

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6490187号
(P6490187)

(45) 発行日 平成31年3月27日 (2019. 3. 27)

(24) 登録日 平成31年3月8日 (2019. 3. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/54 (2006. 01)
 C O 7 D 409/04 (2006. 01)
 C O 7 D 407/06 (2006. 01)
 C O 7 D 409/14 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/403 (2006. 01)

C O 7 D 209/54 C S P
 C O 7 D 409/04
 C O 7 D 407/06
 C O 7 D 409/14
 A 6 1 K 31/403

請求項の数 14 (全 214 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-502128 (P2017-502128)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月14日 (2015. 7. 14)
 (65) 公表番号 特表2017-520599 (P2017-520599A)
 (43) 公表日 平成29年7月27日 (2017. 7. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/001446
 (87) 国際公開番号 W02016/008583
 (87) 国際公開日 平成28年1月21日 (2016. 1. 21)
 審査請求日 平成30年3月13日 (2018. 3. 13)
 (31) 優先権主張番号 14002438.1
 (32) 優先日 平成26年7月15日 (2014. 7. 15)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390035404
 グリュネンター・ゲゼルシャフト・ミト
 ・ベシュレンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ
 ン、ツイーグレルストラーセ、6
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實
 (74) 代理人 100139527
 弁理士 上西 克礼
 (72) 発明者 ヴェーガート・アニタ
 ドイツ連邦共和国、52457 アルデン
 ホーフェン、フリッツ・エルラー・リング
 、52

最終頁に続く

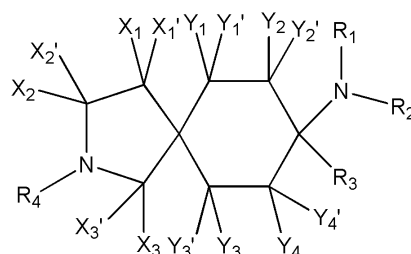
(54) 【発明の名称】 置換アザスピロ (4. 5) デカン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の一般式 (1) :

【化 1】



(I)

〔式中、

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' は、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}-$

R_0 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ から成る群から選択されるか；または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 および Y_4' は、一緒になって $=O$ を表しており；

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 および X_3' は、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ もしくは $-R_0$ を表しているか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $=O$ を表しているか；

10

または X_1 および X_2 、もしくは X_2 および X_3 は、一緒になって $-(CH_2)_{2\sim 6}-$ を表しており、ここで個々の水素原子は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ もしくは $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族によって置き換えられていてもよい；

または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $C_{3\sim 6}$ シクロ脂肪族を表しており、ここで個々の水素原子は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ もしくは $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族によって置き換えられていてもよく；

R_0 は、それぞれ独立して、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim 12}$ シクロ脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-C_{3\sim 12}$ シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族アリアル、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族ヘテロアリアル、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族アリアルまたは $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族ヘテロアリアルを表しており；

20

R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表しているか；または R_1 および R_2 は一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_{3\sim 6}-$ を表しており；

R_3 は、 $-R_0$ を表しており；

R_4 は、 H または $-Z-R_{11}$ を表しており、

ここで、

Z は、不在かまたは $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-S(=O)_2-$ であることができ、かつ

30

R_{11} は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは $-C_{1\sim 3}$ アルキル $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキルを表しており、ここで $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル基において、環炭素原子は酸素原子によって置き換えられていてよく、かつ $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたは $-C_{1\sim 3}$ アルキル $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキルは、非置換であっても、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-C_{1\sim 3}$ アルキル、および $-S-C_{1\sim 3}$ アルキルから成る群から選択される置換基によって一または多置換されていてもよく、ここで $-C_{1\sim 3}$ アルキルは、置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ を含む群からの1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよく；

40

R_5 は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-R_0$ を表しており；

R_6 および R_7 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは R_0 を表しているか；または R_6 および R_7 が一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_{3\sim 6}-$ を表しており；

R_8 は、 $-H$ 、 $-R_0$ または $-C(=O)R_0$ を表しており；

R_{10} は、 $-H$ または $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族を表しており；

ここで、

「脂肪族」はそれぞれ、分枝または非分枝の、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素残基であり；

「シクロ脂肪族」はそれぞれ、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一

50

もしくは多置換の、脂環式、単環式または多環式の炭化水素残基であり；

「脂肪族」および「シクロ脂肪族」に関連して、「一または多置換」とは、1個または複数の水素原子の、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_1 \sim 2-R_0$ 、 $-S(=O)_1 \sim 2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ による一または多置換のことであり；

