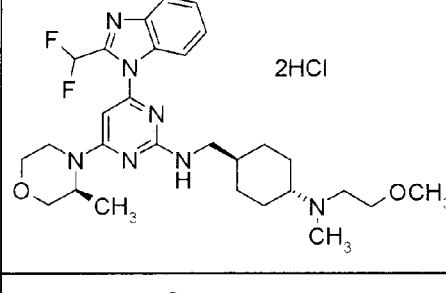
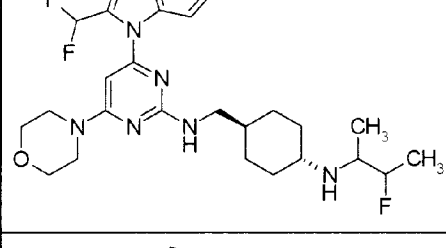
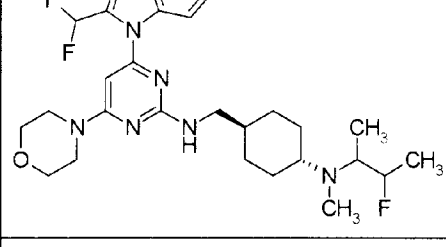
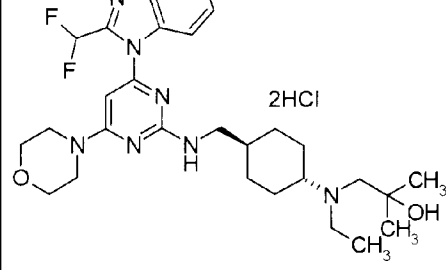
[表61]

Ex	Str
370	
371	
372	
373	

Ex	Str
374	
375	
376	
377	

[0210]

[表62]

Ex	Str
378	 <p>2HCl</p>
379	
380	
381	 <p>2HCl</p>
382	 <p>2HCl</p>
383	
384	
385	 <p>2HCl</p>

[0211]

[表63]

Ex	Str
386	
387	
388	
389	

Ex	Str
390	
391	
392	
393	

[0212]

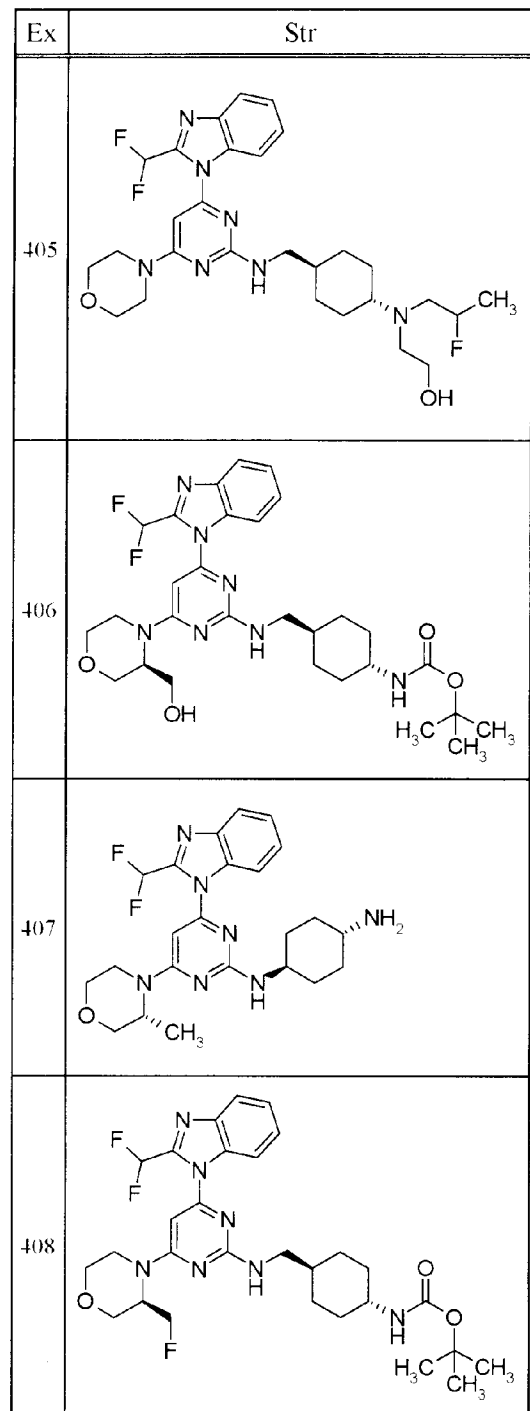
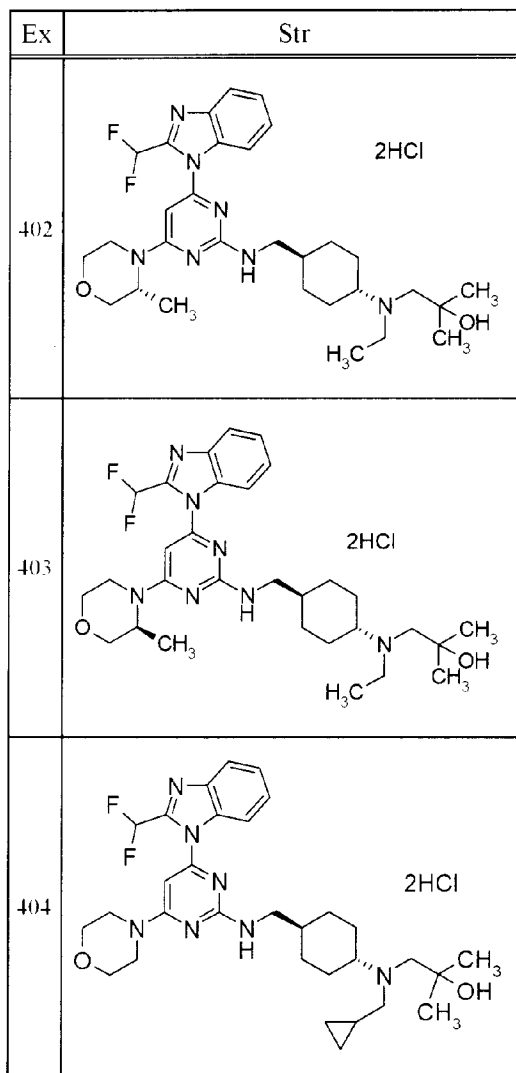
[表64]

Ex	Str
394	
395	
396	
397	

Ex	Str
398	
399	
400	
401	

[0213]

[表65]



[0214]

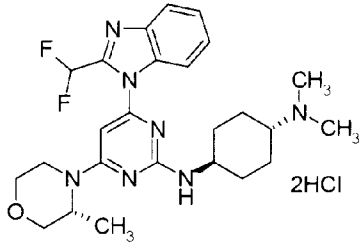
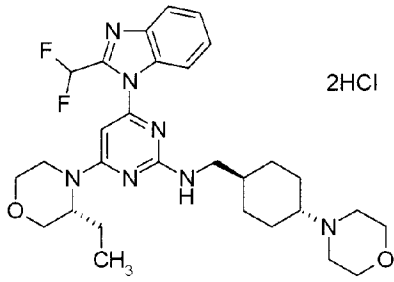
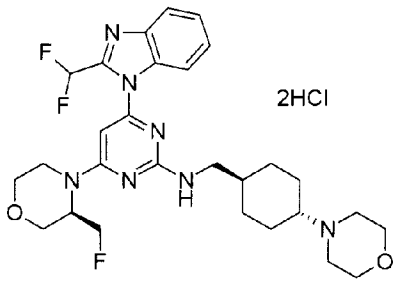
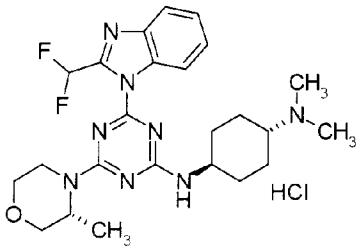
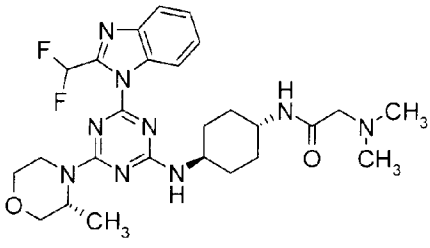
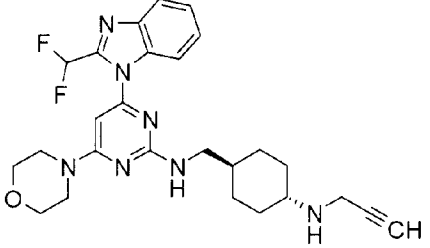
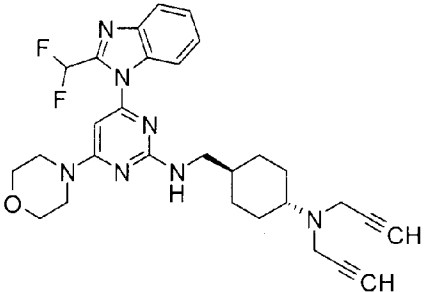
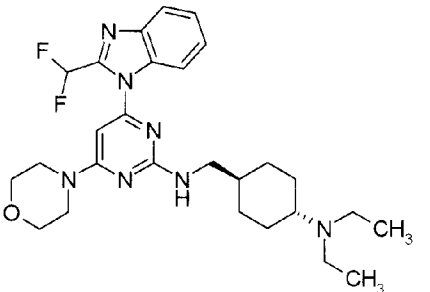
[表66]

Ex	Str
409	
410	
411	
412	

Ex	Str
413	
414	
415	
416	

[0215]

[表67]

Ex	Str
417	 <p>2HCl</p>
418	 <p>2HCl</p>
419	 <p>2HCl</p>
420	 <p>HCl</p>
421	 <p>2HCl</p>
422	 <p>2HCl</p>
423	 <p>2HCl</p>
424	 <p>2HCl</p>

[0216]

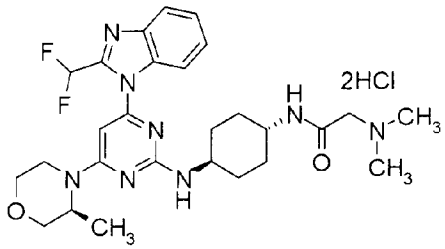
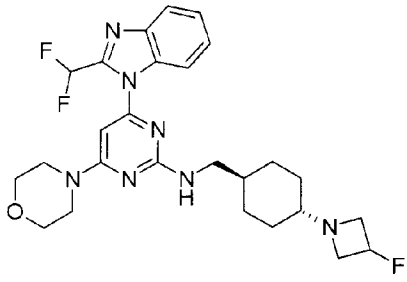
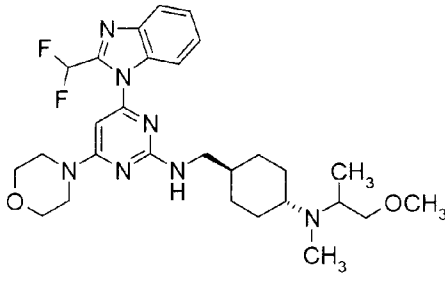
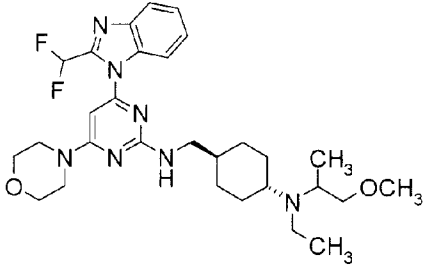
[表68]

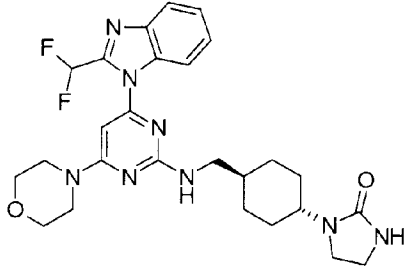
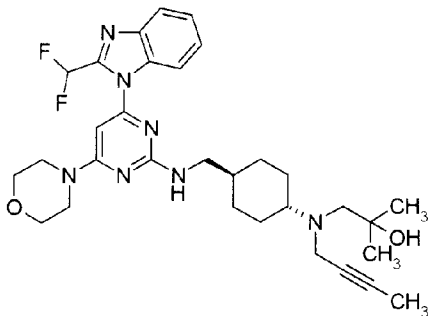
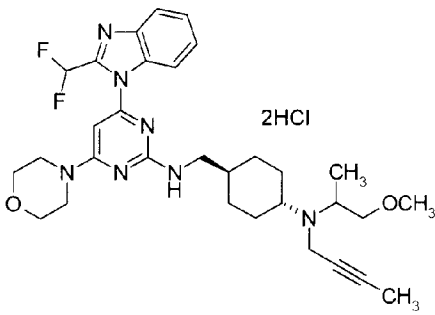
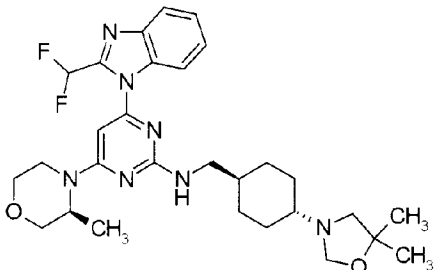
Ex	Str
425	
426	
427	

Ex	Str
428	
429	
430	
431	

[0217]

[表69]

Ex	Str
432	
433	
434	
435	

Ex	Str
436	
437	
438	
439	

[0218]

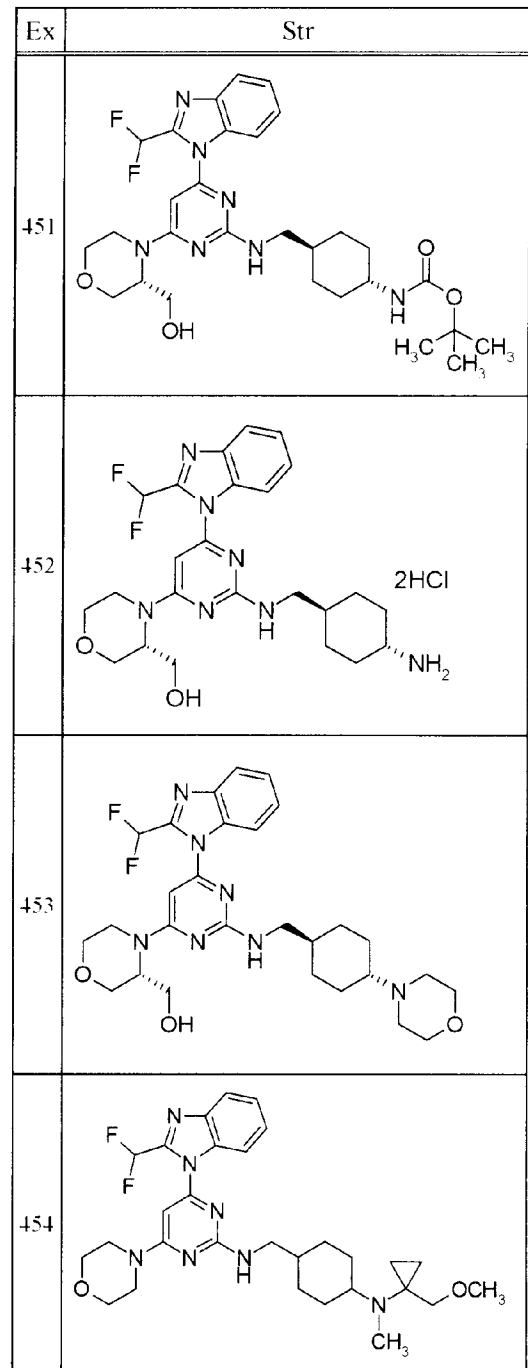
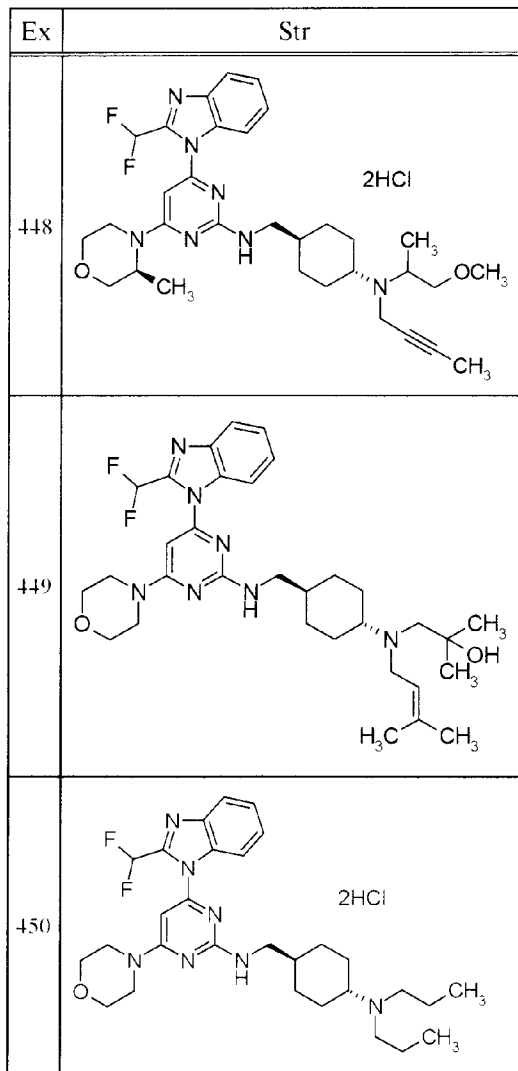
[表70]

Ex	Str
440	
441	
442	
443	

Ex	Str
444	
445	
446	
447	

[0219]

[表71]



[0220]

[表72]

Ex	Str
455	
456	
457	
458	
459	

Ex	Str
460	
461	
462	
463	

[0221]

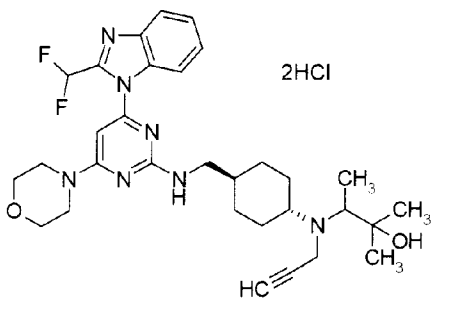
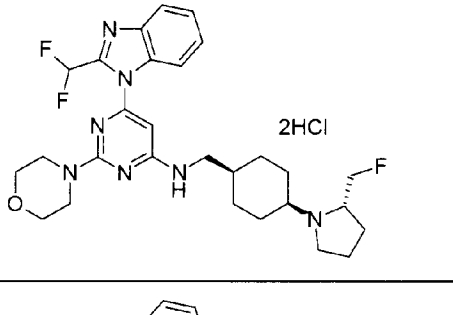
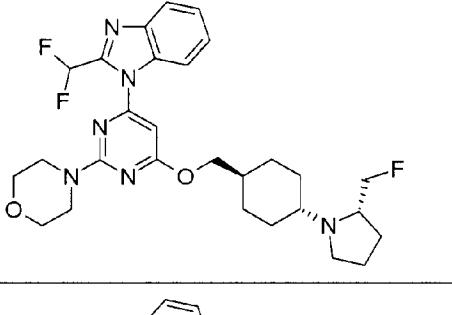
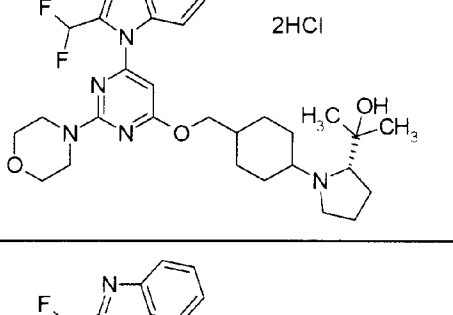
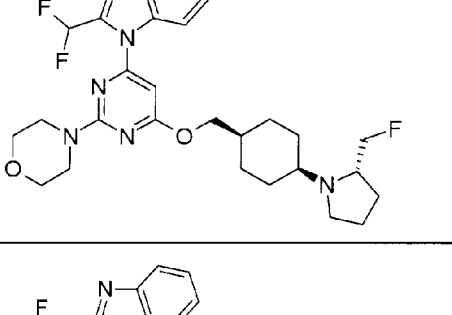
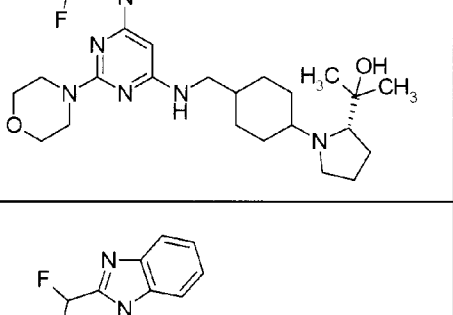
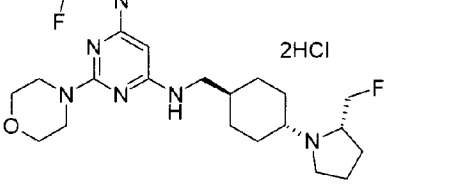
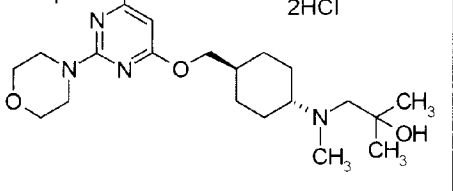
[表74]

Ex	Str
472	
473	
474	
475	

Ex	Str
476	
477	
478	
479	
480	

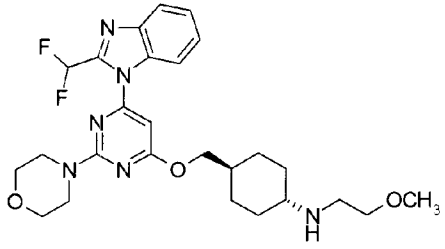
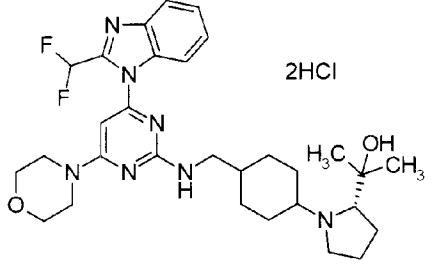
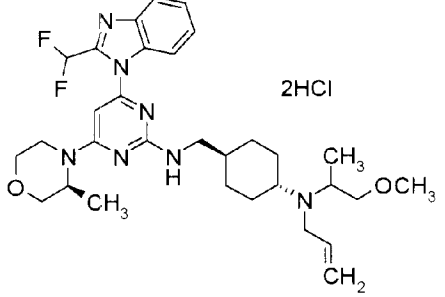
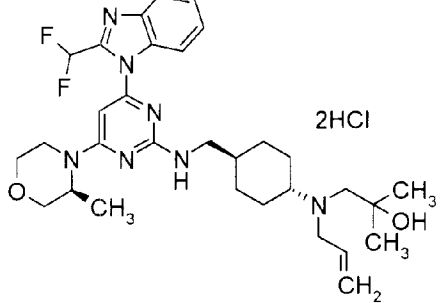
[0223]

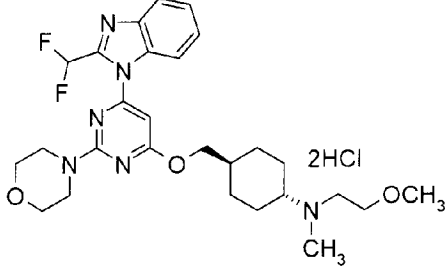
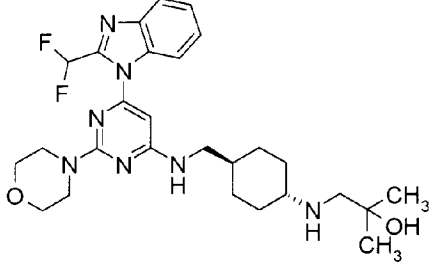
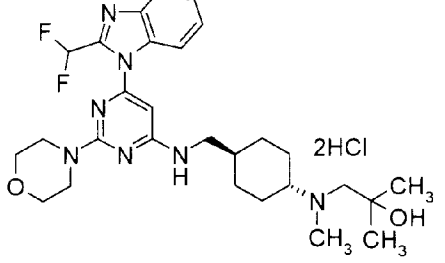
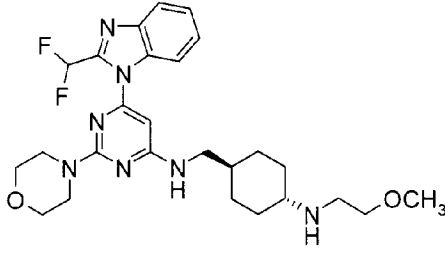
[表75]