10

「アリール」は、それぞれ独立して、少なくとも1つの芳香環を有しているがこの環内でヘテロ原子を含まない炭素環式環系を表しており、アリール残基は任意選択的に、さらなる飽和の、(部分)不飽和のまたは芳香族の環系と縮合されていてよく、かついずれのアリール残基も、非置換であってもまたは一もしくは多置換されて存在していてもよく、アリール置換基は、同じまたは異なっていてよく、かつアリールのいずれの任意の可能な位置にあってよく；

「ヘテロアリール」は、1個、2個、3個、4個、または5個のヘテロ原子を有する5員、6員、または7員環の芳香族残基を表しており、ヘテロ原子は、同じまたは異なっており、窒素、酸素、または硫黄であり、かつ複素環が非置換かまたは一もしくは多置換されて

20

「アリール」および「ヘテロアリール」に関連して、「一または多置換」とは、環系の1個または複数の水素原子の、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_1 \sim 2O^-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_1 \sim 2-R_0$ 、 $-S(=O)_1 \sim 2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択される置換基による一または多置換のことであり；任意選択的に存在しているN環原子は、それぞれ酸化されていてよい(N-オキシド)]

30

の化合物。

【請求項2】

Y_1' 、 Y_2' 、 Y_3' および Y_4' がそれぞれ-Hを表している、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

40

R_0 が、それぞれ独立して、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3 \sim 12}$ -シクロ脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族- $-C_{3 \sim 12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3 \sim 8}$ -シクロ脂肪族- $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3 \sim 8}$ -シクロ脂肪族-アリールまたは $-C_{3 \sim 8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表しており；これらが非置換か、または互いに独立して-F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されている、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R_3 が、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 3}$ -脂肪族-

50

アリール、 $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族-ヘテロアリールまたは $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族- $C_{5\sim 6}$ -シクロ脂肪族を表しており；これらが非置換か、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されており；

かつ

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_3' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ もしくは $-R_0$ を表しているか；または残基 X_1 および X_1' の一方が H 、もう一方が $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族- $C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族- $C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-アリールまたは $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表しており；これらが非置換か、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されているか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表しているか；または X_1 および X_1' が、一緒になって $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルを表しており、これが非置換であっても、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $C_{1\sim 3}$ -アルキルもしくは $-CN$ から成る群から選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されていてもよい、請求項1～3のいずれか一つに記載の化合物。

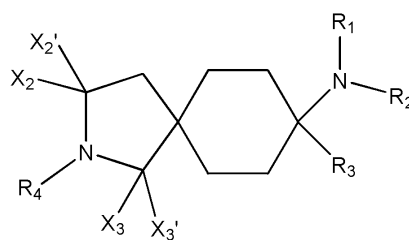
【請求項5】

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' がそれぞれ $-H$ を表している、請求項1～4のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項6】

一般式(3.1)

【化2】



(3.1)

を有する、請求項1～5のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項7】

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' がそれぞれ $-H$ を表しており；

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 および X_3' が H を表しているか；または X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表しているか；または X_1 および X_1' が、一緒になって $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルを表しており；

R_0 が、それぞれ独立して、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族- $C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族- $C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-アリールまたは $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表しており；これらが非置換か、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF$

$_3$ 、OH、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されており；

R_1 が、 $-CH_3$ を表しており；

R_2 が、 $-H$ もしくは $-CH_3$ を表しているか；または

R_1 および R_2 が、一緒になって環を形成しており、かつ $-(CH_2)_{3 \sim 4}-$ を表しており；かつ

R_3 が、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1 \sim 3}$ -脂肪族 $-アリール$ 、 $-C_{1 \sim 3}$ -脂肪族 $-ヘテロアリール$ または $-C_{1 \sim 3}$ -脂肪族 $-C_{5 \sim 6}$ -シクロ脂肪族を表しており；これらが非置換か、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、OH、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されており；かつ

R_4 が、 H または $-Z-R_{11}$ を表しており、

ここで、

$-Z-$ は、不在かまたは $-C(=O)-$ であることができ、かつ

R_{11} は、 $-C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $-C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキルまたは $-C_{1 \sim 3}$ -アルキル $-C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキルを表しており、ここで $C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキル基において、環炭素原子は酸素原子によって置き換えられていてよく、かつ $-C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $-C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキルまたは $-C_{1 \sim 3}$ -アルキル $-C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキルは、非置換であっても、互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-C_{1 \sim 3}$ -アルキルおよび $-S-C_{1 \sim 3}$ -アルキルから成る群から選択される置換基によって一または多置換されていてもよく、ここで $-C_{1 \sim 3}$ -アルキルは、置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ および $-SH$ から成る群からの1つまたは複数の置換基によって置換されていてよい、請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項8】