Ex	Str	Ex	Str
481		485	
482		486	
483		487	
484		488	

[0224]

[表76]

Ex	Str
489	
490	
491	
492	

Ex	Str
493	
494	
495	
496	

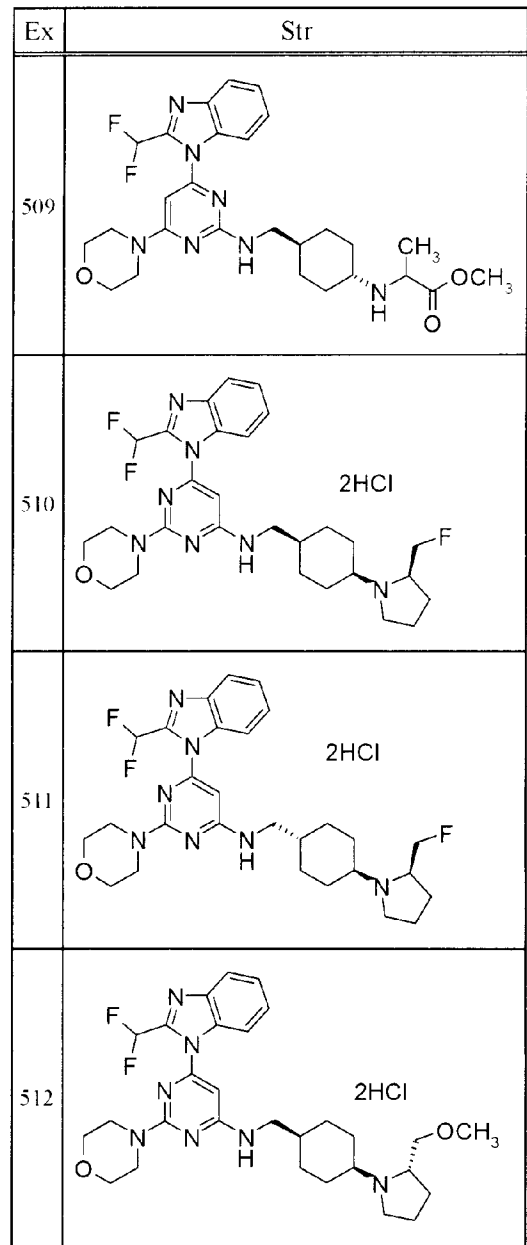
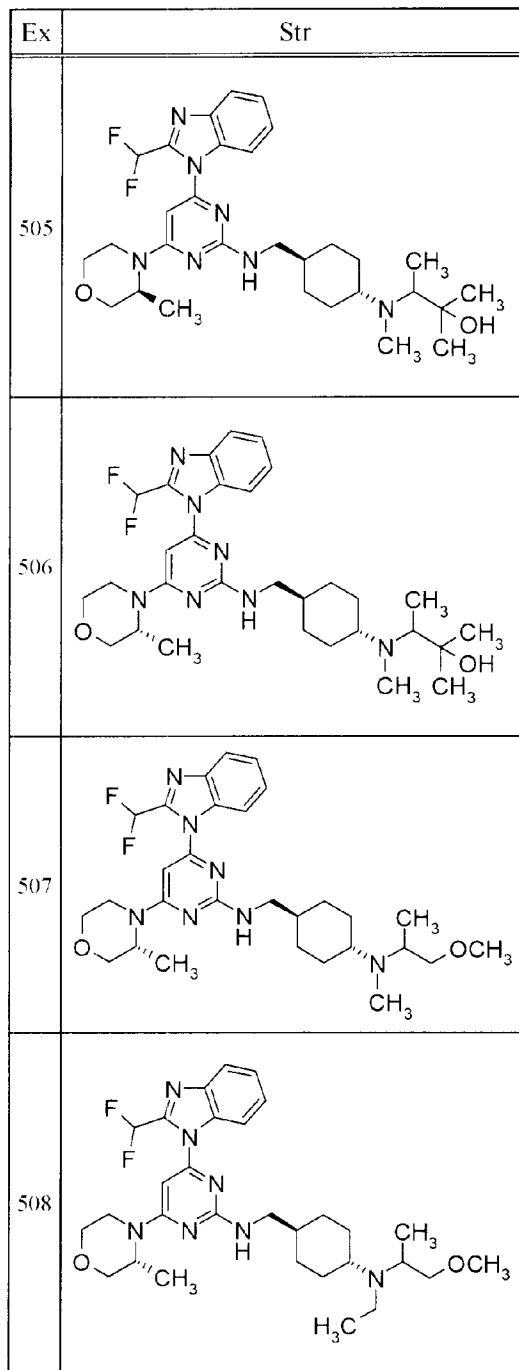
[0225]

[表77]

Ex	Str	Ex	Str
497	<p>2HCl</p>	501	
498		502	
499	<p>HCl</p>	503	
500		504	

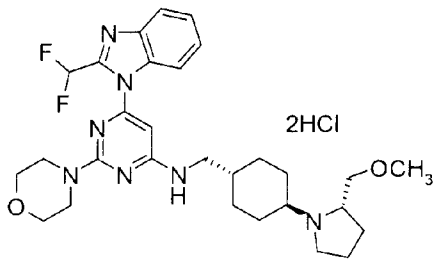
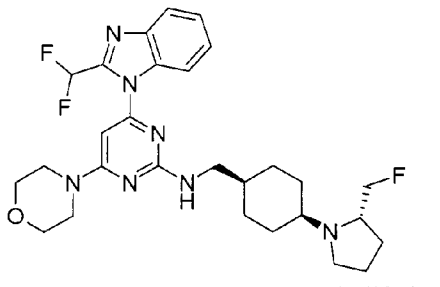
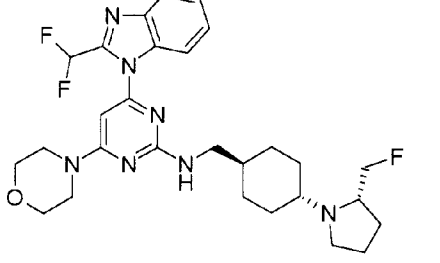
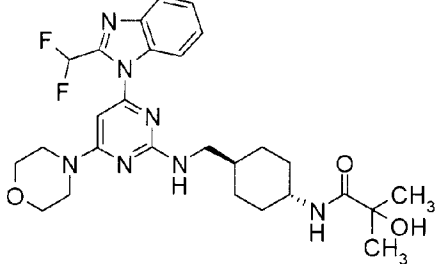
[0226]

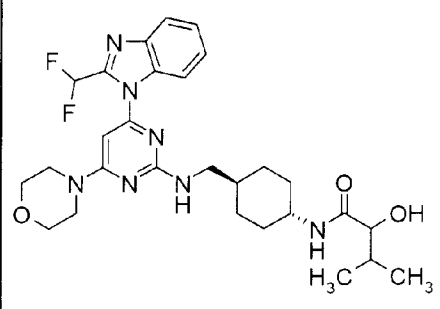
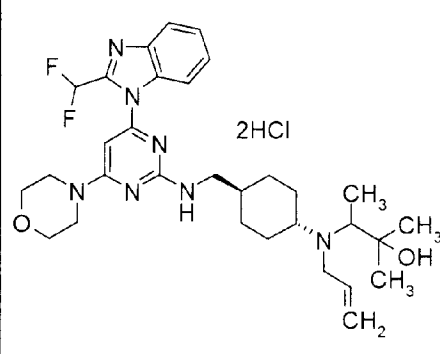
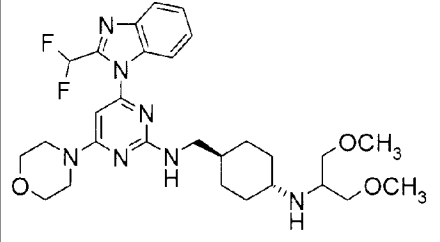
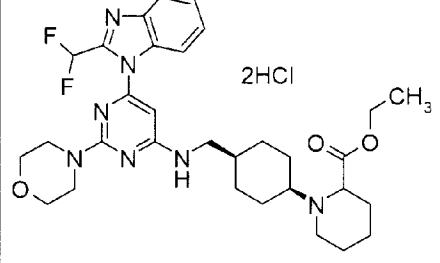
[表78]



[0227]

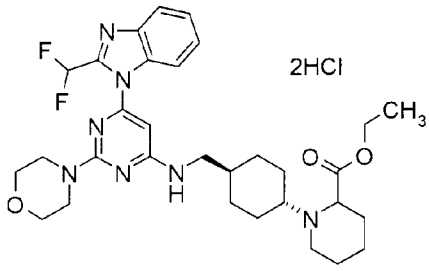
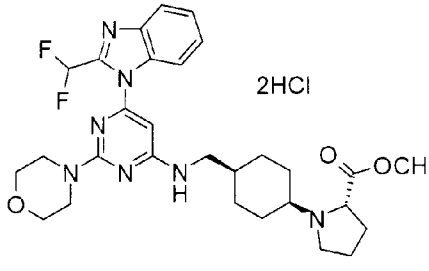
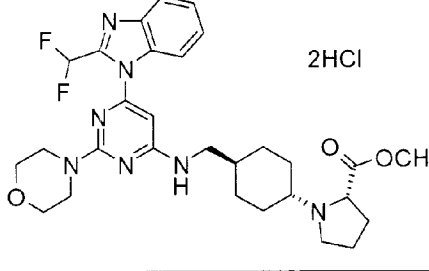
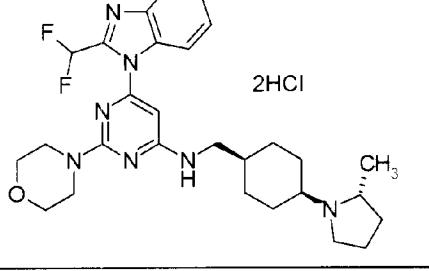
[表79]

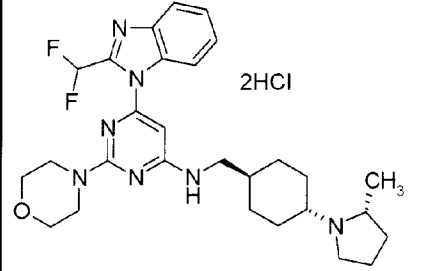
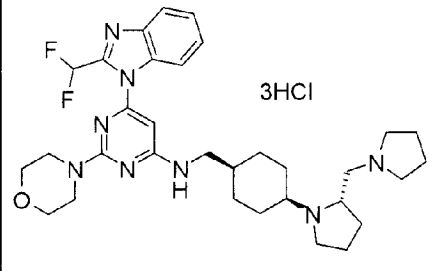
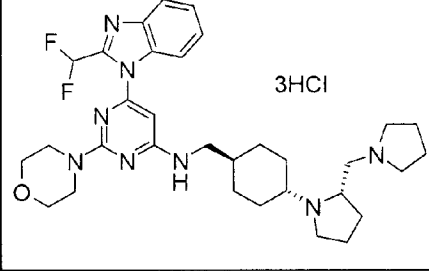
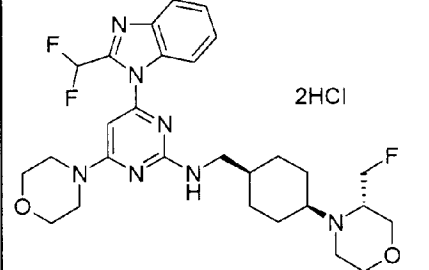
Ex	Str
513	
514	
515	
516	

Ex	Str
517	
518	
519	
520	

[0228]

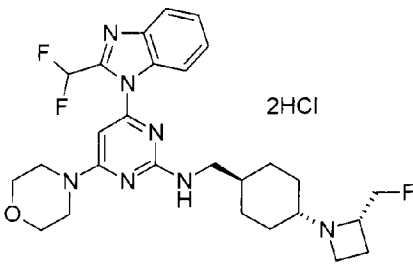
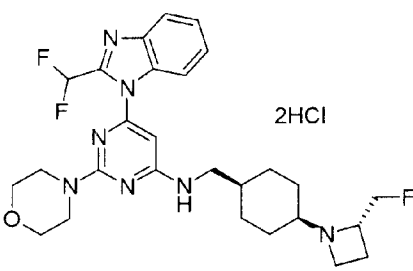
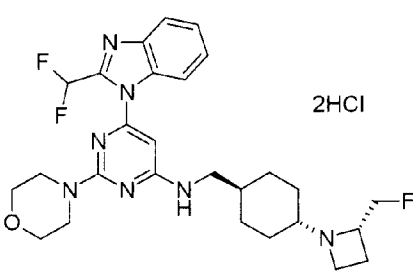
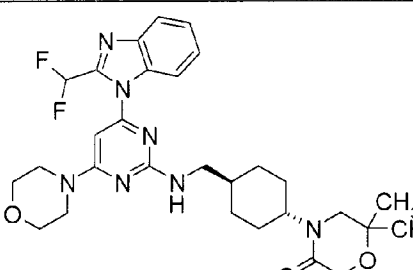
[表80]

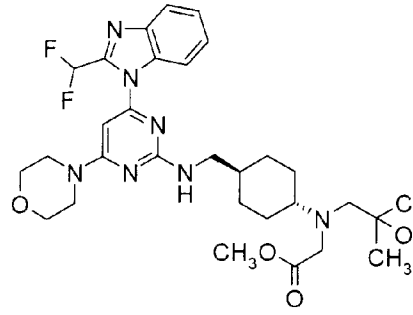
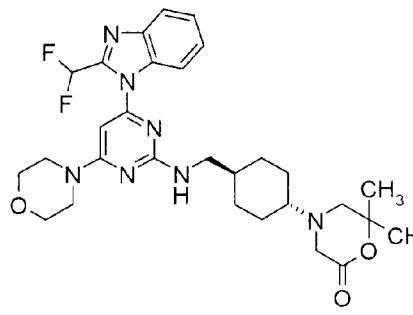
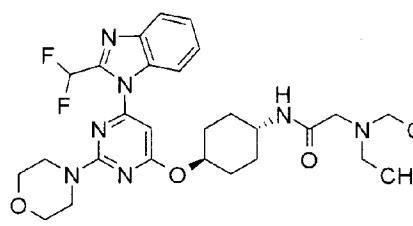
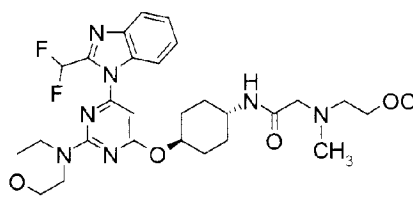
Ex	Str
521	 <p>2HCl</p>
522	 <p>2HCl</p>
523	 <p>2HCl</p>
524	 <p>2HCl</p>

Ex	Str
525	 <p>2HCl</p>
526	 <p>3HCl</p>
527	 <p>3HCl</p>
528	 <p>2HCl</p>

[0229]

[表82]

Ex	Str
537	
538	
539	
540	

Ex	Str
541	
542	
543	
544	

[0231]

[表83]

Ex	Str
545	<p>2HCl</p>
546	<p>2HCl</p>
547	<p>2HCl</p>
548	<p>2HCl</p>

Ex	Str
549	
550	<p>2HCl</p>
551	
552	

[0232]

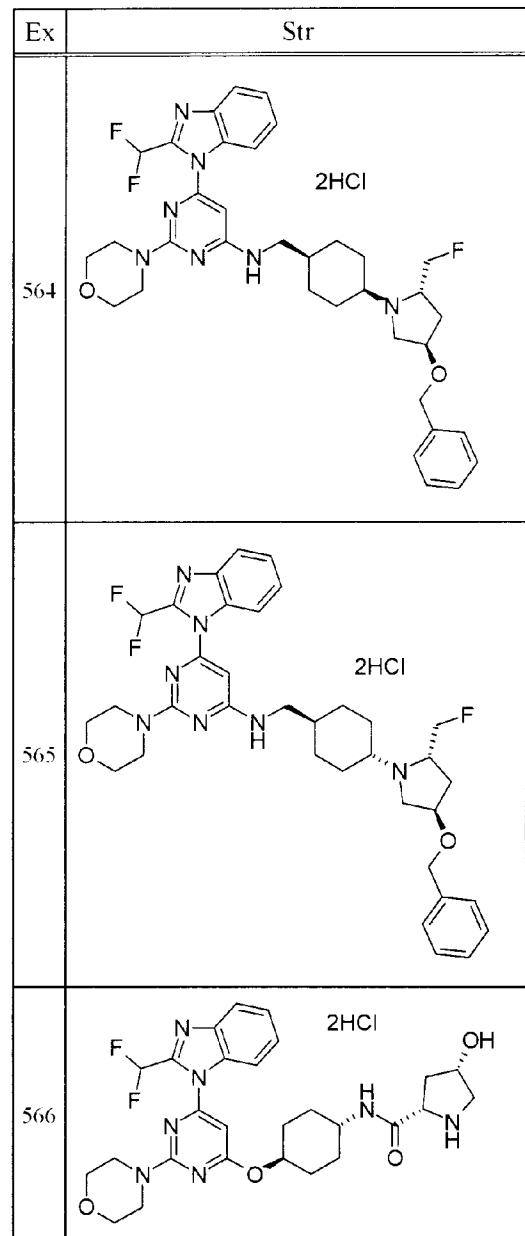
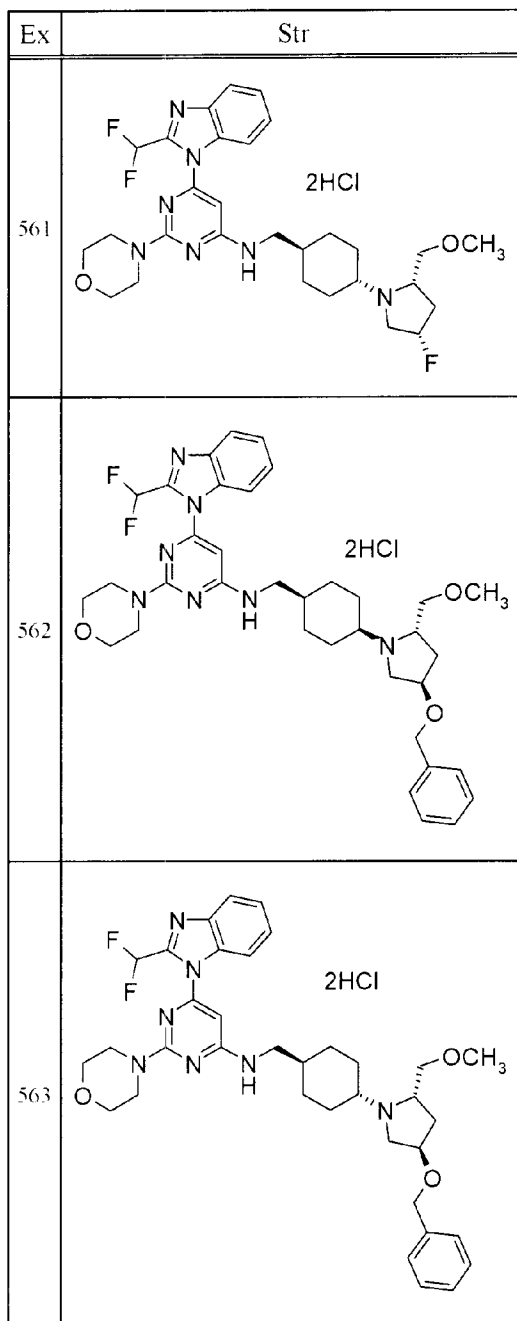
[表84]

Ex	Str
553	
554	
555	
556	

Ex	Str
557	
558	
559	
560	

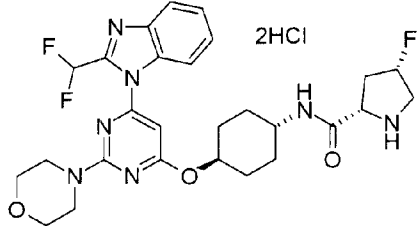
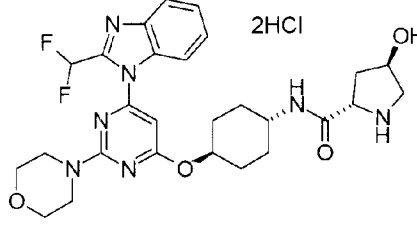
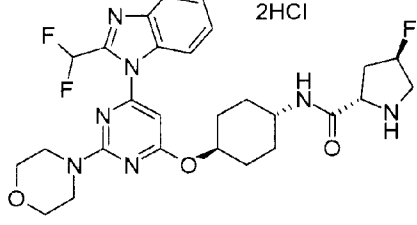
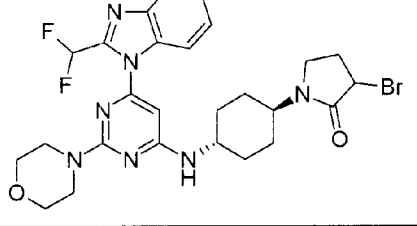
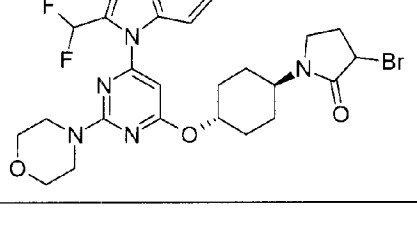
[0233]

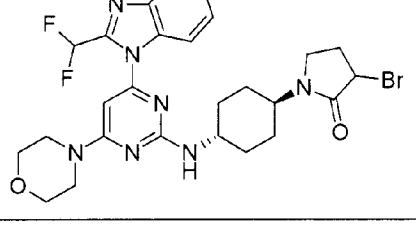
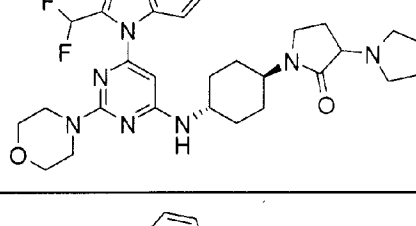
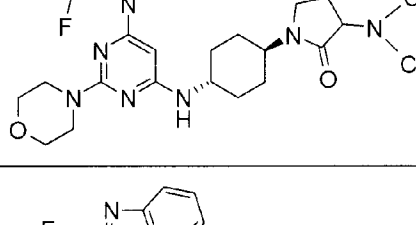
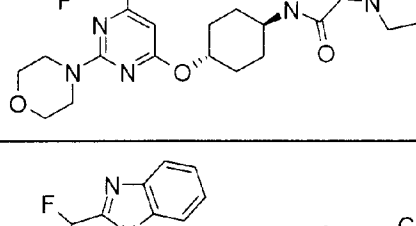
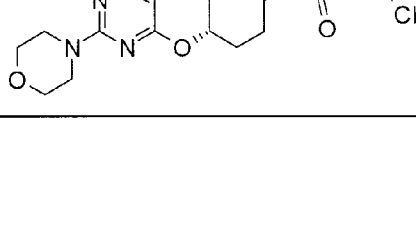
[表85]



[0234]

[表86]

Ex	Str
567	
568	
569	
570	
571	

Ex	Str
572	
573	
574	
575	
576	

[0235]

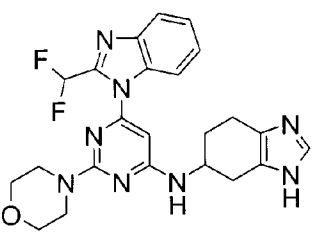
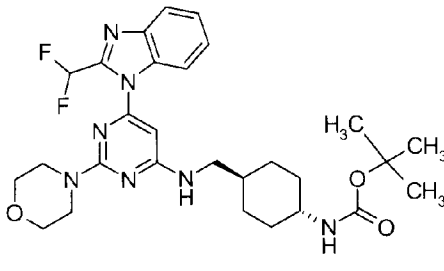
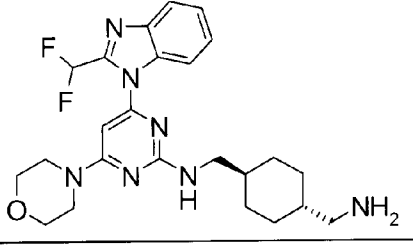
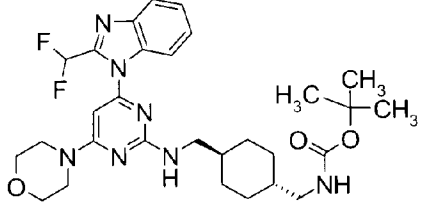
[表87]

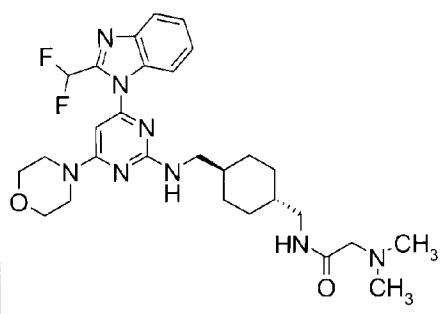
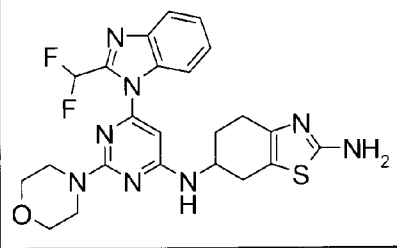
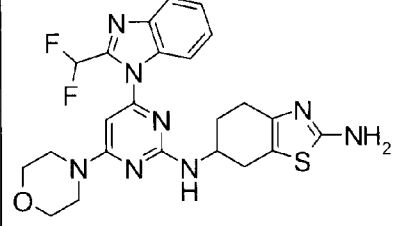
Ex	Str
577	
578	
579	
580	
581	

Ex	Str
582	
583	
584	

[0236]

[表88]

Ex	Str
585	
586	
587	
588	

Ex	Str
589	
590	
591	

[0237]

[表89]

Ex	Syn	DATA
1	1	ESI+: 444 NMR1: 0.95-2.02 (11H, m), 3.55-3.77 (9H, m), 6.23-6.39 (1H, m), 6.84-7.04 (1H, m), 7.35-7.90 (5H, m)
2	2	ESI+: 517 NMR1: 1.32-1.51 (4H, m), 1.70-2.03 (4H, m), 2.29-2.30 (3H, m), 3.55-3.86 (10H, m), 3.78 (2H, s), 7.40-7.69 (3H, m), 7.78-8.05 (3H, m), 8.42-8.59 (1H, m)
3	3	ESI+: 551 NMR1: 0.96-1.00 (3H, m), 1.29-1.43 (4H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.87-2.01 (4H, m), 2.96-3.01 (2H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.65-3.83 (9H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
4	4	ESI+: 473 NMR1: 1.22-1.40 (4H, m), 1.79-2.21 (10H, m), 3.64-3.85 (9H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.63-8.07 (3H, m), 8.40-8.69 (1H, m)
5	5	ESI+: 524 [M+Na] NMR1: 1.18-1.23 (2H, m), 1.31-1.44 (2H, m), 1.85-1.99 (4H, m), 2.53-2.54 (3H, m), 3.70-3.78 (9H, m), 5.54-5.82 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.64-7.92 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
6	6	ESI+: 601 NMR1: 1.15-1.25 (2H, m), 1.33-1.42 (2H, m), 1.84-1.99 (4H, m), 2.29-2.37 (6H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.56-3.58 (4H, m), 3.67-3.83 (8H, m), 5.58-5.66 (1H, m), 5.87-5.99 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
7	7	ESI+: 545 NMR1: 1.22-1.42 (13H, m), 1.77-2.01 (4H, m), 3.14-3.32 (1H, m), 3.60-3.83 (9H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.63-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
8	8	ESI+: 502 NMR1: 1.23-1.45 (4H, m), 1.72-2.01 (6H, m), 3.04 (2H, s), 3.48-3.85 (10H, m), 7.38-8.05 (6H, m), 8.42-8.60 (1H, m)

[0238]

[表90]

Ex	Syn	DATA
9	9	ESI+: 565, 567 NMR1: 1.21-1.47 (4H, m), 1.82-2.04 (4H, m), 3.45-3.85 (12H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (4H, m), 8.42-8.59 (1H, m)
10	10	ESI+: 515 NMR1: 1.23-1.40 (4H, m), 1.81-2.06 (4H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 2.45-2.51 (4H, m), 3.53-3.60 (4H, m), 3.65-3.87 (9H, m), 7.39-7.54 (2H, m), 7.63-8.07 (3H, m), 8.39-8.60 (1H, m)
11	11	ESI+: 534 [M+Na]
12	12	ESI+: 556 NMR1: 1.36-1.47 (4H, m), 1.67-1.84 (6H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.45-2.62 (4H, m), 3.01-3.02 (2H, m), 3.54-3.82 (10H, m), 7.40-7.64 (3H, m), 7.78-8.05 (3H, m), 8.41-8.56 (1H, m)
13	13	ESI+: 570 [M+Na] NMR1: 1.27-1.43 (2H, m), 1.47-1.69 (2H, m), 1.72-2.10 (4H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 3.09-3.28 (4H, m), 3.58-3.75 (9H, m), 6.26-6.40 (1H, m), 6.90-7.06 (1H, m), 7.36-7.96 (5H, m)
14	14	ESI+: 501 NMR1: 1.33-1.75 (6H, m), 1.95-2.06 (5H, m), 2.70-2.83 (3H, m), 3.55-4.33 (10H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.66-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)
15	15	ESI+: 459 NMR1: 1.03-1.57 (5H, m), 1.89-2.00 (4H, m), 2.17-2.45 (1H, m), 2.27 (3H, t, J = 0.8 Hz), 3.62-3.85 (9H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.64-8.06 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
16	16	ESI+: 529 NMR1: 1.24-1.43 (4H, m), 1.80-2.09 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.44-3.67 (9H, m), 3.78-3.95 (3H, m), 6.12 (1H, s), 7.39-7.65 (4H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.59 (1H, d, J = 7.1 Hz), 9.81 (1H, br-s)

[0239]

[表91]

Ex	Syn	DATA
17	17	ESI+: 569 NMR1: 1.11-1.41 (4H, m), 1.59-2.03 (8H, m), 2.16-2.62 (8H, m), 3.40-3.73 (10H, m), 6.28-6.39 (1H, m), 6.90-7.06 (1H, m), 7.39-7.87 (5H, m), 8.62 (1H, s)
18	18	ESI+: 570 [M+Na]
19	19	ESI+: 667 [M+Na]
20	20	ESI+: 651 [M+Na]
21	21	ESI+: 569
22	22	ESI+: 544
23	23	ESI+: 515
24	24	ESI+: 530 NMR1: 1.36-1.50 (2H, m), 1.51-1.66 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.66-3.77 (9H, m), 3.86 (2H, s), 5.02-5.12 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.72-7.76 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.51-8.57 (1H, m), 9.75 (1H, br-s)
25	25	ESI+: 599 [M+Na] NMR1: 1.10-1.28 (2H, m), 1.46-1.64 (2H, m), 1.71-1.83 (1H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 3.43-3.98 (17H, m), 4.24 (2H, d), 6.43 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.74-7.79 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 11.63 (1H, br-s)
26	26	ESI+: 518 NMR1: 0.83-1.01 (2H, m), 1.09-1.27 (2H, m), 1.38-1.54 (1H, m), 1.67-1.86 (4H, m), 2.17-2.22 (3H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.58-3.75 (8H, m), 4.34-4.51 (2H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.09-7.20 (1H, m), 7.36-7.49 (2H, m), 7.49-7.89 (3H, m)
27	1	ESI+: 445
28	1	ESI+: 444 NMR1: 1.12-1.39 (4H, m), 1.79-2.00 (4H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 3.5-3.77 (9H, m), 5.63 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.47 (2H, m), 7.63-7.94 (2H, m), 8.35-8.39 (1H, m)
29	1	ESI+: 581 [M+Na]

[0240]

[表92]

Ex	Syn	DATA
30	1	ESI+: 468 NMR1: 1.66-2.20 (2H, m), 2.49-3.04 (4H, m), 3.62-3.87 (8H, m), 4.21-4.35 (1H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.63-8.11 (3H, m), 8.39-8.62 (1H, m), 11.60-11.69 (1H, m)
31	1	ESI+: 444
32	1	ESI+: 500 NMR1: 1.71-2.13 (2H, m), 2.50-2.95 (4H, m), 3.64-3.86 (8H, m), 4.28 (1H, br-s), 6.69 (2H, s), 7.38-7.51 (2H, m), 7.63-8.10 (3H, m), 8.39-8.61 (1H, m)
33	1	ESI+: 444 NMR1: 1.34-1.86 (8H, m), 2.81 (1H, br-s), 3.60-3.72 (8H, m), 3.80 (1H, br-s), 6.32 (1H, br-s), 6.73-6.99 (1H, m), 7.35-7.98 (5H, m)
34	1	ESI+: 580 [M+Na]
35	1	ESI+: 580 [M+Na]
36	1	ESI+: 567 [M+Na]
37	2	ESI+: 531 NMR1: 1.21-1.44 (4H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.28 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.20-3.21 (3H, m), 3.51 (2H, m, J = 6.4 Hz), 3.46-3.57 (1H, m), 3.65-3.84 (9H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (4H, m), 8.42-8.58 (1H, m)
38	2	ESI+: 561 NMR1: 1.33-1.49 (4H, m), 1.75-2.02 (4H, m), 3.29-3.30 (3H, m), 3.47-3.51 (2H, m), 3.56-3.83 (12H, m), 3.86 (2H, s), 7.40-7.59 (3H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.42-8.59 (1H, m)
39	2	ESI+: 533 NMR1: 1.26-1.52 (4H, m), 1.74-2.03 (4H, m), 3.41-3.88 (12H, m), 4.63-4.65 (1H, m), 5.42-5.46 (1H, m), 7.40-8.05 (6H, m), 8.42-8.59 (1H, m)
40	2	ESI+: 530 NMR1: 1.31-1.53 (4H, m), 1.73-2.05 (4H, m), 2.19-2.20 (6H, m), 2.83 (2H, s), 3.54-3.87 (10H, m), 7.40-7.65 (3H, m), 7.78-8.06 (3H, m), 8.42-8.59 (1H, m)

[0241]

[表93]

Ex	Syn	DATA
41	2	ESI+: 544 NMR1: 1.30-1.47 (4H, m), 1.82-2.05 (4H, m), 2.84-2.85 (3H, m), 2.95-2.96 (3H, m), 3.55-3.85 (10H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.41-8.60 (2H, m)
42	2	ESI+: 557 NMR1: 1.20-1.44 (4H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.64-3.89 (11H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.62-8.05 (4H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
43	2	ESI+: 571 NMR1: 1.03-1.45 (8H, m), 1.57-2.10 (9H, m), 3.43-3.56 (1H, m), 3.63-3.86 (9H, m), 4.27-4.52 (1H, m), 7.42-8.05 (6H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
44	2	ESI+: 585 NMR1: 0.99-1.43 (8H, m), 1.59-2.13 (9H, m), 3.19-3.22 (3H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.63-3.88 (9H, m), 3.40-3.51 (2H, m), 7.58-8.05 (4H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
45	2	ESI+: 585 NMR1: 1.17-1.84 (15H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.42-3.58 (1H, m), 3.63-3.87 (9H, m), 4.36 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.40-7.62 (3H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
46	2	ESI+: 529 NMR1: 1.22-1.48 (4H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.19 (6H, s), 2.82 (2H, s), 3.55-3.87 (10H, m), 6.10 (1H, s), 7.37-7.54 (5H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.83-7.87 (1H, m)
47	2	ESI+: 544 NMR1: 1.36-1.85 (6H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 2.15-2.21 (6H, m), 2.65-3.10 (4H, m), 3.56-3.91 (10H, m), 7.39-7.58 (2H, m), 7.66-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)

[0242]

[表94]

Ex	Syn	DATA
48	2	ESI+: 543 NMR1: 1.27-1.70 (6H, m), 1.86-2.09 (2H, m), 2.17-2.18 (6H, m), 2.62-3.08 (4H, m), 3.58-4.25 (10H, m), 6.26-6.37 (1H, m), 6.92-7.06 (1H, m), 7.35-7.87 (5H, m)
49	2	ESI+: 529 NMR1: 1.24-1.47 (4H, m), 1.67-2.05 (4H, m), 2.18 (6H, s), 2.81 (2H, s), 3.49-3.77 (10H, m), 6.25-6.40 (1H, m), 6.88-7.09 (1H, m), 7.35-7.91 (6H, m)
50	2	ESI+: 577 [M+Na] NMR1: 1.15-1.47 (4H, m), 1.83-2.04 (4H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.49-3.87 (10H, m), 6.24-6.37 (1H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.65-8.01 (4H, m), 8.12-8.25 (1H, m) 8.39-8.60 (1H, m)
51	2	ESI+: 583
52	2	ESI+: 626
53	2	ESI+: 655
54	2	ESI+: 543
55	2	ESI+: 616 NMR1: 1.26-1.46 (6H, m), 1.35 (9H, s), 1.80-2.02 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.49-3.84 (10H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (4H, m), 8.41-8.59 (1H, m)
56	2	ESI+: 602 NMR1: 1.22-1.45 (5H, m), 1.39 (9H, s), 1.80-2.01 (4H, m), 3.42-3.84 (11H, m), 6.80-6.88 (1H, m), 7.40-8.05 (6H, m), 8.42-8.59 (1H, m)
57	2	ESI+: 663 [M+Na]
58	2	ESI+: 663 [M+Na]
59	2	ESI+: 573 [M+Na]
60	2	ESI+: 655
61	2	ESI+: 655
62	2	ESI+: 599 [M+Na]
63	2	ESI+: 605 [M+Na]
64	2	ESI+: 677 [M+Na]

[0243]

[表95]

Ex	Syn	DATA
65	2	ESI+: 612 [M+Na]
66	2	ESI+: 598 [M+Na]
67	2	ESI+: 599 [M+Na]
68	2	ESI+: 569
69	2	ESI+: 652
70	2	ESI+: 641 [M+Na]
71	2	ESI+: 583
72	2	ESI+: 662 [M+Na]
73	2	ESI+: 677 [M+Na]
74	2	ESI+: 677 [M+Na]
75	2	ESI+: 655
76	2	ESI+: 677 [M+Na]
77	2	ESI+: 677 [M+Na]
78	2	ESI+: 610 [M+Na]
79	2	ESI-: 757 [M+Na]
80	2	ESI-: 663 [M+Na]
81	2	ESI-: 530
82	3	ESI-: 545 [M+Na] NMR1: 1.28-1.47 (4H, m), 1.90-2.03 (4H, m), 2.91-2.96 (3H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.64-3.83 (9H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 7.39-7.53 (2H, m), 7.63-8.07 (3H, m), 8.40-8.60 (1H, m)
83	3	ESI+: 591 NMR1: 1.31-1.47 (3H, m), 1.88-2.04 (3H, m), 3.15-3.36 (2H, m), 3.58-3.85 (9H, m), 4.37-4.47 (2H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.62-8.05 (4H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
84	3	ESI+: 549 NMR1: 0.85-0.98 (4H, m), 1.31-1.47 (4H, m), 1.90-2.06 (4H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 3.04-3.21 (1H, m), 3.59-3.87 (9H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)

[0244]

[表96]

Ex	Syn	DATA
85	3	ESI+: 627 NMR1: 1.10-1.48 (5H, m), 1.81-2.08 (5H, m), 2.20-3.12 (4H, m), 3.62-3.86 (11H, m), 7.40-7.93 (6H, m), 8.40-8.60 (1H, m)
86	3	ESI+: 591 NMR1: 1.21-1.66 (10H, m), 1.79-1.99 (6H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 2.96-3.15 (3H, m), 3.61-3.85 (9H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
87	3	ESI+: 585 NMR1: 1.15-1.35 (4H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.86-3.01 (1H, m), 3.56-3.83 (9H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.57-8.03 (9H, m), 8.36-8.56 (1H, m)
88	3	ESI+: 599 NMR1: 1.23-1.41 (4H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 3.61-3.85 (9H, m), 4.33-4.34 (2H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.34-7.50 (7H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
89	3	ESI+: 550 NMR1: 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.39 (4H, m), 1.59-1.72 (2H, m), 1.79-2.00 (4H, m), 2.91-3.11 (3H, m), 3.54-3.74 (9H, m), 6.26-6.39 (1H, m), 6.91-7.06 (2H, m), 7.36-7.88 (5H, m)
90	3	ESI+: 584 NMR1: 1.10-1.31 (4H, m), 1.53-1.93 (4H, m), 2.81-2.97 (1H, m), 3.51-3.73 (9H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 6.83-6.96 (1H, m), 7.33-7.87 (11H, m)
91	3	ESI+: 598 NMR1: 1.13-1.36 (4H, m), 1.77-1.99 (4H, m), 2.87-3.06 (1H, m), 3.51-3.76 (9H, m), 4.31 (2H, s), 6.21-6.38 (1H, m), 6.89-7.08 (2H, m), 7.30-7.52 (8H, m), 7.73-7.88 (2H, m)
92	3	ESI+: 606 [M+Na]

[0245]

[表97]

Ex	Syn	DATA
93	3	ESI+: 573 [M+Na] NMR1: 1.23-1.37 (4H, m), 1.84-2.01 (4H, m), 2.59-2.68 (6H, m), 2.88-3.04 (1H, m), 3.57-3.74 (9H, m), 6.25-6.38 (1H, m), 6.85-7.16 (4H, m), 7.36-7.58 (2H, m), 7.74-7.88 (2H, m)
94	3	ESI+: 598
95	3	ESI+: 606 [M+Na]
96	3	ESI+: 609
97	3	ESI+: 606
98	3	ESI+: 584 [M+Na]
99	4	ESI+: 472 NMR1: 1.13-1.37 (4H, m), 1.75-2.11 (4H, m), 2.18 (6H, s), 3.60-3.84 (9H, m), 6.09 (1H, s), 7.36-7.66 (4H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.83-7.34 (1H, m)
100	4	ESI+: 473 NMR1: 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.92-1.39 (4H, m), 1.78-2.01 (4H, m), 2.32-2.53 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55-3.85 (9H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)
101	4	ESI+: 535 NMR1: 1.09-1.36 (4H, m), 1.88-2.03 (5H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 3.62-3.83 (11H, m), 7.19-7.51 (7H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.42-8.57 (1H, m)
102	4	ESI+: 551 NMR1: 1.28-1.60 (4H, m), 1.99-2.26 (4H, m), 2.94-3.07 (1H, m), 3.62-3.85 (9H, m), 4.01-4.08 (2H, m), 6.82 (2H, d), 7.34-7.53 (4H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.42-8.57 (1H, m), 8.90 (1H, br-s), 9.70 (1H, s)
103	4	ESI+: 551 NMR1: 1.29-1.63 (4H, m), 1.99-2.27 (4H, m), 2.97-3.11 (1H, m), 3.66-3.85 (9H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 6.81-6.98 (3H, m), 7.22-7.54 (3H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m), 8.93-9.11 (1H, m), 9.69 (1H, s)
104	4	ESI+: 551 NMR1: 1.15-1.32 (4H, m), 1.89-2.04 (4H, m), 2.31-2.55 (3H, m), 3.62-3.83 (9H, m), 3.89 (2H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.57 (1H, m)

[0246]

[表98]

Ex	Syn	DATA
105	4	ESI+: 595 NMR1: 1.10-1.36 (4H, m), 1.89-2.01 (4H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 3.65-3.83 (14H, m), 3.97 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.82-4.88 (1H, m), 6.77-6.93 (3H, m), 7.18-7.51 (3H, m), 7.64-8.04 (3H, m), 8.41-8.57 (1H, m)
106	4	ESI+: 636 NMR1: 1.02-1.56 (7H, m), 1.76-2.01 (4H, m), 2.24-2.37 (1H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.63-3.85 (9H, m), 5.01 (2H, s), 7.22-7.51 (8H, m), 7.64-8.05 (4H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
107	4	ESI+: 555 NMR1: 0.73-1.39 (11H, m), 0.91 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.56-1.99 (9H, m), 2.33-2.57 (2H, m), 3.64-3.85 (8H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m), 8.62 (1H, br-s)
108	4	ESI+: 565 NMR1: 1.13-1.37 (8H, m), 1.78-2.38 (6H, m), 3.62-4.17 (10H, m), 6.64-6.74 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.64-8.03 (3H, m), 8.41-8.56 (1H, m)
109	4	ESI+: 618 NMR1: 1.30-1.58 (4H, m), 1.98-2.28 (7H, m), 2.87-2.47 (7H, m), 3.63-3.83 (9H, m), 4.20-4.29 (2H, m), 7.38-7.66 (7H, m), 7.77-8.05 (2H, m), 8.41-8.57 (1H, m), 9.09-9.28 (1H, m), 10.94 (1H, br-s)
110	4	ESI+: 625 NMR1: 1.10-1.26 (2H, m), 1.48-1.61 (2H, m), 1.83-2.05 (4H, m), 2.37-2.58 (1H, m), 3.54-3.84 (13H, m), 7.19-7.49 (12H, m), 7.64-8.02 (3H, m), 8.40-8.54 (1H, m)
111	4	ESI+: 501 NMR1: 0.96 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.22-1.40 (4H, m), 1.68-2.05 (4H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 3.65-3.82 (9H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.78-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)
112	4	ESI+: 569
113	4	ESI+: 569
114	4	ESI+: 569

[0247]

[表99]

Ex	Syn	DATA
115	5	ESI+ 538 [M+Na] NMR1: 1.37-1.62 (6H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.56-2.65 (6H, m), 3.70-3.98 (9H, m), 6.15 (1H, m), 7.42-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)
116	5	ESI+: 618 [M+Na] NMR1: 1.18-1.29 (2H, m), 1.33-1.44 (2H, m), 1.87-2.00 (4H, m), 3.70-3.78 (9H, m), 4.17-4.12 (2H, m), 5.80-5.94 (1H, m), 6.17-6.28 (1H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
117	5	ESI+: 604 [M+Na] NMR1: 1.22-1.48 (4H, m), 1.91-2.03 (4H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.67-3.85 (9H, m), 6.07 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.36-7.52 (4H, m), 7.66-7.06 (3H, m), 8.23-8.78 (2H, m)
118	5	ESI+: 617 [M+Na] NMR1: 1.17-1.38 (4H, m), 1.78-2.01 (4H, m), 3.59-3.72 (9H, m), 4.17 (2H, br-s), 5.82 (1H, br-s), 6.13-6.37 (2H, m), 6.89-7.05 (1H, m), 7.09-7.12 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.37-7.52 (2H, m), 7.75-7.88 (2H, m)
119	5	ESI+: 632[M+Na] NMR1: 1.36-1.52 (2H, m), 1.52-1.66 (4H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.71 (3H, S), 3.66-3.84 (8H, m), 3.92-4.07 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 6.84-6.90 (1H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.66-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)
120	5	ESI+: 581 NMR1: 1.02-1.42 (4H, m), 1.69-2.03 (4H, m), 3.60-3.74 (8H, m), 6.01-6.07 (1H, m), 6.26-6.38 (1H, m), 6.92-7.08 (2H, m), 7.33-7.88 (6H, m), 8.28-8.43 (1H, m)
121	5	ESI+: 607 NMR1: 1.08-1.39 (4H, m), 1.79-2.01 (4H, m), 3.59-3.74 (12H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 5.71-5.79 (1H, m), 6.01-6.16 (1H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 6.84-7.04 (3H, m), 7.05-7.19 (2H, m), 7.37-7.55 (2H, m), 7.75-7.96 (2H, m)

[0248]

[表100]