R_1 および R_2 がそれぞれ $-CH_3$ を表している、請求項1～7のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項9】

R_3 が、それぞれ非置換のまたは互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、OH、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基により一もしくは多置換されているフェニル、ベンジルおよび2-チエニルから成る群から選択される、請求項1～8のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項10】

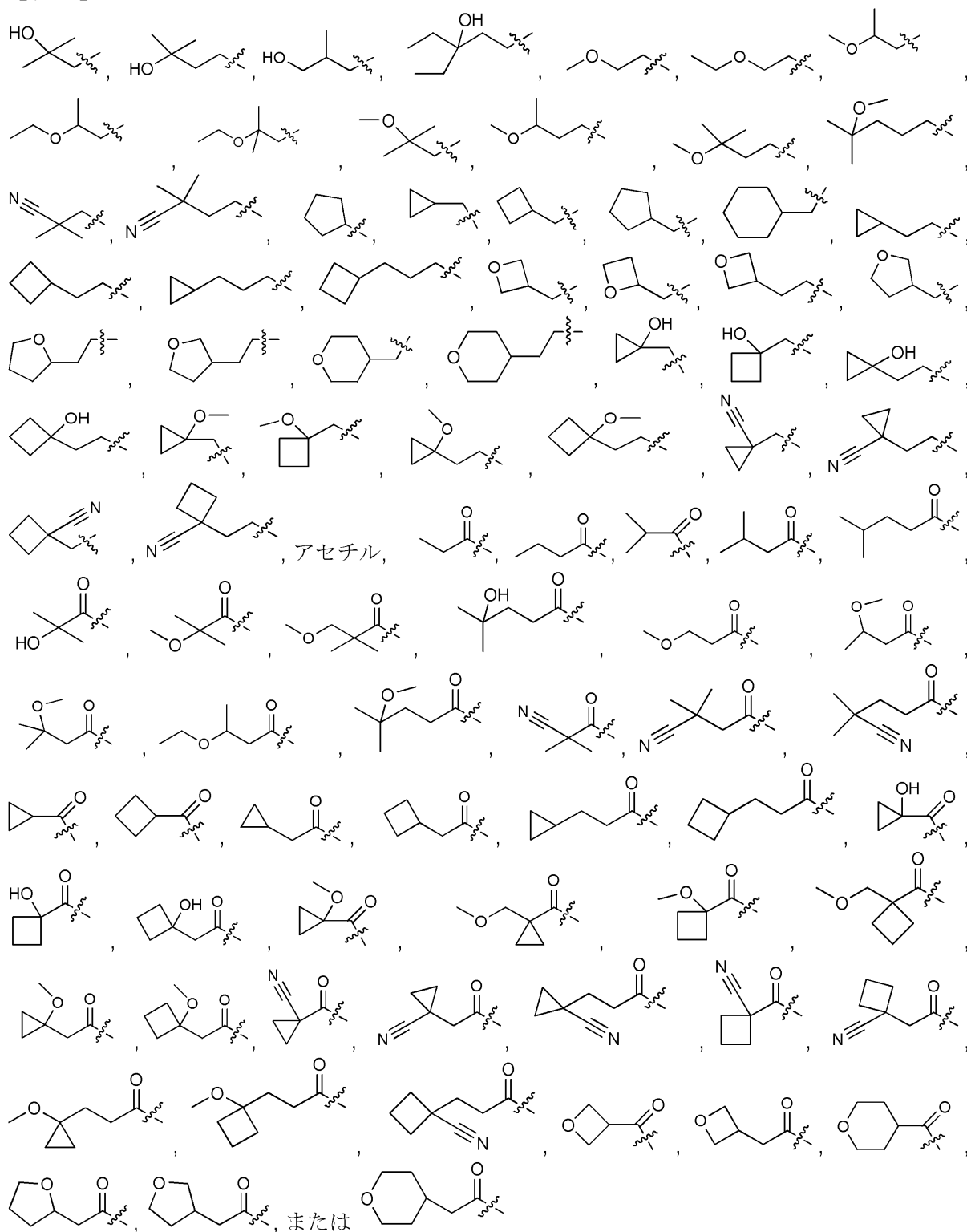
R_4 が、 H 、 CH_3 、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 s -ペンチル、イソペンチル、