Ex	Syn	DATA
122	5	ESI+: 669 [M+Na] NMR1: 1.16-1.42 (4H, m), 1.84-2.06 (4H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.59-3.75 (9H, m), 6.10-6.14 (1H, m), 6.28-6.38 (1H, m), 6.93-7.06 (1H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.38-7.87 (8H, m), 8.46-8.62 (1H, m)
123	5	ESI+: 610 [M+Na] NMR1: 1.19-1.44 (4H, m), 1.86-2.05 (4H, m), 3.36-3.51 (1H, m), 3.58-3.75 (9H, m), 6.26-6.38 (1H, m), 6.91-7.97 (1H, m), 7.38-7.87 (8H, m), 8.86-8.96 (1H, m)
124	5	ESI+: 599 [M+Na] NMR1: 1.12-1.38 (4H, m), 1.79-2.02 (4H, m), 3.60-3.74 (9H, m), 4.19 (2H, d, J = 6 Hz), 5.77-5.87 (1H, m), 6.10-6.38 (2H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.18-7.36 (5H, m), 7.36-7.59 (2H, m), 7.63-7.88 (2H, m)
125	5	ESI+: 610 [M+Na]
126	5	ESI+: 610 [M+Na]
127	5	ESI+: 624 [M+Na]
128	5	ESI+: 585 [M+Na]
129	5	ESI+: 619 [M+Na]
130	5	ESI+: 628 [M+Na]
131	5	ESI+: 624 [M+Na]
132	5	ESI+: 585 [M+Na]
133	5	ESI+: 619 [M+Na]
134	5	ESI+: 619 [M+Na]
135	5	ESI+: 619 [M+Na]
136	6	ESI+: 580 [M+Na] NMR1: 1.63-2.50 (2H, m), 3.35-3.79 (2H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 3.51-3.82 (16H, m), 5.52-5.74 (1H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65-8.05 (3H, m), 8.41-8.59 (1H, m)
137	6	ESI+: 573 NMR1: 1.30-1.42 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.28-2.23 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.22-3.46 (3H, m), 3.67-3.81 (9H, m), 6.14-6.33 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.42-8.58 (1H, m)

[0249]

[表101]

Ex	Syn	DATA
138	6	ESI+: 568 [M+Na] NMR1: 1.17-1.47 (4H, m), 1.84-1.91 (4H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.67-3.83 (11H, m), 5.50-5.94 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.66-8.04 (3H, m), 8.41-8.59 (1H, m)
139	6	ESI+: 600 NMR1: 1.06-1.38 (4H, m), 1.77-2.02 (4H, m), 2.26-3.14 (4H, m), 3.55-3.74 (10H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 6.27-6.37 (1H, m), 6.90-7.09 (1H, m), 7.37-7.96 (6H, m)
140	6	ESI+: 599 NMR1: 1.00-2.20 (15H, m), 2.89-3.14 (1H, m), 2.29-2.37 (6H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.57-3.84 (9H, m), 5.48-5.65 (1H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 6.88-7.05 (1H, m), 7.35-8.01 (5H, m)
141	6	ESI+: 614
142	6	ESI+: 645 NMR1: 1.09-1.34 (4H, m), 1.79-2.02 (4H, m), 3.56-3.81 (10H, m), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 5.87-5.95 (1H, m), 6.24-6.41 (2H, m), 6.87-7.04 (1H, m), 7.37-7.60 (4H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 7.75-7.91 (2H, m)
143	6	ESI+: 600 [M+Na] NMR1: 1.12-1.40 (4H, m), 1.81-2.01 (4H, m), 3.59-3.76 (9H, m), 4.21 (2H, d, J = 6 Hz), 5.91-5.99 (1H, m), 6.23-6.41 (2H, m), 6.87-7.04 (1H, m), 7.19-7.24 (2H, m), 7.37-7.61 (2H, m), 7.64-7.90 (2H, m), 8.31-8.50 (1H, m)
144	6	ESI+: 624 [M+Na]
145	6	ESI+: 577 [M+Na]
146	6	ESI+: 562 [M+Na]
147	6	ESI+: 611
148	7	ESI+: 544
149	8	ESI+: 459
150	8	ESI+: 458 NMR1: 0.82-1.03 (4H, m), 1.35-2.60 (2H, m), 1.65-1.82 (4H, m), 2.99-3.03 (2H, m), 3.56-3.75 (8H, m), 6.23-6.37 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.37-7.48 (2H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m)

[0250]

[表102]

Ex	Syn	DATA
151	8	ESI+: 516 NMR1: 1.28-1.45 (4H, m), 1.77-2.03 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.52-3.84 (10H, m), 7.40-8.05 (6H, m), 8.41-8.60 (1H, m)
152	8	ESI+: 529
153	8	ESI+: 541
154	8	ESI+: 541
155	8	ESI+: 458
156	8	ESI+: 555
157	8	ESI+: 555
158	8	ESI+: 555
159	8	ESI+: 555
160	8	ESI+: 555
161	8	ESI+: 555
162	8	ESI+: 555
163	8	ESI+: 541
164	8	ESI+: 570
165	8	ESI+: 445 NMR1: 1.13-1.28 (2H, m), 1.41-1.73 (3H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 3.66-3.76 (8H, m), 4.97-5.07 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.39-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.72-7.77 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m)
166	8	ESI+: 459 NMR1: 0.98-1.15 (4H, m), 1.62-1.86 (5H, m), 3.64-3.78 (8H, m), 4.20 (2H, d), 6.43 (1H, s), 7.39-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.74-7.79 (1H, m), 7.84-7.89 (1H, m)
167	8	ESI+: 476
168	8	ESI+: 476
169	8	ESI+: 445
170	9	ESI+: 564, 566
171	9	ESI+: 586 [M+Na]

[0251]

[表103]

Ex	Syn	DATA
172	10	ESI+: 514 NMR1: 1.19-1.36 (4H, m), 1.79-2.22 (4H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.43-3.80 (16H, m), 6.24-6.37 (1H, m), 6.89-7.03 (1H, m), 7.37-7.55 (2H, m), 7.64-6.96 (3H, m)
173	10	ESI+: 514 NMR1: 1.39-1.89 (8H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.38-2.47 (4H, m), 3.51-3.77 (12H, m), 3.91 (1H, br-s), 6.32 (1H, br-s), 6.98 (1H, br-s), 7.34-8.04 (5H, m)
174	10	ESI+: 528 NMR1: 0.75-1.58 (8H, m), 1.75-1.88 (4H, m), 2.06-1.20 (1H, m), 2.99-3.20 (1H, m), 3.46-3.74 (9H, m), 6.18-6.40 (1H, m), 7.09-7.18 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.50-7.89 (3H, m)
175	10	ESI+: 512
176	10	ESI+: 498
177	10	ESI+: 526
178	10	ESI+: 512
179	10	ESI+: 554
180	10	ESI+: 526
181	11	ESI+: 549 [M+Na] NMR1: 1.34-1.50 (2H, m), 1.51-1.75 (8H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.64-3.86 (9H, m), 4.24-4.36 (1H, m), 7.38-7.55 (2H, m), 7.64-8.06 (3H, m), 8.40-8.60 (1H, m)
182	11	ESI+: 535 [M+Na]
183	11	ESI+: 512 NMR1: 1.32-1.43 (2H, m), 1.52-1.69 (2H, m), 1.75-2.03 (6H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.59-3.88 (9H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 6.35 (1H, br-s), 7.07-7.15 (1H, m), 7.35-7.98 (5H, m)
184	11	ESI+: 548 [M+Na]
185	11	ESI+: 534 [M+Na]

[0252]

[表104]

Ex	Syn	DATA
186	12	ESI+: 570 NMR1: 1.32-1.57 (10H, m), 1.74-2.01 (4H, m), 2.29-2.40 (4H, m), 2.82-2.83 (2H, m), 3.53-3.84 (10H, m), 7.39-7.52 (3H, m), 7.64-8.05 (3H, m), 8.41-8.58 (1H, m)
187	12	ESI+: 555
188	12	ESI+: 619
189	12	ESI+: 555
190	12	ESI+: 583
191	12	ESI+: 670
192	12	ESI+: 541
193	14	ESI+: 509 [M+Na] NMR1: 1.20-1.45 (4H, m), 1.76-2.02 (7H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.65-3.85 (9H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.63-8.07 (4H, m), 8.40-8.61 (1H, m)
194	14	ESI+: 508 [M+Na]
195	14	ESI+: 508 [M+Na] NMR1: 1.19-1.38 (4H, m), 1.78 (3H, s), 1.79-2.08 (4H, m), 3.53 (1H, br-s), 3.66 (8H, br-s), 3.80 (1H, br-s), 6.10 (1H, s), 7.37-7.66 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz)
196	14	ESI+: 500 NMR1: 1.33-1.70 (5H, m), 1.89-2.06 (5H, m), 2.47-2.50 (3H, m), 2.64-2.84 (2H, m), 3.58-3.74 (9H, m), 6.25 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.36-7.66 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz)
197	15	ESI+: 458 NMR1: 0.94-1.33 (3H, m), 1.04 (3H, d, J = 6 Hz), 1.71-2.34 (7H, m), 3.59-3.71 (9H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 6.85-7.01 (1H, m), 7.76-7.86 (2H, m)
198	15	ESI+: 472 NMR1: 1.14-1.32 (4H, m), 1.71-2.26 (11H, m), 3.56-3.73 (9H, m), 6.22-6.37 (1H, m), 6.84-7.04 (1H, m), 7.33-7.97 (4H, m)

[0253]

[表105]

Ex	Syn	DATA
199	15	ESI+: 486 NMR1: 0.81-1.01 (2H, m), 1.04-1.27 (2H, m), 1.39-1.53 (1H, m), 1.73-1.88 (4H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.10-2.38 (4H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.58-3.73 (8H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.50-7.88 (2H, m)
200	15	ESI+: 472 NMR1: 0.82-1.01 (4H, m), 1.38-1.61 (2H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 2.12-2.26 (3H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.58-3.73 (8H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.37-7.48 (2H, m), 7.49-7.89 (3H, m)
201	16	ESI+: 528 NMR1: 0.89-1.13 (2H, m), 1.37-1.60 (3H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.96-3.14 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.45-3.78 (9H, m), 3.84-3.98 (4H, m), 6.36-6.47 (1H, m), 7.30-7.71 (4H, m), 7.71-8.00 (3H, m), 11.04-11.32 (1H, m)
202	16	ESI+: 526
203	16	ESI+: 526
204	16	ESI+: 569
205	21	ESI+: 569
206	16	ESI+: 518 NMR1: 0.93-1.11 (2H, m), 1.35-1.62 (3H, m), 1.83-2.13 (5H, m), 2.66-2.78 (3H, m), 3.06-3.27 (2H, m), 3.30-3.74 (10H, m), 4.71-5.02 (2H, m), 6.28-6.43 (1H, m), 7.18-7.33 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.50-7.88 (3H, m), 10.21-10.46 (1H, m)
207	16	ESI+: 530
208	17	ESI+: 543
209	18	ESI+: 585 [M+Na] NMR1: 1.11-1.28 (2H, m), 1.42-1.60 (2H, m), 1.67-1.94 (5H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 3.14 (2H, t), 3.22 (2H, t), 3.61-3.81 (8H, m), 4.21 (2H, d), 6.44 (1H, s), 7.38-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.77 (1H, d), 7.87 (1H, d)
210	20	ESI+: 651 [M+Na]
211	21	ESI+: 569
212	22	ESI+: 567 [M+Na]

[0254]

[表106]

Ex	Syn	DATA
213	22	ESI+: 581 [M+Na]
214	22	ESI+: 598 [M+Na]
215	22	ESI+: 598 [M+Na]
216	23	ESI+: 529 NMR1: 1.10-1.26 (2H, m), 1.42-1.56 (2H, m), 1.71-1.84 (1H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 3.03-3.83 (15H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.24 (2H, d), 6.43 (1H, s), 7.39-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, t), 7.74-7.78 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 10.32 (1H, br-s)
217	23	ESI+: 546
218	23	ESI+: 546
219	26	ESI+: 530 NMR1: 0.82-1.01 (2H, m), 1.08-1.23 (2H, m), 1.37-1.52 (1H, m), 1.66-1.86 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23-2.34 (1H, m), 3.01-3.16 (2H, m), 3.19-3.24 (4H, m), 3.58-3.73 (8H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.08-7.18 (1H, m), 7.37-7.48 (2H, m), 7.50-7.88 (3H, m)

[0255]

[表107]

Ex	Syn	DATA
220	2	ESI+: 543
221	4	ESI+: 486
222	8	ESI+: 458
223	23	ESI+: 528
224	2	ESI+: 724 [M+Na]
225	225	ESI+: 601
226	10	ESI+: 516
227	10	ESI+: 574
228	25	ESI+: 562
229	25	ESI+: 598 [M+Na] NMR1: 0.99-1.14 (2H, m), 1.44-1.61 (3H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.99-4.56 (19H, m), 6.15 (1H, s), 7.37-7.68 (4H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m)
230	258	ESI+: 584 [M+Na]
231	258	ESI+: 598 [M+Na] NMR1: 0.81-1.04 (2H, m), 1.12-1.31 (2H, m), 0.81-1.31 (1H, m), 1.39-1.52 (1H, m), 1.66-1.88 (4H, m), 2.85-3.04 (8H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.57-3.73 (8H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.35-7.88 (5H, m)
232	258	ESI+: 598 [M+Na]
233	2	ESI+: 691 [M+Na]
234	2	ESI+: 662 [M+Na]
235	2	ESI+: 691 [M+Na]
236	2	ESI+: 662 [M+Na]
237	10	ESI+: 626
238	10	ESI+: 573
239	239	ESI+: 605
240	18	ESI+: 584 [M+Na]
241	18	ESI+: 584 [M+Na]
242	3	ESI+: 634 [M+Na]
243	4	ESI+: 542

[0256]

[表108]

Ex	Syn	DATA
244	4	ESI+: 558
245	245	ESI+: 574
246	275,16	ESI+: 556 NMR1: 0.79-1.29 (8H, m), 1.42-1.65 (3H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.01-2.19 (2H, m), 2.7 5-2.87 (1H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.39-3.85 (14H, m), 6.27-6.41 (1H, m), 7.17-7.28 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m), 8.94-9.14 (1H, m)
247	10	ESI+: 592
248	10	ESI+: 726
249	10	ESI+: 542
250	26,16	ESI+: 578
251	26	ESI+: 698
252	26,16	ESI+: 578
253	26	ESI+: 698
254	26	ESI+: 578
255	26	ESI+: 698
256	4	ESI+: 564
257	18	ESI+: 584 [M+Na]
258	258	ESI+: 612 [M+Na]
259	26,16	ESI+: 548
260	26	ESI+: 638
261	26,16	ESI+: 592
262	26,16	ESI+: 587
263	4,16	ESI+: 556
264	26,16	ESI+: 563
265	26,16	ESI+: 576
266	26,16	ESI+: 570
267	26,16	ESI+: 596
268	26,16	ESI+: 594
269	26,16	ESI+: 533 [M+Na]
270	26,16	ESI+: 555

[0257]

[表109]

Ex	Syn	DATA
271	26,16	ESI+: 570 NMR1: 0.28-0.42 (2H, m), 0.58-0.68 (2H, m), 0.92-1.26 (4H, m), 1.36-1.64 (3H, m), 1.80-2.06 (5H, m), 2.97-3.22 (4H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.53-3.77 (10H, m), 2.27-6.41 (1H, m), 7.15-7.26 (1H, m), 7.35-7.88 (5H, m), 8.93-8.09 (1H, m)
272	279,16	ESI+: 536
273	26,16	ESI+: 593
274	386,16	ESI+: 516 NMR1: 0.78-1.01 (3H, m), 1.07-1.31 (3H, m), 1.39-1.55 (1H, m), 1.66-1.88 (4H, m), 2.12-1.19 (3H, br s), 2.22-2.34 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.59-3.78 (8H, m), 4.20 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.25-6.37 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.38-7.91 (5H, m)
275	275	ESI+: 556
276	14	ESI+: 509 [M+Na]
277	3	ESI+: 545 [M+Na]
278	1,16	ESI+: 541
279	279	ESI+: 536
280	26,16	ESI+: 544 NMR1: 0.82-1.12 (2H, m), 1.12-1.29 (1H, m), 1.33-1.61 (3H, m), 1.82-2.04 (6H, m), 2.66 (3H, s), 2.93-3.05 (1H, m), 3.05-3.24 (3H, m), 3.24 (3H, s), 3.35-3.42 (2H, m), 3.59-3.75 (8H, m), 6.28-6.42 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.38-7.90 (5H, m), 9.46-9.65 (1H, m)
281	26	ESI+: 504
282	26,16	ESI+: 550
283	26,16	ESI+: 532
284	279,16	ESI+: 554
285	26,16	ESI+: 530
286	2	ESI+: 589
287	275,16	ESI+: 544
288	1	ESI+: 586
289	289	ESI+: 486

[0258]

[表110]

Ex	Syn	DATA
290	333,16	ESI+: 578 [M+Na]
291	1	ESI+: 559
292	23	ESI+: 556
293	8	ESI+: 459
294	23	ESI+: 529
295	295	ESI+: 627
296	295	ESI+: 627
297	8	ESI+: 527
298	8	ESI+: 527
299	4	ESI+: 486
300	26	ESI+: 500
301	26	ESI+: 500
302	4,16	ESI+: 541
303	4,16	ESI+: 541
304	26,16	ESI+: 532
305	26,16	ESI+: 546
306	26,16	ESI+: 558
307	295,16	ESI+: 528
308	295,16	ESI+: 544
309	295,16	ESI+: 544
310	295,16	ESI+: 562
311	295,16	ESI+: 562
312	295,16	ESI+: 544
313	295,16	ESI+: 544
314	295,16	ESI+: 530
315	295,16	ESI+: 530
316	295,16	ESI+: 530
317	295,16	ESI+: 530
318	295,16	ESI+: 548
319	295,16	ESI+: 548
320	335	ESI+: 550 [M+Na]

[0259]

[表111]

Ex	Syn	DATA
321	295,16	ESI+: 562
322	295,16	ESI+: 562
323	4,16	ESI+: 522
324	4	ESI+: 536
325	325	ESI+: 518
326	326	ESI+: 562
327	4	ESI+: 518
328	328	ESI+: 564 [M+Na]
329	325	ESI+: 504
330	15	ESI+: 532 NMR1: 0.77-1.04 (3H, m), 1.07-1.31 (6H, m), 1.37-1.54 (1H, m), 1.65-1.87 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 3.01-3.17 (2H, m), 3.56-3.75 (8H, m), 4.57-4.80 (1H, m), 6.25-6.38 (1H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
331	15	ESI+: 532
332	15	ESI+: 550
333	333	ESI+: 578
334	326,16	ESI+: 546
335	335	ESI+: 542
336	326	ESI+: 562
337	326	ESI+: 579 [M+Na]
338	4	ESI+: 560 NMR1: 0.73-1.05 (8H, m), 1.08-1.35 (4H, m), 1.38-1.51 (1H, m), 1.51-1.62 (1H, m), 2.36-2.50 (3H, m), 3.00-3.18 (3H, m), 3.56-3.76 (8H, m), 4.03-4.34 (2H, m), 6.24-6.40 (1H, m), 7.07-7.19 (1H, m), 7.37-7.90 (5H, m)
339	4,16	ESI+: 560
340	26,16	ESI+: 514
341	326	NMR1: 0.78-0.86 (3H, m), 0.86-1.01 (2H, m), 1.09-1.23 (4H, m), 1.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 1.29-1.39 (2H, m), 1.40-1.53 (1H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 3.04-3.19 (1H, m), 3.6-3.74 (8H, m), 4.49-4.70 (1H, m), 6.26-6.37 (1H, m), 7.05-7.14 (1H, m), 7.37-7.48 (5H, m)

[0260]

[表112]

Ex	Syn	DATA
342	343,16	ESI+: 548
343	343	FAB+: 534
344	4,16	ESI+: 546 NMR1: 0.98-0.38 (8H, m), 1.43-1.65 (3H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 1.95-2.17 (4H, m), 3.05-3.39 (5H, m), 3.59-3.72 (8H, m), 3.82-3.98 (1H, m), 4.59-4.93 (2H, m), 6.25-6.43 (1H, m), 7.17-7.29 (1H, m), 7.37-7.88 (5H, m), 9.33-9.61 (1H, m)
345	345	ESI+: 560
346	26	ESI+: 558
347	26	ESI+: 630
348	343	ESI+: 516
349	343	ESI+: 530
350	343	ESI+: 546
351	343	ESI+: 634
352	353	ESI-: 572
353	353	ESI-: 556
354	343	ESI-: 532
355	353	ESI-: 556
356	343	ESI-: 546
357	2	ESI+: 516
358	353	ESI+: 542
359	2	ESI+: 529
360	2	ESI+: 557
361	353	ESI+: 542
362	26,16	ESI+: 558
363	4	ESI+: 544 NMR1: 0.81-1.01 (5H, m), 1.07-1.28 (2H, m), 1.37-1.56 (1H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.25-3.31 (3H, m), 3.50-3.75 (8H, m), 4.47-4.70 (1H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.01-7.16 (1H, m), 7.37-7.88 (5H, m)
364	1	ESI+: 572

[0261]

[表113]

Ex	Syn	DATA
365	1	ESI-: 572
366	1	ESI-: 586
367	289	ESI+: 472
368	289	ESI+: 472
369	289	ESI+: 486
370	23	ESI+: 542 NMR1: 0.93-1.10 (2H, m), 1.25 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.39-1.59 (3H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.98-3.27 (5H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.43-3.76 (4H, m), 3.86-3.97 (5H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.38-4.48 (1H, m), 6.36 (1H, s), 7.40-7.72 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.0 Hz)
371	23	ESI+: 542 NMR1: 0.93-1.07 (2H, m), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.39-1.59 (3H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.98-3.28 (5H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 3.43-3.65 (3H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 3.87-3.97 (5H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.40-7.69 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.0 Hz)
372	23	ESI+: 556
373	343	ESI+: 560
374	326	ESI+: 576 NMR1: 7.94-1.03 (2H, m), 1.08-1.30 (5H, m), 1.38-1.53 (1H, m), 1.64-1.87 (4H, m), 2.54-2.66 (3H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.59-3.76 (8H, m), 4.47-4.70 (1H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.08-7.18 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
375	15	ESI+: 544 NMR1: 0.80-0.98 (2H, m), 1.03 (6H, s), 1.10-1.31 (2H, m), 1.39-1.62 (1H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.20-2.33 (6H, m), 3.01-3.19 (2H, m), 3.58-3.75 (8H, m), 3.89 (1H, s), 6.25-6.37 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.38-7.87 (5H, m)
376	22	ESI+: 586
377	8	ESI+: 486
378	23	ESI+: 556

[0262]

[表114]

Ex	Syn	DATA
379	26	ESI+: 530
380	26	ESI+: 530
381	417	ESI+: 544
382	417	ESI+: 544
383	4	ESI+: 532
384	15	ESI+: 546 NMR1: 0.77-1.05 (5H, m), 1.05-1.34 (5H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 1.65-1.91 (4H, m), 2.12-2.24 (3H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.64-2.85 (1H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.58-3.76 (8H, m), 4.37-4.62 (1H, m), 6.24-6.39 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.36-7.90 (5H, m)
385	4,16	ESI+: 558 NMR1: 0.87-0.89 (1H, m), 0.95-1.15 (2H, m), 1.15-1.31 (7H, m), 1.31-1.44 (2H, m), 1.44-1.63 (3H, m), 1.79-2.18 (5H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 3.05-3.38 (4H, m), 3.53-3.75 (9H, m), 5.00-5.09 (1H, m), 6.26-6.40 (1H, m), 7.16-7.26 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m), 8.07-8.20 (1H, m)
386	386	ESI+: 562 NMR1: 0.82-1.08 (5H, m), 1.08-1.34 (2H, m), 1.38-1.53 (1H, m), 1.58-1.65 (1H, m), 1.68-1.88 (3H, m), 3.02-3.18 (3H, m), 3.24-3.37 (3H, m), 3.60-3.81 (8H, m), 4.01-4.36 (3H, m), 6.25-6.39 (1H, m), 7.07-7.19 (1H, m), 7.38-7.93 (5H, m)
387	15	ESI+: 486
388	15	ESI+: 500
389	15	ESI+: 486
390	15	ESI+: 500
391	343,16	ESI+: 558
392	343	ESI+: 544
393	343, 16	ESI+: 558 NMR1: 0.81-1.11 (2H, m), 1.12-1.31 (9H, m), 1.31-1.62 (2H, m), 1.80-2.01 (3H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.75-2.88 (4H, m), 3.04-3.32 (4H, m), 3.32-4.14 (8H, m), 4.41 (1H, s), 6.21-6.37 (1H, m), 7.14-7.26 (1H, m), 7.37-7.88 (5H, m), 8.41-8.54 (1H, m)

[0263]

[表115]

Ex	Syn	DATA
394	343	ESI+: 544
395	343	ESI+: 530
396	343	ESI+: 602 NMR1: 0.98-0.97 (3H, m), 1.04 (12H, s), 1.05-1.21 (1H, m), 1.21-1.33 (1H, m), 1.37-1.62 (1H, m), 1.67-1.86 (4H, m), 2.29-2.45 (4H, m), 3.01-3.16 (2H, m), 3.57-3.75 (8H, m), 5.15 (2H, s), 6.23-6.38 (1H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.37-7.90 (5H, m)
397	26,16	ESI+: 544 NMR1: 0.79-0.90 (1H, m), 0.91-1.20 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.22-1.32 (1H, m), 1.35-1.62 (3H, s), 1.79-1.93 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.64-2.75 (3H, m), 3.05-3.24 (4H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.44-3.53 (3H, m), 3.59-3.76 (8H, m), 6.25-6.41 (1H, m), 7.15-7.78 (1H, m), 7.38-7.90 (5H, m), 9.54-9.75 (1H, m)
398	343	ESI+: 558 NMR1: 0.81-1.11 (8H, m), 1.11-1.35 (2H, m), 1.40-1.63 (2H, m), 1.67-1.96 (4H, m), 2.14-2.42 (6H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 3.19-3.28 (1H, m), 3.58-3.87 (8H, m), 3.87-4.08 (1H, m), 6.23-6.41 (1H, m), 7.06-7.19 (1H, m), 7.34-7.91 (5H, m), 8.31 (1H, s)
399	4	ESI+: 530 NMR1: 0.77-1.04 (8H, m), 1.08-1.33 (1H, m), 1.39-1.61 (1H, m), 1.67-1.96 (4H, m), 2.84-2.97 (1H, m), 3.04-3.20 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.59-3.80 (8H, m), 6.24-6.36 (1H, m), 7.12 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.37-7.90 (5H, m)
400	26,16	ESI+: 586
401	26,16	ESI+: 588 NMR1: 0.79-1.12 (2H, m), 1.16-1.28 (7H, m), 1.33-1.61 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 1.92-1.97 (3H, s), 2.00-2.12 (2H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.28 (6H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 3.61-3.75 (11H, m), 3.77-3.89 (1H, m), 4.24-4.64 (1H, m), 6.29-6.43 (1H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.38-7.94 (5H, m), 8.29-8.46 (1H, m)

[0264]

[表116]

Ex	Syn	DATA
402	4,16	ESI+: 572 NMR1: 0.80-1.14 (2H, m), 1.14-1.30 (1H, m), 1.30-1.46 (1H, m), 1.46-1.65 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 1.93-2.13 (3H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.03-3.33 (7H, m), 3.41-3.98 (5H, m), 4.05-4.34 (2H, m), 4.34-4.78 (1H, m), 6.23-6.36 (1H, m), 7.16-7.29 (1H, m), 7.38-7.92 (5H, m), 8.22-8.41 (1H, m)
403	4,16	ESI+: 572 NMR1: 0.96-1.12 (2H, m), 1.12-1.31 (12H, m), 1.31-1.47 (1H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 1.94-2.22 (2H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 3.05-3.34 (4H, m), 3.39-3.98 (5H, m), 4.04-4.60 (5H, m), 6.23-6.37 (1H, m), 7.19-7.32 (1H, m), 7.38-7.93 (5H, m), 8.29-8.47 (1H, m)
404	26,16	ESI+: 584
405	386	ESI+: 562
406	1	ESI+: 588
407	1	ESI+: 458
408	1	ESI+: 590
409	1	ESI+: 586
410	289	ESI+: 488
411	2	ESI+: 543
412	289	ESI+: 490
413	289	ESI+: 486
414	1	ESI+: 459
415	4,16	ESI+: 612
416	23	ESI+: 558
417	417	ESI+: 486 NMR1: 1.15-1.36 (3H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.46-1.60 (2H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 2.68 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.04-3.25 (2H, m), 3.40-4.16 (5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.98-7.98 (6H, m)
418	23	ESI+: 556
419	23	ESI+: 560
420	417	ESI+: 487

[0265]

[表117]

Ex	Syn	DATA
421	2	ESI+: 544
422	26	ESI+: 496 NMR1: 0.78-1.05 (4H, m), 1.05-1.30 (1H, m), 1.40-1.62 (1H, m), 1.68-1.95 (4H, m), 2.97-3.48 (4H, m), 3.55-3.73 (8H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.12 (1H, t, J = 4 Hz), 7.37-7.88 (5H, m)
423	26	ESI+: 534 NMR1: 0.82-1.01 (2H, m), 1.07-1.30 (2H, m), 1.39-1.57 (1H, m), 1.72-1.96 (4H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 3.03-3.50 (8H, m), 3.55-3.74 (8H, m), 6.24-6.37 (1H, m), 7.1-7.17 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
424	4	ESI+: 514 NMR1: 0.83-1.01 (8H, m), 1.08-1.23 (2H, m), 1.38-1.53 (1H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.59-3.73 (8H, m), 6.23-6.38 (1H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.36-7.88 (5H, m)
425	343	ESI+: 590
426	4,16	ESI+: 626
427	4	ESI+: 572
428	26	ESI+: 528
429	26	ESI+: 514
430	26	ESI+: 568 NMR1: 0.79-0.99 (2H, m), 0.99-1.09 (6H, m), 1.09-1.29 (1H, m), 1.39-1.60 (1H, m), 1.65-1.90 (4H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.96 (1H, s), 3.02-1.89 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.59-3.75 (8H, m), 4.01 (1H, s), 6.25-6.38 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.38-7.89 (5H, m)
431	1	ESI+: 458
432	2	ESI+: 543
433	433	ESI+: 516
434	15	ESI+: 544 NMR1: 0.83-1.02 (6H, m), 1.10-1.28 (2H, m), 1.38-1.53 (1H, m), 1.67-1.83 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.87-2.98 (1H, m), 3.03-3.16 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.59-3.76 (8H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)

[0266]

[表118]

Ex	Syn	DATA
435	4	ESI+: 558 NMR1: 0.83-1.05 (8H, m), 1.11-1.31 (2H, m), 1.40-1.52 (1H, m), 1.55-1.84 (3H, m), 2.92-3.16 (3H, m), 3.19-3.26 (3H, m), 3.28-3.29 (1H, m), 3.59-3.73 (8H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
436	436	ESI+: 527
437	26	ESI+: 582
438	26,16	ESI+: 582 NMR1: 0.96-1.12 (2H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 1.45-1.69 (3H, m), 1.81-1.92 (5H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 3.06-3.21 (2H, m), 3.28-3.40 (3H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.60-3.75 (8H, m), 3.81-3.94 (1H, m), 3.99-4.12 (2H, m), 6.31-6.42 (1H, m), 7.2-7.35 (1H, m), 7.38-7.91 (5H, m), 9.61-9.99 (1H, m)
439	439	ESI+: 556
440	439	ESI+: 542
441	26,16	ESI-: 598 NMR1: 0.91-1.12 (2H, m), 1.18-1.29 (6H, m), 1.32-1.63 (3H, m), 1.68-1.93 (5H, m), 1.96 (2H, s), 2.00-2.17 (4H, m), 2.64-2.74 (1H, m), 3.04-3.20 (3H, m), 3.22-3.35 (3H, m), 3.61-3.77 (8H, m), 6.32-6.47 (1H, m), 7.25-7.94 (6H, m), 8.61-8.81 (1H, m)
442	26	ESI+: 570 NMR1: 0.80-0.97 (2H, m), 1.03 (6H, s), 1.09-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (1H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.60-3.73 (8H, m), 3.87 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.12 (1H, d, J = 17 Hz), 5.73-5.84 (1H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.07-7.14 (1H, m), 7.38-7.88 (5H, m)
443	1	ESI+: 572
444	4	ESI+: 544
445	15	ESI+: 558

[0267]

[表119]

Ex	Syn	DATA
446	4	ESI+: 544 NMR1: 0.79-1.00 (4H, m), 0.91 (3H, d, J = 10.4 Hz), 1.07-1.17 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.40-1.57 (1H, m), 1.68-1.93 (4H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.02-3.20 (3H, m), 3.22 (3H, s), 3.40-3.52 (2H, m), 3.58-3.75 (2H, m), 3.89-4.12 (2H, m), 4.34-4.47 (1H, m), 6.20-6.31 (1H, m), 7.07-7.17 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
447	15	ESI+: 558 NMR1: 0.82-1.03 (3H, m), 0.93 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.10-1.29 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 8 Hz), 1.39-1.55 (1H, m), 1.67-1.89 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.33-2.42 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.02-3.19 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.41-3.53 (2H, m), 3.58-3.75 (2H, m), 3.89-4.14 (2H, m), 4.34-4.49 (1H, m), 6.20-6.31 (1H, m), 7.07-7.17 (1H, m), 7.37-7.90 (5H, m)
448	26,16	ESI+: 596
449	26	ESI+: 598 NMR1: 0.76-0.97 (2H, m), 1.02 (6H, s), 1.07-1.31 (2H, m), 1.36-1.53 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.66-1.86 (4H, m), 2.24 (2H, s), 2.37-2.50 (1H, m), 3.01-3.17 (4H, m), 3.58-3.75 (8H, m), 3.85 (1H, s), 5.13-5.20 (1H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.37-7.90 (5H, m)
450	4,16	ESI+: 542 NMR1: 0.77-1.11 (2H, m), 0.81 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.07-1.23 (1H, m), 1.23-1.40 (3H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.27-2.43 (4H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.58-3.75 (8H, m), 6.24-6.37 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.36-7.89 (5H, m)
451	1	ESI+: 588
452	289	ESI+: 488
453	10	ESI+: 558
454	295	ESI+: 556
455	295	ESI+: 542
456	295	ESI+: 556 NMR1: 0.82-1.03 (1H, m), 1.07-1.30 (1H, m), 1.36-1.72 (9H, m), 1.72-1.94 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.64-3.03 (5H, m), 3.12-3.27 (4H, m), 3.59-3.77 (8H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.06-7.19 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)

[0268]

[表120]

Ex	Syn	DATA
457	2	ESI+: 602
458	2	ESI+: 616
459	289	ESI+: 502
460	289	ESI+: 516
461	295	ESI+: 530 NMR1: 0.80-2.18 (12H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.18-3.29 (2H, m), 3.59-3.73 (8H, m), 5.05-5.26 (1H, m), 6.14 (1H, s), 7.36-7.66 (4H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m)
462	295	ESI+: 530
463	343	ESI+: 531
464	1	ESI+: 590
465	26	ESI+: 580
466	26,16	ESI+: 594
467	289	ESI+: 490
468	23	ESI-: 560
469	295	ESI-: 531
470	295	ESI-: 531
471	4	ESI-: 572 NMR1: 0.78-1.17 (17H, m), 1.17-1.40 (2H, m), 1.40-1.61 (2H, m), 1.68-1.90 (4H, m), 3.01-3.19 (2H, m), 3.58-3.75 (8H, m), 4.00-4.40 (1H, m), 6.23-6.38 (1H, m), 7.05-7.17 (1H, m), 7.37-7.88 (5H, m)
472	4	ESI+: 572
473	12	ESI+: 556 NMR-CDC13: 1.35-1.49 (2H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 2.07-2.26 (4H, m), 2.56-2.65 (4H, m), 3.14 (2H, s), 3.75-3.83 (8H, m), 3.83-4.00 (1H, m), 5.01-5.12 (1H, m), 6.22 (1H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 53 Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m)
474	12	ESI+: 572
475	12	ESI+: 588
476	12	ESI+: 614
477	12	ESI+: 600

[0269]

[表121]

Ex	Syn	DATA
478	12	ESI+: 574
479	12	ESI+: 574
480	295	ESI+: 556
481	13,16	ESI+: 582 NMR1: 0.80-1.34 (14H, m), 1.48-1.64 (1H, m), 1.67-1.85 (2H, m), 1.85-2.12 (3H, m), 2.69 (1H, s), 2.93-3.21 (3H, m), 3.25-3.25 (1H, m), 3.60-3.81 (8H, m), 4.29-4.42 (2H, m), 5.14-5.36 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.32-7.89 (6H, m), 7.96-8.14 (1H, m)
482	295	ESI+: 545 NMR1: 0.99-1.93 (13H, m), 2.39-2.56 (2H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.63-3.80 (8H, m), 3.94-4.28 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.39-7.69 (3H, m), 7.73-7.89 (1H, m), 7.83-7.90 (1H, m)
483	295	ESI+: 545 NMR1: 1.43-1.81 (12H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 2.39-2.60 (2H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 2.98-3.10 (1H, m), 3.63-3.81 (8H, m), 3.96-4.38 (4H, m), 6.43 (1H, s), 7.39-7.68 (3H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 7.84-7.89 (1H, m)
484	295,16	ESI+: 544 NMR1: 0.98-1.15 (2H, m), 1.38-1.69 (3H, m), 1.71-2.25 (8H, m), 2.97-3.90 (13H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 4.61-4.90 (2H, m), 6.16 (1H, s), 7.37-7.76 (5H, m), 7.83-7.88 (1H, m)
485	295,16	ESI+: 544 NMR1: 1.45-2.17 (13H, m), 3.18-3.33 (2H, m), 3.35-4.50 (12H, m), 4.61-4.92 (2H, m), 6.17 (1H, s), 7.36-7.76 (5H, m), 7.83-7.88 (1H, m)
486	295,16	ESI+: 571
487	295	ESI+: 570
488	26,16	ESI+: 545 NMR1: 0.80-3.34 (21H, m), 3.58-3.86 (8H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 6.43 (1H, s), 7.38-7.69 (3H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.84-7.90 (1H, m)

[0270]

[表122]

Ex	Syn	DATA
489	10	ESI+: 517
490	295,16	ESI+: 570 NMR1: 0.85-1.08 (1H, m), 1.08-1.32 (6H, m), 1.37-2.08 (10H, m), 2.12-2.28 (1H, m), 3.01-3.29 (2H, m), 3.55-3.80 (8H, m), 5.06-5.39 (1H, m), 6.27-6.40 (1H, m), 7.13-7.23 (1H, m), 7.37-7.97 (5H, m), 8.41-8.66 (1H, m)
491	26,16	ESI+: 584 NMR1: 0.84-1.11 (2H, m), 1.15-1.28 (10H, m), 1.32-1.47 (1H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.96-2.12 (2H, m), 3.02-3.25 (3H, m), 3.25-3.34 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.55-3.64 (3H, m), 3.69-3.99 (3H, m), 4.34-4.49 (1H, m), 5.47 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.02-6.17 (1H, m), 6.24-6.35 (1H, m), 7.18-7.27 (1H, m), 7.38-7.90 (5H, m), 8.65-8.81 (1H, m)
492	26,16	ESI+: 584 NMR1: 0.88-1.15 (1H, m), 1.15-1.31 (7H, m), 1.44-1.68 (3H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.96-2.12 (2H, m), 3.03-3.27 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.55-4.14 (8H, m), 4.35-4.48 (1H, m), 5.38-5.59 (2H, m), 5.92-6.08 (1H, m), 6.23-6.34 (1H, m), 7.13-7.24 (1H, m), 7.37-7.91 (5H, m), 8.70-8.94 (1H, m)
493	23	ESI+: 531
494	343	ESI+: 530
495	23	ESI+: 544 NMR1: 0.98-1.15 (2H, m), 1.25 (6H, s), 1.35-1.64 (3H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 1.98-2.19 (2H, m), 2.76-2.88 (4H, m), 3.07-3.33 (4H, m), 3.58-3.77 (8H, m), 6.18 (1H, s), 7.37-7.90 (6H, m)
496	10	ESI+: 516 NMR1: 0.89-1.06 (4H, m), 1.42-1.57 (1H, m), 1.71-1.95 (4H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.19-3.38 (7H, m), 3.61-3.72 (8H, m), 6.14 (1H, s), 7.37-7.67 (4H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m)

[0271]

[表123]

Ex	Syn	DATA
497	23	ESI+: 530 NMR1: 0.98-1.15 (2H, m), 1.38-1.62 (3H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 2.65-2.73 (3H, m), 3.09-3.42 (8H, m), 3.61-3.75 (10H, m), 6.17 (1H, s), 7.37-7.76 (5H, m), 7.83-7.88 (1H, m)
498	2	ESI+: 556
499	9,16	ESI+: 558 NMR1: 0.92-1.27 (5H, m), 1.43-1.62 (3H, m), 1.62-1.71 (1H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 3.05-3.22 (4H, m), 3.27 (3H, s), 4.40-3.52 (1H, m), 3.60-3.71 (8H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 6.26-6.39 (1H, m), 7.12-7.25 (1H, m), 7.37-7.87 (5H, m)
500	2	ESI+: 556 NMR1: 1.41-1.74 (7H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 1.98-2.18 (3H, m), 2.20-2.29 (4H, m), 2.63-2.71 (1H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.58-3.80 (9H, m), 4.99-5.11 (1H, m), 6.39 (1H, s), 7.38-7.69 (4H, m), 7.72-7.79 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m)
501	2	ESI+: 545
502	4	ESI+: 558
503	4	ESI+: 558
504	4	ESI+: 544
505	15	ESI+: 572 NMR1: 0.80-1.02 (10H, m), 1.02 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.14-1.33 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39-1.70 (1H, m), 1.73-1.87 (3H, m), 2.19 (2H, s), 3.02-3.23 (2H, m), 3.38-3.51 (1H, m), 3.58-3.77 (2H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 3.99-4.45 (2H, m), 6.20-6.32 (1H, m), 7.06-7.19 (1H, m), 7.37-7.90 (5H, m)
506	15	ESI+: 572 NMR1: 0.81-1.02 (10H, m), 1.02 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.14-1.33 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39-1.70 (1H, m), 1.73-1.87 (3H, m), 2.20 (2H, s), 3.01-3.23 (2H, m), 3.38-3.51 (1H, m), 3.58-3.77 (2H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 3.99-4.45 (2H, m), 6.21-6.31 (1H, m), 7.06-7.17 (1H, m), 7.37-7.87 (5H, m)

[0272]

[表124]

Ex	Syn	DATA
507	15	ESI+: 558 NMR1: 0.82-1.03 (3H, m), 0.93 (3H, d, J = 6 Hz), 1.09-1.27 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 5.6 Hz), 1.39-1.53 (1H, m), 1.66-1.85 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.33-2.41 (1H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.01-3.21 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.40-3.52 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.01-4.13 (1H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 6.19-6.32 (1H, m), 7.06-7.18 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
508	4	ESI+: 572 NMR1: 0.82-1.05 (9H, m), 1.23-1.33 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39-1.53 (1H, m), 1.56-1.65 (1H, m), 1.66-1.84 (3H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.40-3.51 (1H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.01-4.13 (1H, m), 4.34-4.47 (1H, m), 6.20-6.32 (1H, m), 7.06-7.18 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)
509	4	ESI+: 544
510	295,16	ESI+: 544 NMR1: 1.45-1.59 (2H, m), 1.66-2.02 (10H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 3.19-3.32 (2H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.60-3.76 (8H, m), 4.02-4.21 (2H, m), 4.59-4.95 (1H, m), 6.18 (1H, s), 7.37-7.76 (5H, m), 7.89-7.88 (1H, m)
511	295,16	ESI+: 544 NMR1: 0.97-1.16 (2H, m), 1.40-1.65 (3H, m), 1.69-2.00 (5H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 3.02-4.17 (15H, m), 4.61-4.96 (1H, m), 6.18 (1H, s), 7.36-7.89 (6H, m)
512	295,16	ESI+: 556 NMR1: 1.44-1.58 (2H, m), 1.64-2.11 (11H, m), 3.05-3.98 (19H, m), 6.19 (1H, s), 7.37-7.90 (6H, m)
513	295,16	ESI+: 556 NMR1: 0.97-1.16 (2H, m), 1.37-1.63 (3H, m), 1.66-1.78 (1H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.13-2.30 (1H, m), 3.00-4.00 (19H, m), 6.16 (1H, s), 7.37-7.76 (5H, m), 7.83-7.89 (1H, m)

[0273]

[表125]

Ex	Syn	DATA
514	295	ESI+: 544 NMR1: 0.80-1.22 (1H, m), 1.22-1.90 (14H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 2.92-3.10 (1H, m), 3.16-3.29 (1H, m), 3.57-3.81 (8H, m), 3.91-4.31 (2H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.06-7.19 (1H, m), 7.37-7.90 (5H, m)
515	295	ESI+: 544 NMR1: 0.81-1.29 (5H, m), 1.38-1.99 (10H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 3.00-3.19 (2H, m), 3.58-3.76 (8H, m), 3.92-4.27 (2H, m), 6.25-6.39 (1H, m), 7.08-7.19 (1H, m), 7.37-7.91 (5H, m)
516	2	ESI+: 544
517	2	ESI+: 558 NMR1: 0.74 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.87 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.92-1.08 (1H, m), 1.12-1.32 (4H, m), 1.41-1.58 (1H, m), 1.67-1.83 (4H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 3.03-3.20 (2H, m), 3.26-3.47 (1H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 3.58-3.77 (8H, m), 6.26-6.39 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.35-7.95 (5H, m)
518	13,16	ESI+: 584 NMR1: 0.79-1.37 (11H, m), 1.44-1.65 (1H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 1.97-2.21 (3H, m), 2.91-3.15 (2H, m), 3.31-3.53 (4H, m), 3.60-3.77 (8H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 5.03-5.33 (2H, m), 5.84-6.00 (1H, m), 6.36-6.47 (1H, m), 7.24-8.03 (6H, m), 8.12-8.42 (1H, m)
519	4	ESI-: 560
520	295,16	ESI+: 598
521	295,16	ESI+: 598
522	295,16	ESI+: 570
523	295,16	ESI+: 570
524	295,16	ESI+: 526
525	295,16	ESI+: 526 NMR1: 1.00-2.19 (16H, m), 2.87-4.42 (14H, m), 6.15 (1H, m), 7.37-7.76 (5H, m), 7.83-7.89 (1H, m)
526	295,16	ESI+: 595

[0274]

[表126]

Ex	Syn	DATA
527	295,16	ESI+: 595 NMR1: 0.99-1.30 (2H, m), 1.41-1.66 (3H, m), 1.80-2.38 (12H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.17-4.15 (18H, m), 6.16 (1H, s), 7.37-7.76 (5H, m), 7.83-7.88 (1H, m)
528	295,16	ESI+: 560
529	295,16	ESI+: 560
530	295,16	ESI+: 560
531	295,16	ESI+: 560 NMR1: 0.92-1.29 (2H, m), 1.36-1.71 (3H, m), 1.78-2.08 (3H, m), 2.14-2.29 (1H, m), 3.02-4.47 (18H, m), 4.68-5.28 (2H, m), 6.16 (1H, m), 7.37-7.77 (5H, m), 7.83-7.89 (1H, m)
532	295,16	ESI+: 572
533	295,16	ESI+: 572
534	295,16	ESI+: 572
535	295,16	ESI+: 572 NMR1: 0.97-1.27 (2H, m), 1.36-1.69 (3H, m), 1.84-2.14 (4H, m), 3.00-4.22 (23H, m), 6.16 (1H, s), 7.36-7.78 (5H, m), 7.82-7.91 (1H, m)
536	295,16	ESI+: 530
537	295,16	ESI+: 530
538	295,16	ESI+: 530
539	295,16	ESI+: 530 NMR1: 0.89-1.09 (2H, m), 1.13-1.35 (2H, m), 1.45-1.58 (1H, m), 1.81-1.99 (3H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.16-2.39 (2H, m), 3.00-5.05 (16H, m), 6.15 (1H, s), 7.37-7.76 (5H, m), 7.83-7.89 (1H, m)
540	540	ESI+: 570
541	10	ESI+: 602
542	542	ESI+: 570
543	12	ESI+: 558
544	12	ESI+: 574
545	295,16	ESI+: 542
546	295,16	ESI+: 542