10

20

30

【化 3】



【表 1】

1; 2	8-ベンジル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン
3; 4	(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン
5; 6	(8-ベンジル-3-メチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン
7; 8	1-[8-ベンジル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン
9	(8-ベンジル-3-ブチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン
10; 11	1-[8-ベンジル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン
12	[8-ベンジル-3-(シクロペンチル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン
13	8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン
14; 15	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン
16	8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン
17	8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン
18; 25	ジメチル-(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン
19	ジメチル-(3-メチル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン
20	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ブタン-1-オン
21	(3-ブチル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン
22	[3-(シクロペンチル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン

10

20

23	8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
24a/b	8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
26	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
27	(8-ベンジル-3-ブチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン	
28; 29	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
30	8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
31	ジメチル-[8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	10
32	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
33	3-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
34	8-(ジメチル-アミノ)-3-メチル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
35	[3-ブチル-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	20
36	シクロブチル-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メタノン	
37	シクロプロピル-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メタノン	
38	1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-プロパン-1-オン	
39	1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メチル-ブタン-1-オン	
40	1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン	30
41	[3-(2-メトキシ-エチル)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
42	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メトキシ-エタノン	
43	シクロブチル-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メタノン	
44	シクロプロピル-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メタノン	
45	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-プロパン-1-オン	40
46	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メチル-ブタン-1-オン	
47	[3-(2-メトキシ-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
48	2-シクロプロピル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン	

49	[3-(シクロプロピル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
50	2-シクロブチル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン	
51	[3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
52	[3-(2-シクロブチル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
53	[3-(シクロブチル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	10
54	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-メチル-ペンタン-1-オン	
55	3-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピオニトリル	
56	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-テトラヒドロ-フラン-3-イル-エタノン	
57	(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-(オキセタン-3-イル)-メタノン	
58	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボニル)-シクロプロパン-1-カルボニトリル	20
59	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4-メトキシ-4-メチル-ペンタン-1-オン	
60	[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メタノン	
61	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボニル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
62	3-シクロプロピル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン	
63	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メトキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	30
64	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-テトラヒドロ-フラン-2-イル-エタノン	
65	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-ペンタン-1-オン	
66	[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1-ヒドロキシ-シクロブチル)-メタノン	
67	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキソ-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
68	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキソ-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	40
69	3-シクロブチル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン	
70	ジメチル-[3-(オキセタン-3-イル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
71	ジメチル-(8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン	

72	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
73	1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エタノン	
74	(3-ブチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン	
75	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-テトラヒドロ-フラン-2-イル-エタノン	
76	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキソ-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
77	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキソ-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	10
78	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(オキセタン-3-イル)-エタノン	
79	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-メチル-ペンタン-1-オン	
80	3-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピオニトリル	
81	[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メタノン	
82	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-ヒドロキシ-4-メチル-ペンタン-1-オン	20
83	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-4-メトキシ-4-メチル-ペンタン-1-オン	
84	[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1-ヒドロキシ-シクロブチル)-メタノン	
85	2-シクロプロピル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン	
86	2-シクロブチル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン	
87	[3-(4-メトキシ-4-メチル-ペンチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	30
88	1-[8-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
89	[3-ブチル-8-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
90	1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
91	[3-ブチル-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
92	8-(シクロヘキシル-メチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	40
93	1-[8-(シクロヘキシル-メチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
94	[3-ブチル-8-(シクロヘキシル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
95	1-[8-(シクロペンチル-メチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	

96	[3-ブチル-8-(シクロペンチル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
97	1-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ブタン-1-オン	
98	(3-ブチル-8-シクロペンチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチル-アミン	
99	シクロブチル-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-メタノン	
100	(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-シクロプロピル-メタノン	
101	[8-シクロペンチル-3-(シクロプロピル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	10
102	[3-(シクロブチル-メチル)-8-シクロペンチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
103	1-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-シクロプロピル-エタノン	
104	[8-シクロペンチル-3-(2-シクロプロピル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
105	2-シクロブチル-1-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エタノン	
106; 107	[3-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-フェニル-メタノン	20
108; 109	1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
110; 111	1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
112; 113	8-(アゼチジン-1-イル)-3-ブチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン	
114	8-ジメチルアミノ-3-メチル-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
115	3-ブチル-8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	30
116	3-(シクロペンチル-メチル)-8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
117	8-(5-クロロ-チオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
118; 119	8-ベンジル-8-(ジメチル-アミノ)-3-メチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
120; 121	8-ベンジル-3-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
122; 123	8-ベンジル-3-(シクロペンチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン	
124	8-(ジメチル-アミノ)-3-メチル-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	40
125	3-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
126; 127	3-(シクロペンチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	

128; 129	3-(2-シクロブチル-エチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
130; 131	3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
132; 133	3-(シクロブチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
134; 135	3-(シクロプロピル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
136; 137	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-テトラヒドロ-フラン-2-イル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	10
138; 139	8-(ジメチル-アミノ)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
140; 141	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-テトラヒドロ-フラン-3-イル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
142; 143	8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
144; 145	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
146; 147	8-(ジメチル-アミノ)-3-(オキセタン-2-イル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	20
148; 149	8-(ジメチル-アミノ)-3-(オキセタン-3-イル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
150; 151	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
152; 153	8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
154; 155	8-(ジメチル-アミノ)-3-メチル-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
156; 157	3-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
158; 159	3-(シクロペンチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
160	3-(シクロプロピル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
161	3-(シクロブチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
162	8-(ジメチル-アミノ)-3-メチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
163; 164	3-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
165; 166	3-(シクロペンチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	40
167; 168	3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
169; 170	3-(シクロブチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	

171; 172	3-(シクロプロピル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	10
173; 174	3-(2-シクロブチル-エチル)-8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
175; 176	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
177; 178	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
179; 180	8-(ジメチル-アミノ)-3-[(1-ヒドロキシ-シクロブチル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
181	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
182; 183	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	20
184; 185	8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
186; 187	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
188	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-テトラヒドロフラン-3-イル-エタノン	
189	[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(オキセタン-3-イル)-メタノン	
190	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メトキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	
191	[3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	30
192	[3-(2-シクロブチル-エチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
193	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロブタン-1-オール	
194	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
195	3-シクロブチル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン	
196	ジメチル-[3-(オキセタン-3-イル-メチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
197	3-シクロプロピル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン	40
198	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボニル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
199	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボニル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
200	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
201	ジメチル-[8-フェニル-3-(2-テトラヒドロフラン-3-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	

202	[3-(2-メトキシ-2-メチル-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
203	[3-(3-シクロブチル-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
204	[3-(3-シクロプロピル-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
205	[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-メタノン	
206	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロプロパン-1-オール	10
207	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロブタン-1-オール	
208	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
209	[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-メタノン	
210	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロプロパン-1-オール	
211	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	20
212	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-(オキセタン-3-イル)-エタノン	
213	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-エチル-ペンタン-3-オール	
214	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-(チオフェン-2-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン	
215; 216	8-(ジメチル-アミノ)-3-[(1-ヒドロキシ-シクロブチル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
217; 218	8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
219; 220	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
221; 222	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
223	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	
224; 225	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
226	4-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-ブタン-2-オール	40
227	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール	
228	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	
229	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール	

230; 231	4-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-ブチロニトリル	
232	4-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-4-オキソ-ブチロニトリル	
233	4-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-4-オキソ-ブチロニトリル	
234	8-シクロペンチル-3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
235	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エタノン	10
236	3-(2-シクロブチル-エチル)-8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
237	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エタノン	
238	[3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
239	[3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
240	4-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-ブチロニトリル	20
241; 242	8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
243	8-シクロペンチル-3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
244	8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-(オキセタン-3-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
245	1-[2-[8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
246	8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
247	1-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エタノン	
248	4-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-ブチロニトリル	
249	4-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-ブチロニトリル	
250	4-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-ブチロニトリル	
251; 252	8-(ジメチル-アミノ)-3-(オキセタン-3-イル-メチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	40
253	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-オール	
254; 255	8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
256	1-[2-[8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	