[0275]

[表127]

Ex	Syn	DATA
547	26,16	ESI+: 526
548	26,16	ESI+: 540
549	26	ESI+: 584
550	433,16	ESI+: 516
551	554	ESI+: 572
552	26	ESI+: 558
553	10	ESI+: 530
554	554	ESI+: 558
555	555	ESI+: 542
556	2	ESI+: 658
557	2	ESI+: 660
558	2	ESI+: 658
559	2	ESI+: 660
560	295,16	ESI+: 574
561	295,16	ESI+: 574
562	295,16	ESI+: 662
563	295,16	ESI+: 662
564	295,16	ESI+: 650
565	295,16	ESI+: 650
566	289	ESI+: 558
567	289	ESI+: 560
568	289	ESI+: 558
569	289	ESI+: 560
570	570	ESI+: 590
571	570	ESI+: 591
572	570	ESI-: 590
573	12	ESI-: 581 NMR1: 1.26-1.40 (3H, m), 1.55-1.87 (10H, m), 2.04-2.15 (3H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 3.08-3.42 (3H, m), 3.62-3.85 (10H, m), 6.10 (1H, s), 7.38-7.95 (6H, m)

[0276]

[表128]

Ex	Syn	DATA
574	12	ESI+: 555 NMR1: 0.82-1.41 (3H, m), 1.53-1.85 (4H, m), 1.95-2.14 (3H, m), 2.23 (6H, s), 3.11-3.38 (3H, m), 3.60-3.87 (10H, m), 6.10 (1H, s), 7.38-7.64 (4H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.83-7.87 (1H, m)
575	12	ESI+: 582 NMR1: 1.48-1.89 (12H, m), 2.05-2.25 (3H, m), 2.74-2.83 (2H, m), 3.11-3.39 (3H, m), 3.65-3.88 (10H, m), 5.01-5.07 (1H, m), 6.40 (1H, s), 7.40-7.67 (3H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m)
576	12	ESI+: 556 NMR1: 1.45-2.23 (8H, m), 2.24 (6H, s), 3.08-3.44 (4H, m), 3.62-3.90 (10H, m), 4.99-5.08 (1H, m), 6.40 (1H, s), 7.40-7.67 (3H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m)
577	12	ESI+: 581 NMR1: 1.27-1.68 (10H, m), 1.74-2.15 (4H, m), 2.43-2.85 (4H, m), 3.08-3.39 (3H, m), 3.59-3.78 (10H, m), 3.27-3.37 (1H, m), 6.92-7.04 (1H, m), 7.36-7.91 (5H, m)
578	12	ESI+: 555 NMR1: 1.23-2.10 (10H, m), 2.22 (6H, s), 3.07-3.42 (2H, m), 3.56-3.83 (10H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 6.92-7.05 (1H, m), 7.36-7.88 (6H, m)
579	3	ESI+: 556 [M+Na]
580	554,16	ESI+: 558
581	21	ESI+: 572
582	21	ESI+: 574
583	21	ESI+: 572
584	21	ESI+: 574 NMR1: 1.37-1.71 (4H, m), 1.86-2.02 (2H, m), 2.05-2.26 (2H, m), 2.66-2.97 (4H, m), 3.36-3.84 (11H, m), 3.94-4.13 (1H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 5.01-5.13 (1H, m), 5.33-5.56 (1H, m), 6.40 (1H, s), 7.38-7.69 (3H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.86-8.98 (1H, m)

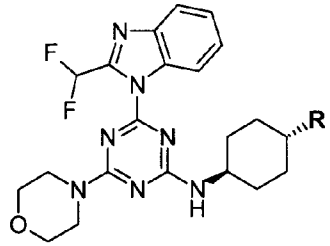
[0277]

[表129]

Ex	Syn	DATA
585	22	ESI+: 467
586	22	ESI+: 580 [M+Na]
587	8	ESI+: 472
588	1	ESI+: 594 [M+Na]
589	2	ESI+: 557
590	22	ESI+: 499
591	1	ESI+: 499

[0278]

[表130]

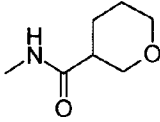
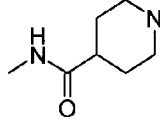
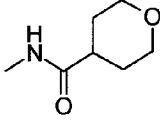
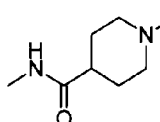
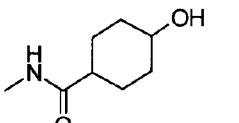
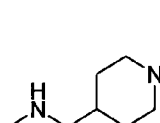
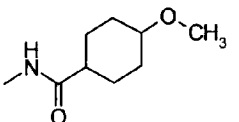
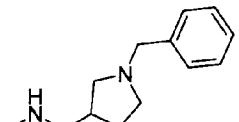
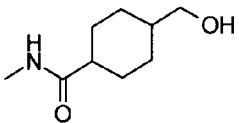
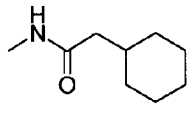
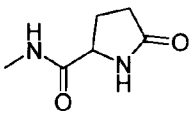
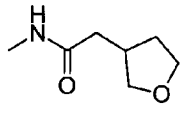
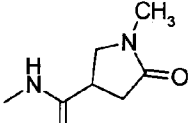
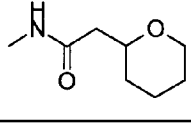
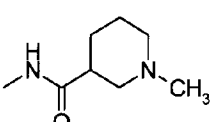
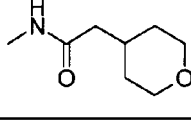
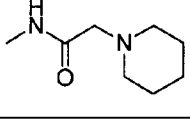


Ex	R
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

Ex	R
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	

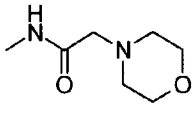
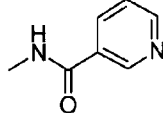
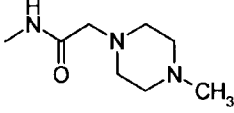
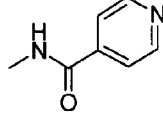
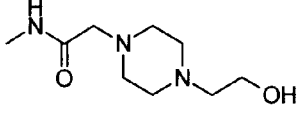
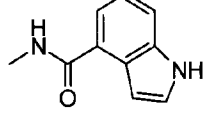
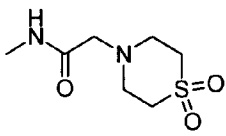
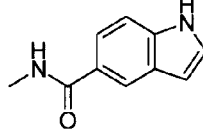
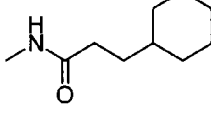
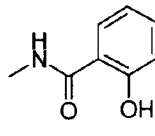
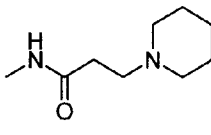
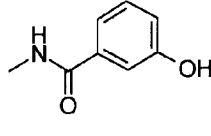
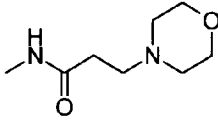
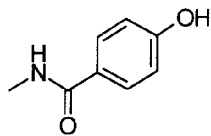
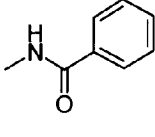
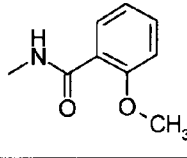
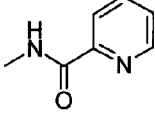
[0279]

[表131]

Ex	R	Ex	R
A17		A25	
A18		A26	
A19		A27	
A20		A28	
A21		A29	
A22		A30	
A23		A31	
A24		A32	
		A33	

[0280]

[表132]

Ex	R	Ex	R
A34		A43	
A35		A44	
A36		A45	
A37		A46	
A38		A47	
A39		A48	
A40		A49	
A41		A50	
A42			

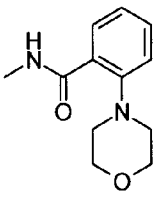
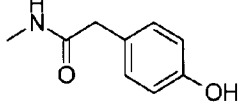
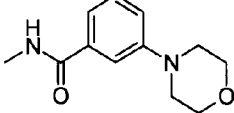
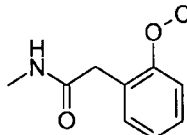
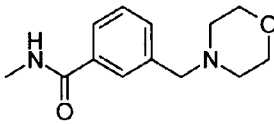
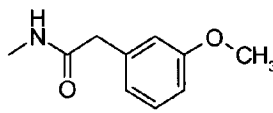
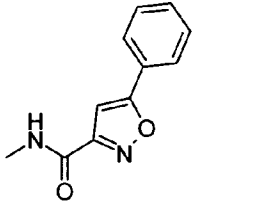
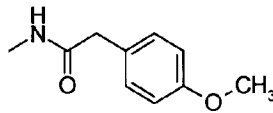
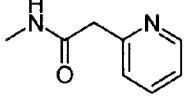
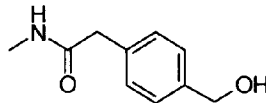
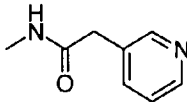
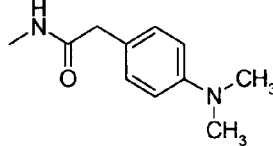
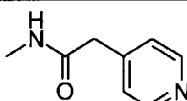
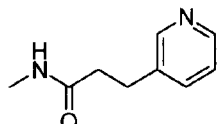
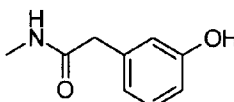
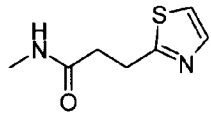
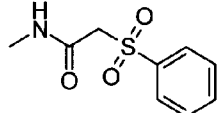
[0281]

[表133]

Ex	R	Ex	R
A51		A59	
A52		A60	
A53		A61	
A54		A62	
A55		A63	
A56		A64	
A57		A65	
A58		A66	

[0282]

[表134]

Ex	R	Ex	R
A67		A75	
A68		A76	
A69		A77	
A70		A78	
A71		A79	
A72		A80	
A73		A81	
A74		A82	
		A83	

[0283]

[表135]

Ex	R
A84	
A85	
A86	
A87	
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

Ex	R
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	

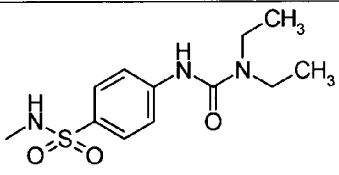
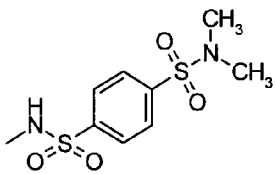
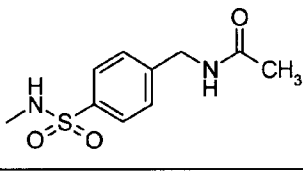
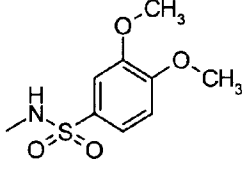
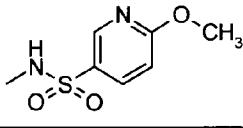
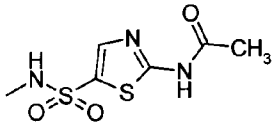
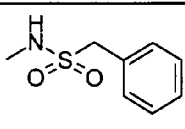
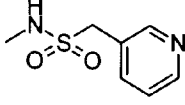
[0284]

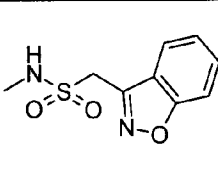
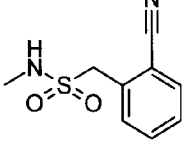
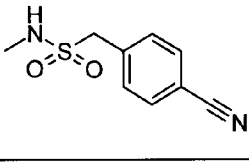
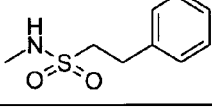
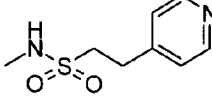
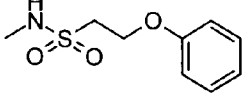
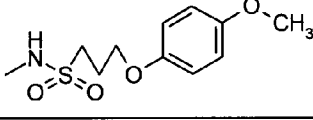
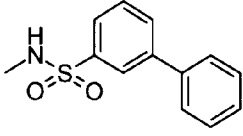
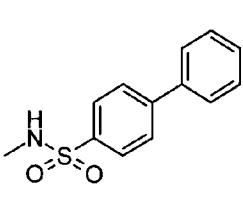
[表136]

Ex	R	Ex	R
B15		B23	
B16		B24	
B17		B25	
B18		B26	
B19		B27	
B20		B28	
B21		B29	
B22		B30	

[0285]

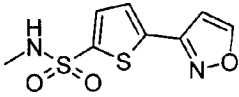
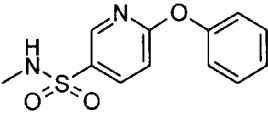
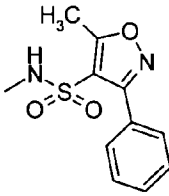
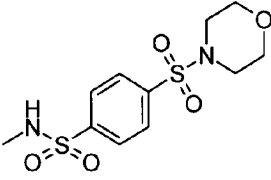
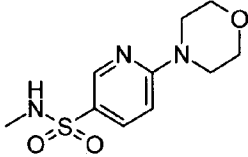
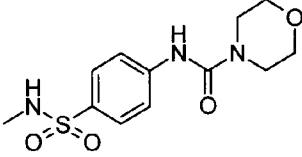
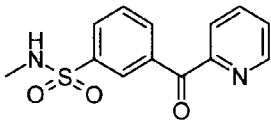
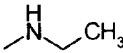
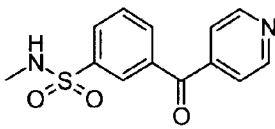
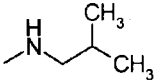
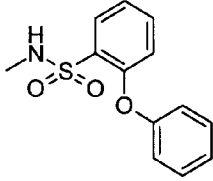
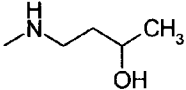
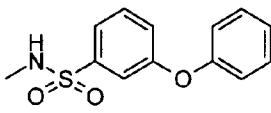
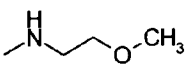
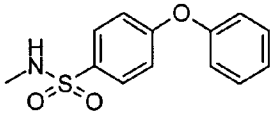
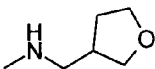
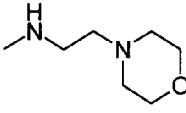
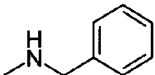
[表137]

Ex	R
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	
B38	

Ex	R
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	

[0286]

[表138]

Ex	R	Ex	R
B48		B56	
B49		B57	
B50		B58	
B51		C1	
B52		C2	
B53		C3	
B54		C4	
B55		C5	
		C6	
		C7	

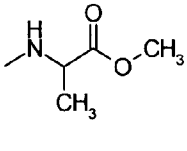
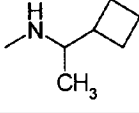
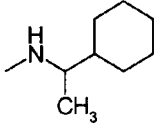
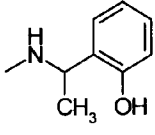
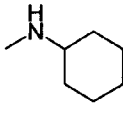
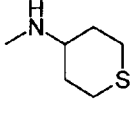
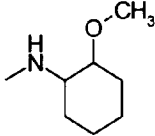
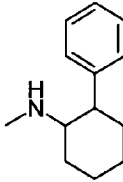
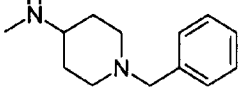
[0287]

[表139]

Ex	R	Ex	R
C8		C18	
C9		C19	
C10		C20	
C11		C21	
C12		C22	
C13		C23	
C14		C24	
C15		C25	
C16		C26	
C17			

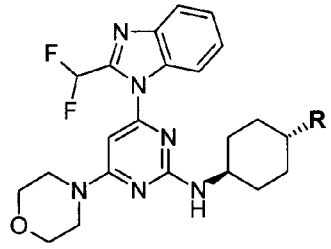
[0288]

[表140]

Ex	R
C27	
C28	
C29	
C30	
C31	
C32	
C33	
C34	
C35	

[0289]

[表141]

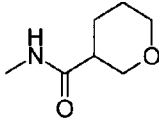
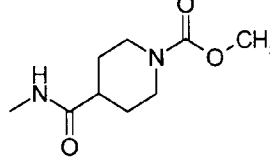
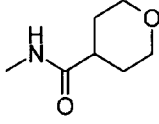
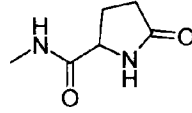
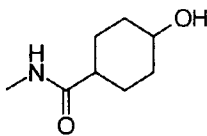
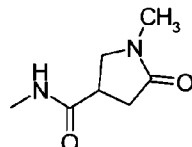
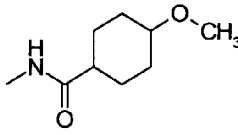
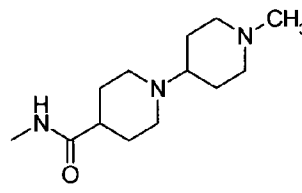
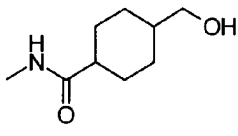
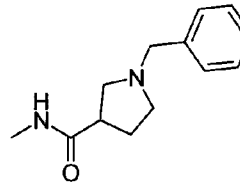
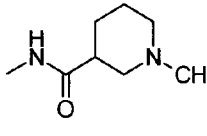
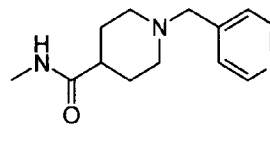
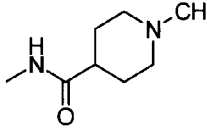
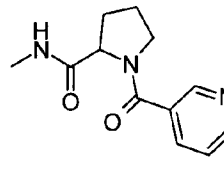
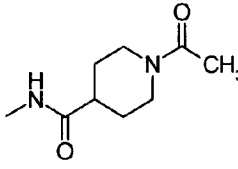


Ex	R
D1	
D2	
D3	
D4	
D5	
D6	
D7	
D8	

Ex	R
D9	
D10	
D11	
D12	
D13	
D14	
D15	
D16	

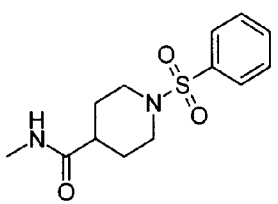
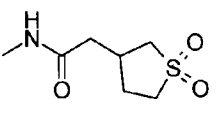
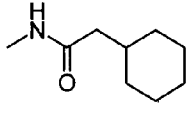
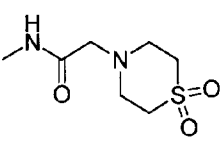
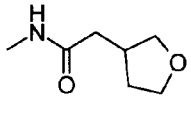
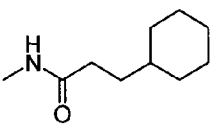
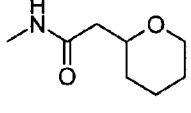
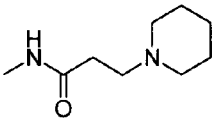
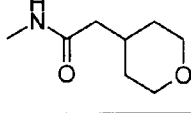
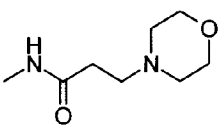
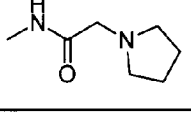
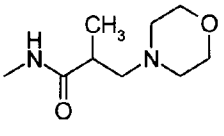
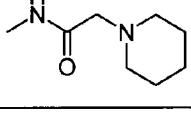
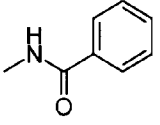
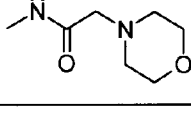
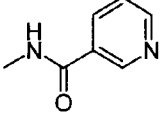
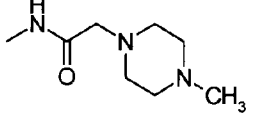
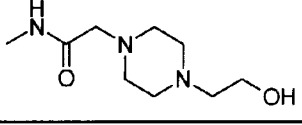
[0290]

[表142]

Ex	R	Ex	R
D17		D25	
D18		D26	
D19		D27	
D20		D28	
D21		D29	
D22		D30	
D23		D31	
D24			

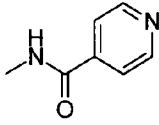
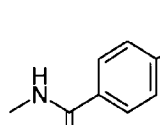
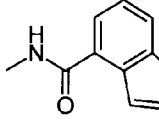
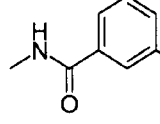
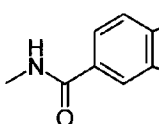
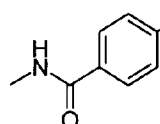
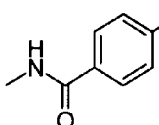
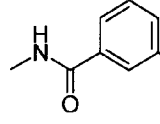
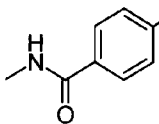
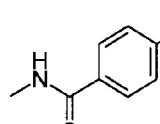
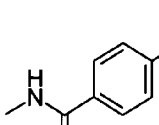
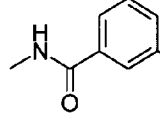
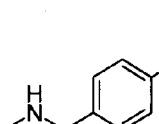
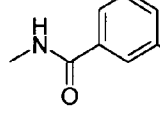
[0291]

[表143]

Ex	R	Ex	R
D32		D42	
D33		D43	
D34		D44	
D35		D45	
D36		D46	
D37		D47	
D38		D48	
D39		D49	
D40			
D41			

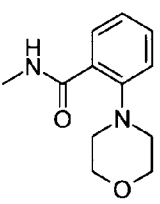
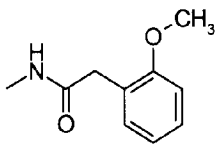
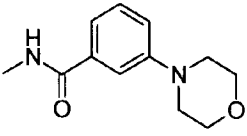
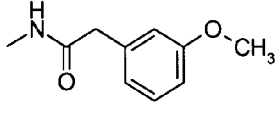
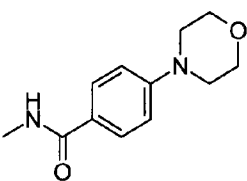
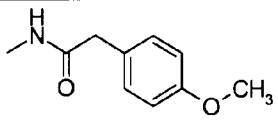
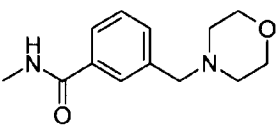
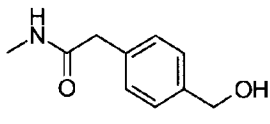
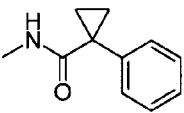
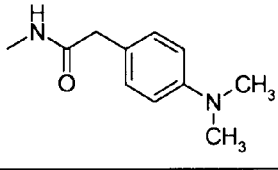
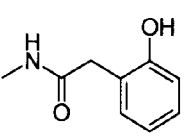
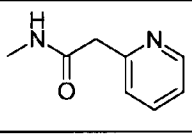
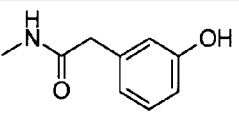
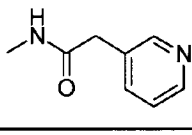
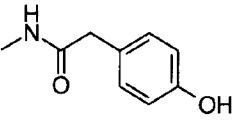
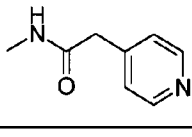
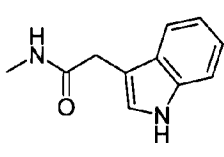
[0292]

[表144]

Ex	R	Ex	R
D50		D57	
D51		D58	
D52		D59	
D53		D60	
D54		D61	
D55		D62	
D56		D63	

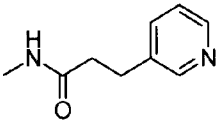
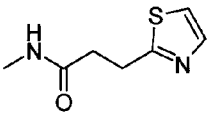
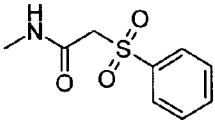
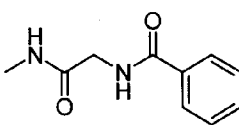
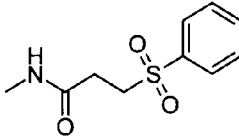
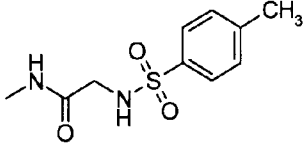
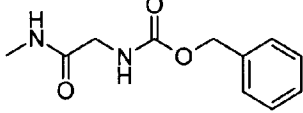
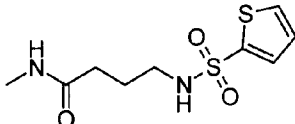
[0293]

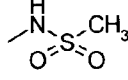
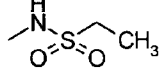
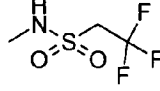
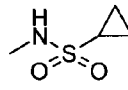
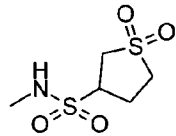
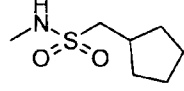
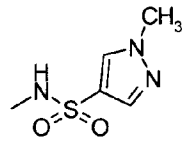
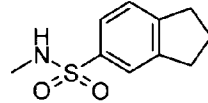
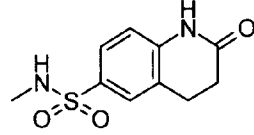
[表145]

Ex	R	Ex	R
D64		D72	
D65		D73	
D66		D74	
D67		D75	
D68		D76	
D69		D77	
D70		D78	
D71		D79	
		D80	

[0294]

[表146]

Ex	R
D81	
D82	
D83	
D84	
D85	
D86	
D87	
D88	

Ex	R
E1	
E2	
E3	
E4	
E5	
E6	
E7	
E8	
E9	

[0295]

[表147]

Ex	R	Ex	R
E10		E19	
E11		E20	
E12		E21	
E13		E22	
E14		E23	
E15		E24	
E16		E25	
E17		E26	
E18			

[0296]

[表148]

Ex	R
E27	
E28	
E29	
E30	
E31	
E32	
E33	

Ex	R
E34	
E35	
E36	
E37	
E38	
E39	
E40	
E41	
E42	

[0297]

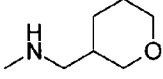
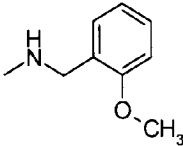
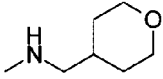
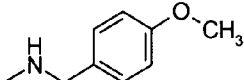
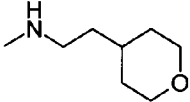
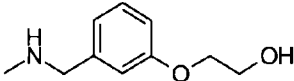
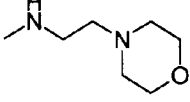
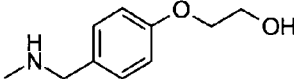
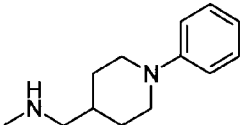
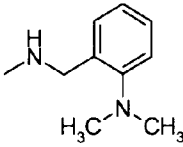
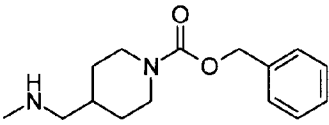
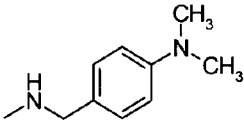
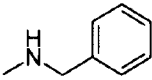
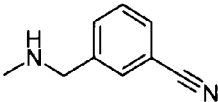
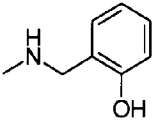
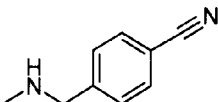
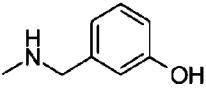
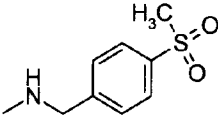
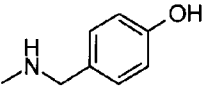
[表149]

Ex	R
E43	
E44	
E45	
E46	
E47	
E48	
E49	
E50	

Ex	R
E51	
E52	
E53	
F1	
F2	
F3	
F4	
F5	
F6	
F7	
F8	

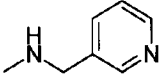
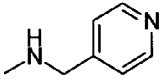
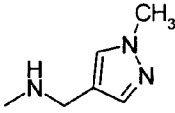
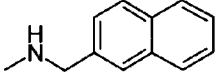
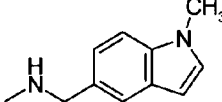
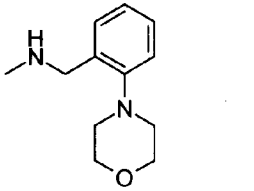
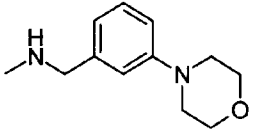
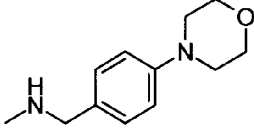
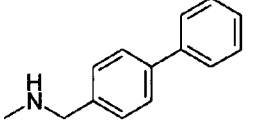
[0298]

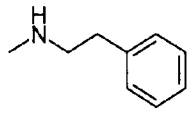
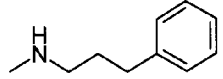
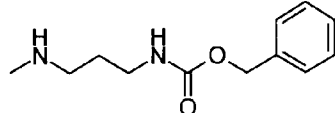
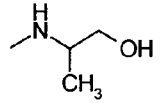
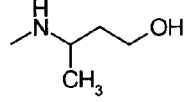
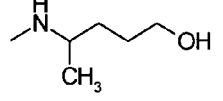
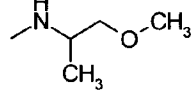
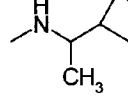
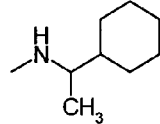
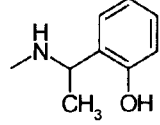
[表150]

Ex	R	Ex	R
F9		F19	
F10		F20	
F11		F21	
F12		F22	
F13		F23	
F14		F24	
F15		F25	
F16		F26	
F17		F27	
F18			

[0299]

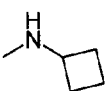
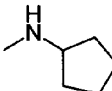
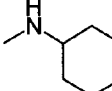
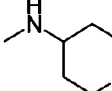
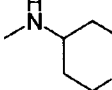
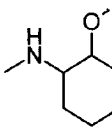
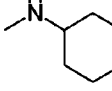
[表151]

Ex	R
F28	
F29	
F30	
F31	
F32	
F33	
F34	
F35	
F36	

Ex	R
F37	
F38	
F39	
F40	
F41	
F42	
F43	
F44	
F45	
F46	

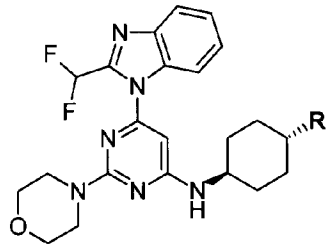
[0300]

[表152]

Ex	R
F47	
F48	
F49	
F50	
F51	
F52	
F53	

[0301]

[表153]

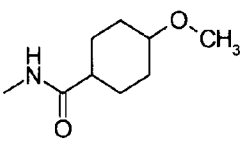
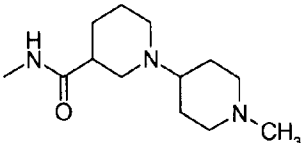
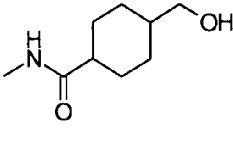
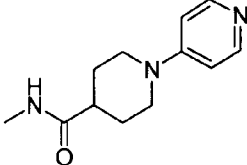
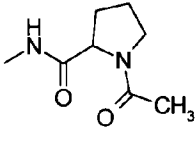
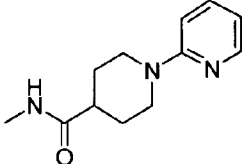
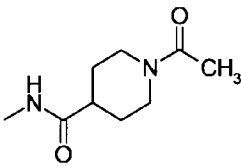
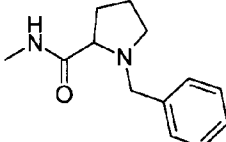
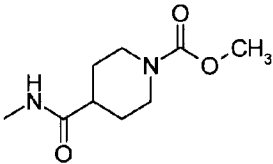
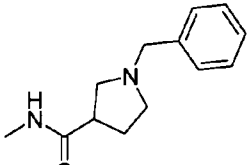
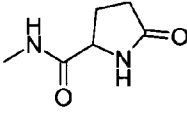
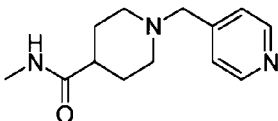
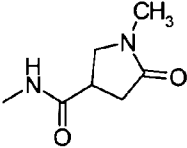
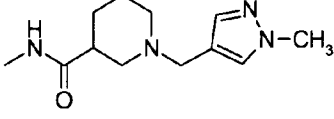


Ex	R
G1	
G2	
G3	
G4	
G5	
G6	
G7	
G8	

Ex	R
G9	
G10	
G11	
G12	
G13	
G14	
G15	

[0302]

[表154]

Ex	R	Ex	R
G16		G23	
G17		G24	
G18		G25	
G19		G26	
G20		G27	
G21		G28	
G22		G29	

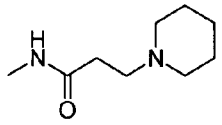
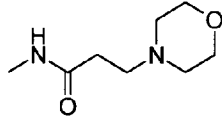
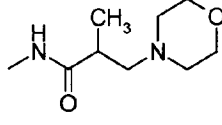
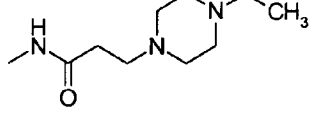
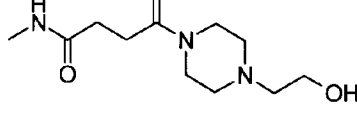
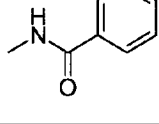
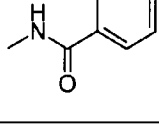
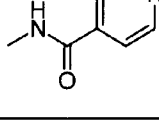
[0303]

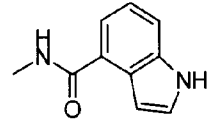
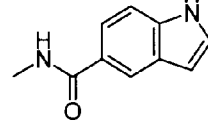
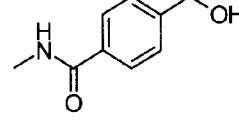
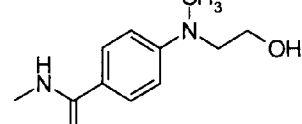
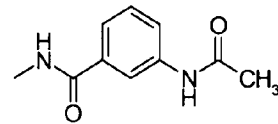
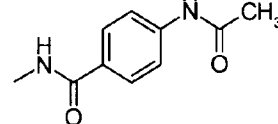
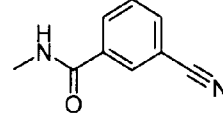
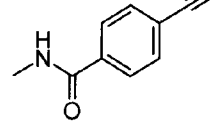
[表155]

Ex	R	Ex	R
G30		G37	
G31		G38	
G32		G39	
G33		G40	
G34		G41	
G35		G42	
G36		G43	
		G44	
		G45	
		G46	

[0304]

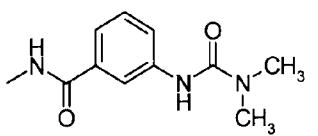
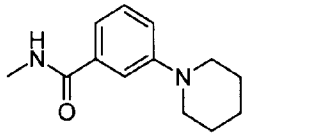
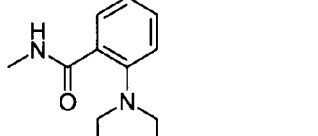
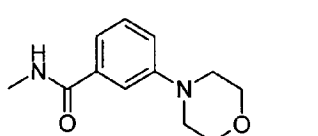
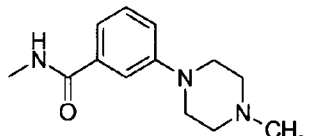
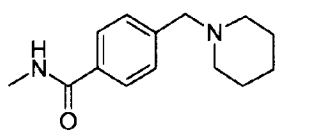
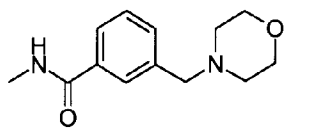
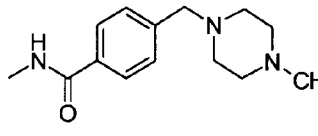
[表156]

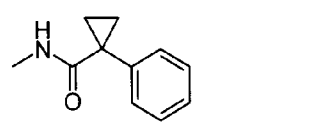
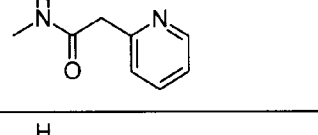
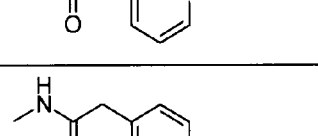
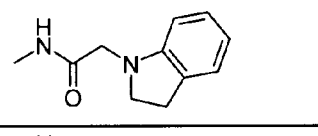
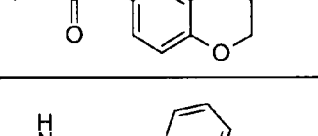
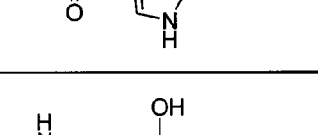
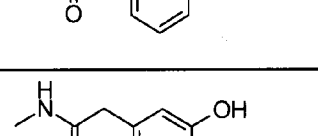
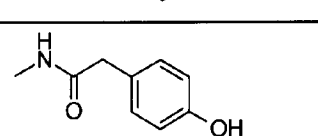


Ex	R
G47	
G48	
G49	
G50	
G51	
G52	
G53	
G54	

Ex	R
G55	
G56	
G57	
G58	
G59	
G60	
G61	
G62	

[0305]

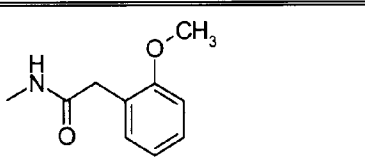
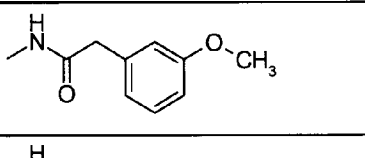
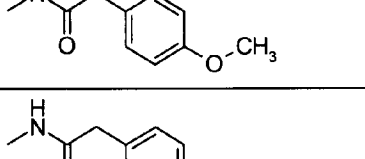
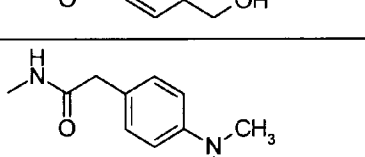
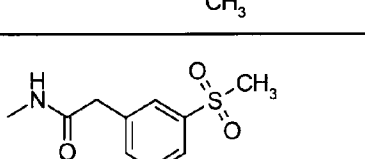
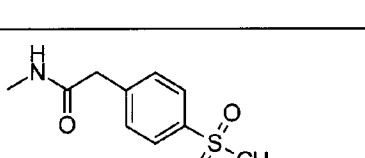
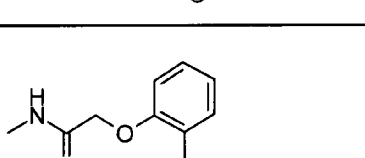
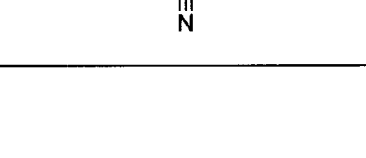
[表157]

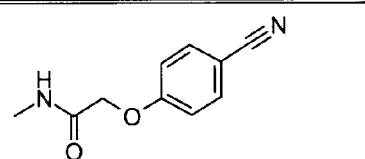
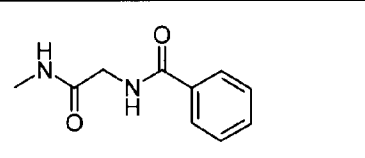
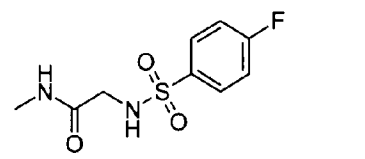
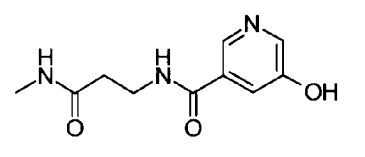
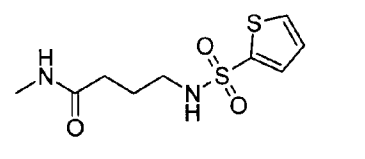
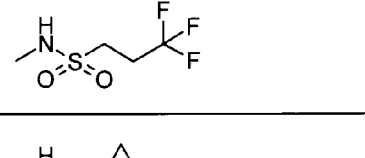
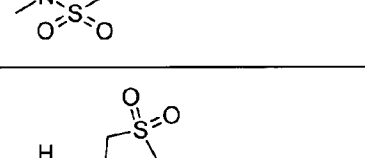
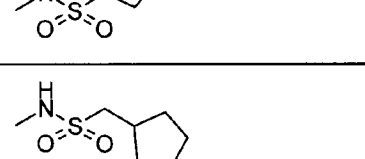
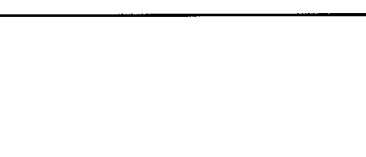
Ex	R
G63	
G64	
G65	
G66	
G67	
G68	
G69	
G70	

Ex	R
G71	
G72	
G73	
G74	
G75	
G76	
G77	
G78	
G79	
G80	

[0306]

[表158]

Ex	R
G81	
G82	
G83	
G84	
G85	
G86	
G87	
G88	

Ex	R
G89	
G90	
G91	
G92	
G93	
H1	
H2	
H3	
H4	

[0307]

[表159]

Ex	R
H5	
H6	
H7	
H8	
H9	
H10	
H11	

Ex	R
H12	
H13	
H14	
H15	
H16	
H17	
H18	
H19	

[0308]

[表160]

Ex	R
H20	
H21	
H22	
H23	
H24	
H25	
H26	
H27	
H28	

Ex	R
H29	
H30	
H31	
H32	
H33	
H34	
H35	
H36	

[0309]

[表161]

Ex	R
H37	
H38	
H39	
H40	
H41	
H42	
H43	
H44	

Ex	R
H45	
H46	
H47	
H48	
H49	
H50	
H51	
H52	
H53	
H54	

[0310]

[表162]

Ex	R
H55	
H56	
H57	
H58	
H59	
H60	
H61	
H62	
H63	

Ex	R
H64	
H65	
H66	
H67	
H68	
H69	
H70	
H71	
H72	

[0311]

[表163]

Ex	R
H73	
H74	
H75	
H76	
H77	
H78	
H79	
J1	
J2	
J3	

Ex	R
J4	
J5	
J6	
J7	
J8	
J9	
J10	
J11	
J12	

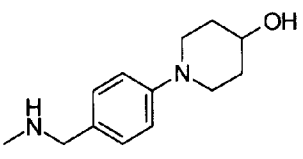
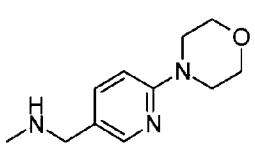
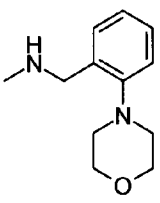
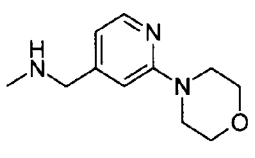
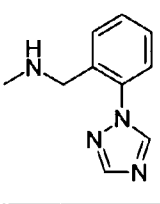
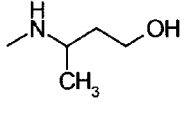
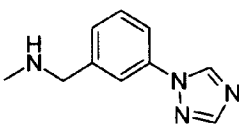
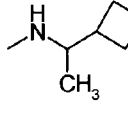
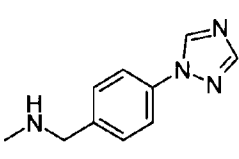
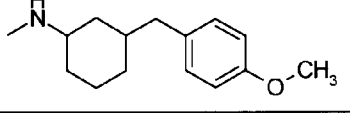
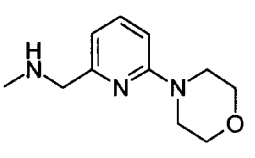
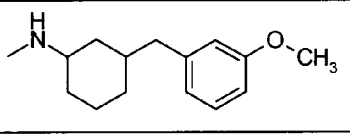
[0312]

[表164]

Ex	R	Ex	R
J13		J22	
J14		J23	
J15		J24	
J16		J25	
J17		J26	
J18		J27	
J19		J28	
J20			
J21			

[0313]

[表165]

Ex	R	Ex	R
J29		J35	
J30		J36	
J31		J37	
J32		J38	
J33		J39	
J34		J40	

[0314]

[表166]

Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT
A1	501	3.01	A33	570	2.58	A65	652	3.03
A2	515	3.16	A34	572	2.49	A66	684	3.37
A3	515	3.14	A35	585	2.5	A67	634	3.35
A4	503	2.81	A36	615	2.5	A68	634	3.26
A5	517	2.99	A37	620	2.79	A69	648	2.68
A6	531	2.96	A38	583	3.71	A70	616	3.58
A7	561	3.07	A39	584	2.59	A71	564	2.62
A8	533	2.73	A40	586	2.51	A72	564	2.57
A9	519	3.06	A41	549	3.26	A73	564	2.56
A10	512	2.85	A42	550	3.27	A74	579	3.06
A11	530	2.49	A43	550	2.9	A75	579	3
A12	544	2.75	A44	550	2.86	A76	593	3.32
A13	544	2.85	A45	588	3.17	A77	593	3.28
A14	544	2.76	A46	588	3.2	A78	593	3.26
A15	565	2.79	A47	565	3.4	A79	593	3
A16	513	3.06	A48	565	3.1	A80	606	2.7
A17	557	3.08	A49	565	3.07	A81	578	2.57
A18	557	3.01	A50	579	3.36	A82	584	3.04
A19	571	3.01	A51	579	3.3	A83	627	3.07
A20	585	3.21	A52	579	3.28	A84	606	3.1
A21	585	3.1	A53	579	3.05	A85	656	3.21
A22	556	2.78	A54	593	3.27	A86	636	3.27
A23	570	2.84	A55	592	2.9	A87	676	3.09
A24	570	2.58	A56	592	3.11	B1	537	2.88
A25	570	2.54	A57	592	3.31	B2	551	2.97
A26	598	2.92	A58	622	3.14	B3	591	2.95
A27	614	3.13	A59	607	3.32	B4	549	2.89
A28	632	2.81	A60	606	3.11	B5	627	2.78
A29	569	3.57	A61	606	3.08	B6	591	3.18
A30	557	3	A62	574	3.23	B7	605	3.26
A31	571	3.24	A63	574	3.22	B8	585	3.01
A32	571	3.05	A64	635	3.13	B9	589	2.8

[0315]

[表167]

Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT
B10	576	2.74	B42	613	3.15	C16	552	2.18
B11	643	2.99	B43	614	2.55	C17	540	2.23
B12	654	2.83	B44	629	3.13	C18	620	2.45
B13	670	2.98	B45	673	3.13	C19	620	2.46
B14	656	2.92	B46	661	3.26	C20	641	2.69
B15	642	2.86	B47	661	3.25	C21	636	2.58
B16	656	2.9	B48	658	2.88	C22	503	2.21
B17	636	2.96	B49	666	3.2	C23	517	2.23
B18	638	3	B50	671	2.96	C24	531	2.26
B19	638	3	B51	690	3.06	C25	517	2.25
B20	668	2.9	B52	690	3	C26	517	2.3
B21	615	3	B53	677	3.24	C27	531	2.28
B22	627	2.97	B54	677	3.26	C28	527	2.48
B23	628	2.79	B55	677	3.26	C29	555	2.64
B24	642	2.87	B56	678	3.17	C30	565	2.48
B25	643	3.05	B57	734	2.97	C31	527	2.48
B26	643	3.06	B58	713	2.86	C32	545	2.35
B27	663	3.06	C1	473	2.26	C33	557	2.44
B28	663	2.85	C2	501	2.4	C34	603	2.7
B29	664	2.78	C3	517	2.24	C35	618	1.93
B30	685	2.9	C4	503	2.29	D1	500	2.69
B31	699	2.99	C5	529	2.26	D2	514	2.8
B32	692	2.95	C6	558	2.33	D3	514	2.78
B33	656	2.82	C7	535	2.43	D4	502	2.5
B34	645	2.95	C8	551	2.33	D5	516	2.68
B35	616	3.05	C9	551	2.34	D6	530	2.64
B36	649	2.88	C10	551	2.35	D7	560	2.74
B37	599	3.07	C11	565	2.47	D8	532	2.43
B38	600	2.77	C12	565	2.45	D9	543	2.09
B39	640	3.07	C13	565	2.45	D10	543	2.46
B40	624	2.97	C14	595	2.34	D11	543	2.55
B41	624	2.94	C15	578	2.53	D12	543	2.46

[0316]

[表168]

Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT
D13	511	2.53	D45	583	2.17	D77	563	2.45
D14	564	2.48	D46	585	2.1	D78	563	2.32
D15	512	2.73	D47	599	2.19	D79	563	2.26
D16	554	3.03	D48	548	2.89	D80	601	2.85
D17	556	2.75	D49	549	2.68	D81	577	2.3
D18	556	2.68	D50	549	2.67	D82	583	2.73
D19	570	2.68	D51	587	2.8	D83	626	2.7
D20	584	2.87	D52	587	2.82	D84	605	2.74
D21	584	2.74	D53	578	2.92	D85	640	2.74
D22	569	2.15	D54	578	2.7	D86	655	2.82
D23	569	2.13	D55	591	2.97	D87	635	2.86
D24	597	2.6	D56	621	2.8	D88	675	2.71
D25	613	2.77	D57	606	2.95	E1	522	2.53
D26	555	2.48	D58	605	2.76	E2	536	2.62
D27	569	2.53	D59	605	2.74	E3	590	2.72
D28	652	1.8	D60	573	2.86	E4	548	2.64
D29	631	2.36	D61	573	2.85	E5	626	2.52
D30	646	2.15	D62	634	2.78	E6	590	2.98
D31	646	2.59	D63	651	2.71	E7	588	2.54
D32	695	2.87	D64	633	3	E8	624	3
D33	568	3.11	D65	633	2.92	E9	653	2.59
D34	556	2.68	D66	633	2.9	E10	669	2.76
D35	570	2.87	D67	647	2.29	E11	655	2.69
D36	570	2.72	D68	588	3.15	E12	641	2.62
D37	555	2.13	D69	578	2.83	E13	655	2.67
D38	569	2.18	D70	578	2.69	E14	637	2.79
D39	571	2.15	D71	578	2.65	E15	667	2.66
D40	584	2.1	D72	592	2.93	E16	655	2.83
D41	614	2.1	D73	592	2.89	E17	635	2.73
D42	604	2.53	D74	592	2.88	E18	598	2.88
D43	619	2.5	D75	592	2.66	E19	602	2.79
D44	582	3.21	D76	605	2.58	E20	602	2.84

[0317]

[表169]

Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT
E21	614	2.78	E53	712	2.63	F32	587	2.65
E22	626	2.74	F1	472	2.24	F33	619	2.53
E23	627	2.54	F2	486	2.34	F34	619	2.51
E24	641	2.64	F3	500	2.42	F35	619	2.51
E25	642	2.84	F4	516	2.22	F36	610	2.85
E26	642	2.85	F5	518	2.15	F37	548	2.62
E27	662	2.84	F6	502	2.27	F38	562	2.7
E28	662	2.62	F7	498	2.34	F39	635	2.71
E29	663	2.54	F8	528	2.26	F40	502	2.2
E30	691	2.73	F9	542	2.35	F41	516	2.2
E31	644	2.72	F10	542	2.29	F42	530	2.27
E32	615	2.82	F11	556	2.35	F43	516	2.34
E33	648	2.64	F12	557	2.39	F44	526	2.28
E34	599	2.51	F13	617	2.5	F45	554	2.42
E35	639	2.85	F14	675	2.77	F46	564	2.24
E36	612	2.95	F15	534	2.47	F47	498	2.15
E37	616	2.86	F16	550	2.46	F48	512	2.19
E38	616	2.86	F17	550	2.38	F49	526	2.26
E39	616	2.86	F18	550	2.38	F50	528	2.02
E40	623	2.75	F19	564	2.58	F51	544	2.12
E41	623	2.72	F20	564	2.51	F52	556	2.24
E42	630	2.94	F21	594	2.39	F53	574	2.42
E43	613	2.28	F22	594	2.37	G1	500	2.82
E44	657	2.66	F23	577	2.64	G2	514	2.93
E45	657	2.66	F24	577	2.64	G3	502	2.65
E46	665	3	F25	559	2.38	G4	532	2.58
E47	670	2.72	F26	559	2.35	G5	516	2.82
E48	689	2.84	F27	612	2.27	G6	530	2.78
E49	689	2.79	F28	535	2.21	G7	560	2.87
E50	676	3.06	F29	535	2.21	G8	543	2.6
E51	677	2.98	F30	538	2.24	G9	543	2.61
E52	733	2.75	F31	584	2.7	G10	511	2.67

[0318]

[表170]

Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT
G11	564	2.62	G43	614	2.25	G75	603	3.18
G12	512	2.86	G44	604	2.66	G76	620	2.96
G13	556	2.89	G45	582	3.31	G77	601	2.97
G14	556	2.82	G46	569	2.29	G78	578	2.95
G15	570	2.81	G47	583	2.31	G79	578	2.82
G16	584	2.99	G48	585	2.26	G80	578	2.78
G17	584	2.87	G49	599	2.32	G81	592	3.04
G18	583	2.74	G50	612	2.27	G82	592	3
G19	597	2.73	G51	656	2.29	G83	592	2.99
G20	613	2.89	G52	548	3.01	G84	592	2.78
G21	555	2.62	G53	549	2.82	G85	605	2.76
G22	569	2.67	G54	549	2.81	G86	640	2.75
G23	652	1.99	G55	587	2.92	G87	640	2.73
G24	632	2.38	G56	587	2.94	G88	603	3.01
G25	632	2.42	G57	578	2.83	G89	603	2.94
G26	631	2.51	G58	621	2.92	G90	605	2.86
G27	631	2.48	G59	605	2.88	G91	659	2.89
G28	646	2.28	G60	605	2.87	G92	636	2.68
G29	649	2.32	G61	573	2.98	G93	675	2.83
G30	649	2.3	G62	573	2.97	H1	604	2.82
G31	646	2.72	G63	634	2.91	H2	548	2.62
G32	662	2.69	G64	631	3.09	H3	626	2.52
G33	695	2.97	G65	633	3.1	H4	590	2.99
G34	689	3.23	G66	633	3.03	H5	602	2.6
G35	689	3.18	G67	646	2.46	H6	624	3.02
G36	689	3.13	G68	645	2.44	H7	667	2.65
G37	568	3.21	G69	647	2.42	H8	681	2.76
G38	556	2.81	G70	660	2.46	H9	693	2.79
G39	570	2.99	G71	588	3.26	H10	639	2.53
G40	570	2.85	G72	563	2.63	H11	653	2.61
G41	571	2.3	G73	563	2.5	H12	641	2.62
G42	584	2.25	G74	563	2.41	H13	655	2.66

[0319]

[表171]

Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT	Ex	ESI+	RT
H14	671	2.77	H46	632	2.88	H78	689	2.86
H15	674	2.58	H47	627	2.83	H79	689	2.79
H16	668	3.05	H48	620	2.94	J1	472	2.32
H17	735	2.85	H49	620	2.97	J2	518	2.25
H18	653	2.58	H50	620	2.87	J3	498	2.41
H19	655	2.68	H51	620	2.86	J4	675	2.77
H20	669	2.75	H52	598	2.86	J5	675	2.74
H21	637	2.78	H53	639	2.87	J6	675	2.74
H22	655	2.82	H54	612	2.96	J7	534	2.51
H23	602	2.79	H55	616	2.88	J8	550	2.5
H24	602	2.79	H56	616	2.87	J9	550	2.43
H25	602	2.85	H57	616	2.87	J10	550	2.41
H26	618	2.88	H58	632	2.96	J11	564	2.58
H27	618	2.97	H59	632	2.97	J12	564	2.58
H28	618	2.98	H60	632	2.98	J13	618	2.7
H29	652	2.9	H61	666	3	J14	618	2.66
H30	652	3	H62	666	2.99	J15	594	2.43
H31	652	3.02	H63	666	3	J16	552	2.51
H32	614	2.78	H64	623	2.74	J17	552	2.54
H33	653	2.62	H65	623	2.71	J18	602	2.67
H34	668	2.96	H66	634	2.88	J19	602	2.66
H35	668	3.04	H67	634	2.91	J20	602	2.64
H36	626	2.74	H68	626	3.08	J21	559	2.41
H37	641	2.64	H69	626	3.09	J22	577	2.61
H38	642	2.85	H70	630	2.99	J23	612	2.33
H39	662	2.88	H71	630	2.98	J24	566	2.35
H40	662	2.61	H72	630	2.96	J25	603	2.74
H41	691	2.73	H73	657	2.66	J26	603	2.78
H42	612	2.97	H74	657	2.66	J27	617	2.82
H43	612	3	H75	668	3.16	J28	633	2.49
H44	628	2.92	H76	676	3.09	J29	633	2.51
H45	616	2.97	H77	677	3	J30	619	2.56

[0320]

[表172]

Ex	ESI+	RT
J31	601	2.38
J32	601	2.4
J33	601	2.4
J34	620	2.54
J35	620	2.41
J36	620	2.41
J37	516	2.31
J38	526	2.57
J39	646	2.86
J40	646	2.84

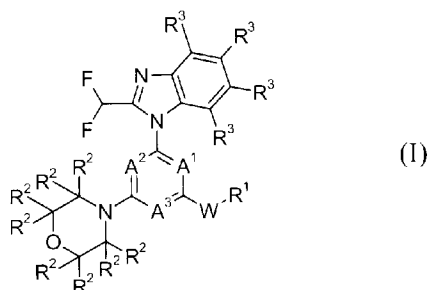
産業上の利用可能性

[0321] 本発明医薬の有効成分である化合物は、P I 3 K δ の選択的阻害作用、及び／又はI L - 2産生抑制作用、及び／又はB細胞増殖抑制作用（活性化抑制作用を含む）と、これに基づく良好な薬理作用を有することから、本発明の医薬組成物は、種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患（喘息、アトピー性皮膚炎等）、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス等）、及び血液腫瘍（白血病等）等の予防又は治療剤として使用しうる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) の化合物又はその塩。

[化11]



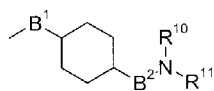
[式中、

A¹、A²、及びA³: 同一又は互いに異なって、CH又はN、ただしA¹~A³のうち2つ以上がN ;

W: NH又はO ;

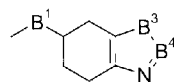
R¹:

[化12]



又は

[化13]



R²: 同一又は互いに異なって、H又はハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキル ;

R³: 同一又は互いに異なって、H又はハロゲン ;

B¹: 結合、又はC₁₋₄アルキレン；

B²: 結合、又はC₁₋₄アルキレン；

B³: O、S、又はNR⁰；

B⁴: CR¹²又はN；

R⁰: 同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル；

R¹⁰: H；低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン、-C(O)O-低級アルキル、-OH又は-O-低級アルキルで置換されていてもよい；低級アルケニル；低級アルキニル；-低級アルキレン-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい；-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル；

R¹¹: H、R¹⁰⁰、-C(O)R¹⁰¹、-C(O)OR¹⁰²、-C(O)NR¹⁰³R¹⁰⁴、又は-S(O)₂R¹⁰⁵；

あるいはR¹⁰及びR¹¹がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する3～8員の単環ヘテロ環基を形成し、その単環ヘテロ環はハロゲン若しくはOH若しくは-O-低級アルキル若しくはヘテロ環で置換されていてもよい低級アルキル、オキソ、-C(O)O-低級アルキル、N(R⁰)₂、ハロゲン、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-O-C(O)-低級アルキル、-O-低級アルキレン-フェニル又はヘテロ環基で置換されていてもよい；

R¹²: R⁰又はアミノ；

R¹⁰⁰: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)O-低級アルキル、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-フェニル、-NHC(O)O-低級アルキレン-フェニル、及び-S(O)₂-低級アルキルから選択される基で置換されていてもよい；低級アルケニル；低級アルキニル；

-X-シクロアルキル、ここで当該シクロアルキルは、低級アルキル、フェニル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキル、及び-低級アルキレン-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい；から選択される基で置換されていてもよ

い；

-X-アリアル、ここで当該アリアルは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、-CN、-OH、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-OH、-O-低級アルキレン-フェニル、-S(O)₂-低級アルキル、-N(R⁰)₂、ピロリジニル、OHで置換されていてもよいピペリジル、モルホリニル、及びトリアゾリルから選択される基で置換されていてもよい；又は

-X-ヘテロ環基、ここで当該ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、モルホリニル、-C(O)O-低級アルキレン-フェニル、-OH、-低級アルキレン-フェニル、及び-低級アルキレン-OHから選択される基で置換されていてもよい；

R¹⁰¹: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン；-C(O)N(R⁰)₂；-C(O)-ピペラジニル、ここで当該ピペラジニルは-低級アルキレン-OHで置換されていてもよい；-CN；-OH；-O-低級アルキル；-O-低級アルキレン-フェニル；-O-低級アルキレン-O-低級アルキル；-O-(-CNで置換されていてもよいフェニル)；-S(O)₂-低級アルキル；-S(O)₂-フェニル；-N(R⁰)₂；-N(R⁰)-低級アルキル、ここで当該低級アルキルは-O-低級アルキルで置換されていてもよい；-NH-フェニル；-NHC(O)-低級アルキル；-NHC(O)-フェニル；-NHC(O)-(-OHで置換されていてもよいピリジル)；-N(R⁰)C(O)O-低級アルキル；-NHC(O)O-低級アルキレン-フェニル；-NHS(O)₂-フェニル、ここで当該フェニルは低級アルキル及びハロゲンから選択される基で置換されていてもよい；及び-NHS(O)₂-チエニルから選択される基で置換されていてもよい；

-X-シクロアルキル、ここで当該シクロアルキルは、フェニル、-CN、-OH、-O-低級アルキル、及び-低級アルキレン-OHから選択される基で置換されていてもよい；

-X-フェニル、ここで当該フェニルは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-C(O)O-低級アルキル、-CN、-OH、-O-低級アル

キル、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)$ -低級アルキレン-OH、 $-N$ (-低級アルキレン-OH)₂、 $-NHC(O)$ -低級アルキル、 $-N(R^0)C(O)N(R^0)_2$ 、 $-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-S(O)_2N$ (低級アルキル)₂、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-X-ピペリジル、-X-モルホリニル、及び-X-(低級アルキルで置換されていてもよいピペラジニル)から選択される基で置換されていてもよい；

-X-ヘテロ環基、ここで当該ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、-OH、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、 $-C(O)O$ -低級アルキル、 $-C(O)O$ -低級アルキレン-フェニル、 $-C(O)$ -(-OHで置換されていてもよいピリジル)、 $-C(O)$ -低級アルキル、オキソ、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)C(O)O$ -低級アルキル、 $-S(O)_2$ -フェニル、低級アルキルで置換されていてもよいピペリジル、-X-ピリジル、-低級アルキレン-フェニル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル及び-低級アルキレン-(低級アルキルで置換されていてもよいピラゾリル)から選択される基で置換されていてもよい；又は

$-C(O)N(R^0)_2$ ；

R¹⁰²: 低級アルキル；

R¹⁰³: H又は低級アルキル；

R¹⁰⁴: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、-CN、-OH、-O-低級アルキル、又は $-N(R^0)_2$ から選択される基で置換されていてもよい；

-X-フェニル、ここで当該フェニルは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-CN、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、及び $-N(R^0)_2$ から選択される基で置換されていてもよい；又は-X-ヘテロ環基；

あるいはR¹⁰³及びR¹⁰⁴がそれらが結合するNと共にモルホリニル基を形成；

R¹⁰⁵: 低級アルキル、ここで当該低級アルキルは、ハロゲン、及び-O-フェニル、ここで当該フェニルは-O-低級アルキルで置換されてい

もよい；又はヘテロ環基から選択される基で置換されていてもよい；

低級アルケニル；

-X-シクロアルキル；

-X-アリール、ここで当該アリールは、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、-C(O)O-低級アルキル、-C(O)N(R⁰)₂、-CN、-C(O)-低級アルキル、-C(O)-ピリジル、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-シクロアルキル、-O-フェニル、-O-低級アルキレン-CN、-X-NHC(O)-低級アルキル、-NHC(O)-モルホリニル、-S(O)₂-低級アルキル、-N(R⁰)C(O)N(R⁰)₂、-S(O)₂N(R⁰)₂、及び-S(O)₂-モルホリニルから選択される基で置換されていてもよい；

-X-ヘテロ環基、ここで当該ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、フェニル、-C(O)-低級アルキル、-C(O)-ハロゲノ低級アルキル、-C(O)-シクロアルキル、-O-低級アルキル、-O-フェニル、オキソ、-NHC(O)-低級アルキル、モルホリニル、及びイソオキサゾリルで置換されていてもよい；又は

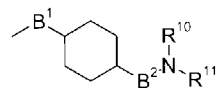
-N(R⁰)₂；

X：結合、又は低級アルキレン。]

[請求項2] A¹がCH、A²及びA³がN、又はA²がCH、A¹及びA³がNである請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R¹が

[化14]



である請求項2記載の化合物又はその塩。

[請求項4] B¹が結合又はメチレンであって、B²が結合である請求項3記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R²が同一又は互いに異なって、H又は低級アルキルである請求項4記

載の化合物又はその塩。

[請求項6] R³がHである請求項5記載の化合物又はその塩。

[請求項7] R¹⁰がH、ハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい低級アルキル、
-低級アルキレン-0-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル
、-低級アルキレン-フェニル、又は-低級アルキレン-0-低級アルキレン-
フェニル、ここで当該フェニルは-0-低級アルキルで置換されてい
てもよい請求項6記載の化合物又はその塩。

[請求項8] R¹¹がR¹⁰⁰又は-C(O)R¹⁰¹である請求項7記載の化合物又はその塩。

[請求項9] R¹⁰及びR¹¹がそれらが結合するNと共に、O、S及びNから選択されるヘ
テロ原子を1～4個含有する3～8員の単環ヘテロ環基を形成し、そ
の単環ヘテロ環は低級アルキル、オキソ、ハロゲノ低級アルキル、-
低級アルキレン-OH、-C(O)O-低級アルキル、-C(O)NR¹⁰³R¹⁰⁴、-N(R⁰)₂、
ハロゲン、-CN、-OH、-0-低級アルキル、-低級アルキレン-0-低級ア
ルキル、又はヘテロ環基で置換されていてもよい請求項6記載の化合
物又はその塩。

[請求項10] N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-
1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}オキシ)シクロヘキ
シル]-N,N-ジメチルグリシンアミド、
N-[トランス-4-({6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-
1-イル]-2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル}アミノ)シクロヘキ
シル]-N,N-ジメチルグリシンアミド、
4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トラ
ンス-4-[(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル
)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン、
4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トラ
ンス-4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル
)-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-アミン、
6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-モルホ

リン-4-イル-N-[(トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル)メチル]ピリミジン-4-アミン、

1-[[トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル](メチル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール、

1-[[トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル](エチル)アミノ]-2-メチルプロパン-2-オール、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-([トランス-4-[エチル(1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル]メチル)-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-[[トランス-4-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]メチル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン、

3-[[トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル](メチル)アミノ]-2-メチルブタン-2-オール、

6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-([トランス-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]シクロヘキシル]メチル)-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-アミン、

3-[[トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)メチル]シクロヘキシル](メチル)アミノ]-2-メチルブタン-2-オール、

3-[[トランス-4-[(4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル

}アミノ)メチル]シクロヘキシル}(メチル)アミノ]-2-メチルブタン-2-オール、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(1-メトキシピロパン-2-イル)(メチル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[エチル(1-メトキシピロパン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)-6-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-アミン、

4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2S)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]シクロヘキシル}メチル)-6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-アミン、及び

6-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-({トランス-4-[(2S)-2-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]シクロヘキシル}メチル)-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項11] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項12] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩を含有する種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、又は血液腫瘍等の予防若しくは治療用医薬組成物。

[請求項13] 種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、又は血液腫瘍等の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項14] 種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、又は血液腫瘍等の予防若しくは治療のための請求項 1 に記載の化合物

又はその塩の使用。

[請求項15] 請求項 1 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなる種々の臓器移植における拒絶反応、アレルギー疾患、自己免疫疾患、又は血液腫瘍等の予防若しくは治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051910

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D403/04, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/55, A61P1/04, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P37/06,

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2009/120094 A2 (AUCKLAND UNISERVICES LTD.), 01 October 2009 (01.10.2009), (Family: none)	1-13
A	WO 2008/125839 A2 (PIRAMED LTD.), 23 October 2008 (23.10.2008), & CA 2683624 A	1-13
A	WO 2008/032072 A1 (ASTRAZENECA UK LTD.), 20 March 2008 (20.03.2008), & EP 2064203 A1 & CN 101563340 A & US 2009/0233926 A1 & JP 2010-503650 A	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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
25 February, 2010 (25.02.10)

Date of mailing of the international search report
09 March, 2010 (09.03.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051910

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/042810 A1 (LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH), 19 April 2007 (19.04.2007), & JP 2009-511558 A & US 2009/0042884 A1 & EP 1951683 A1	1-13
A	WO 2006/095906 A1 (Zenyaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 14 September 2006 (14.09.2006), & US 2008/0113987 A1 & EP 1864665 A1 & KR 2007113285 A & CN 101137382 A	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051910

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D403/04(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/14, C07D405/14, C07D413/14,
C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/051910

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.: 14-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 to 15 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. C07D403/04, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/55, A61P1/04, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/14, C07D405/14, C07D413/14, C07D417/14

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/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 請求項の番号
PA	WO 2009/120094 A2 (AUCKLAND UNISERVICES LIMITED) 2009. 10. 01, (ファミリーなし)	1-13
A	WO 2008/125839 A2 (PIRAMED LIMITED) 2008. 10. 23, & CA 2683624 A	1-13
A	WO 2008/032072 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 2008. 03. 20, & EP 2064203 A1 & CN 101563340 A & US 2009/0233926 A1 & JP 2010-503650 A	1-13

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、一般的な技術水準を示すもの
 「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
 「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)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「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
 「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
 「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
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 02. 2010

国際調査報告の発送日

09. 03. 2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 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)

福井 悟

4P

9160

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

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 請求項の番号
A	WO 2007/042810 A1 (LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 2007.04.19, & JP 2009-511558 A & US 2009/0042884 A1 & EP 1951683 A1	1 - 13
A	WO 2006/095906 A1 (全薬工業株式会社) 2006.09.14, & US 2008/0113987 A1 & EP 1864665 A1 & KR 2007113285 A & CN 101137382 A	1 - 13

発明の属する分野の分類

C07D403/04(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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. 請求項 14-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項14-15は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求項 _____ 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. 請求項 _____ 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ろ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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

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はあったが、異議申立てはなかった。