257	[8-シクロペンチル-3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
258	4-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2,2-ジメチル-ブチロニトリル	
259	4-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソ-ブチロニトリル	
260; 261	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-(テトラヒドロ-フラン-3-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
262; 263	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-(2-テトラヒドロ-フラン-2-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	10
264	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-(2-テトラヒドロ-フラン-3-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
265	[8-シクロペンチル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
266	[8-シクロペンチル-3-(3-メチル-ブチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
267	1-[2-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
268	1-[2-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	20
269; 270	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
271	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-(2-テトラヒドロ-フラン-3-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
272	4-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-ブタン-2-オール	
273	[8-シクロペンチル-3-(2-メチル-プロピル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
274	3-(シクロブチル-メチル)-8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
275	3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-メチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
276	8-シクロペンチル-3-(シクロプロピル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
277	3-(シクロヘキシル-メチル)-8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
278	8-シクロペンチル-3-(シクロペンチル-メチル)-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
279; 280	8-(ジメチル-アミノ)-3-[(3S)-テトラヒドロ-フラン-3-イル]-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	40
281	3-ブチル-8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
282	8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-メチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
283	ジメチル-[3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	

284	ジメチル-[8-フェニル-3-(テトラヒドロ-フラン-3-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
285	1-[2-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-オール	
286	3,8-ジシクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
287	8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
288; 289	3-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-プロピオニトリル	
290	3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	10
291	(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-(オキセタン-3-イル)-メタノン	
292	[8-シクロペンチル-3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
293; 294	8-シクロペンチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-[[3-(3S)-テトラヒドロ-フラン-3-イル]-メチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
295	ジメチル-[3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	20
296	ジメチル-[3-(テトラヒドロ-フラン-3-イル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
297	1-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-メトキシ-2-メチル-プロパン-1-オール	
298	[8-シクロペンチル-3-(2-メトキシ-2-メチル-プロピル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
299	[3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
300	[3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	30
301	3-(8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール	
302	[8-シクロペンチル-3-(オキセタン-3-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
303	ジメチル-[8-フェニル-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
304	ジメチル-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
305	ジメチル-[8-フェニル-3-(2-テトラヒドロ-フラン-2-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	40
306	ジメチル-[3-(2-テトラヒドロ-フラン-2-イル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	
307; 308	3-(2-シクロブチル-エチル)-8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
309	ジメチル-[3-(2-テトラヒドロ-フラン-3-イル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン	

310	3-(8-ジメチルアミノ-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2,2-ジメチル-プロピオニトリル	
311	8-ジメチルアミノ-3-[(1-メトキシ-シクロブチル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
312	8-ジメチルアミノ-3-[(1-メトキシ-シクロブチル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
313	8-ジメチルアミノ-3-(2-エトキシ-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
314	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-メトキシ-3-メチル-ブタン-1-オン	10
315	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-メトキシ-プロパン-1-オン	
316	3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
317	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メトキシ-ブチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
318	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-メトキシ-プロピル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
319	3-[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチル-プロピオニトリル	20
320	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-3-メチル-ブタン-1-オン	
321	8-(ジメチル-アミノ)-3-[(1-メトキシ-シクロブチル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
322	8-(ジメチル-アミノ)-3-[(1-メトキシ-シクロブチル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
323	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-メトキシ-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
324	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メトキシ-ブチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
325	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-メトキシ-エチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
326	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-エトキシ-エチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
327	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-ブタン-1-オン	
328	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-ブタン-1-オン	
329	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-プロパン-1-オン	40
330	3-(2-シクロプロピル-エチル)-8-メチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
331	3-(2-シクロブチル-エチル)-8-メチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
332	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-メトキシ-2-メチル-プロピル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	

333	2-シクロブチル-1-(8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エタノン	
334	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-エトキシ-プロピル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
335	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-エトキシ-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
336	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
337	8-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	10
338	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-エトキシ-ブタン-1-オン	
339	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-エトキシ-ブタン-1-オン	
340	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-メトキシ-2-メチル-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
341	3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
342	シクロブチル-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メタノン	20
343	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-メチル-プロパン-1-オン	
344	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
345	[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1-メトキシ-シクロプロピル)-メタノン	
346	[3-(2-シクロブチル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-メチル-アミン	
347	8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
348	8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-(2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
349	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
350	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エタノン	
351	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エタノン	
352	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	40
353	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
354	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-(1-メトキシ-シクロブチル)-プロパン-1-オン	
355	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-(1-メトキシ-シクロブチル)-プロパン-1-オン	

356	[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1-メトキシ-シクロプロピル)-メタノン	
357	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
358	[3-[(1-メトキシ-シクロプロピル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
359	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
360	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	10
361	1-[[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
362	1-[3-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-オキソ-プロピル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
363	1-[3-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-オキソ-プロピル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	
364	1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-シクロプロピル-エタノン	
365	シクロプロピル-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-メタノン	20
366	1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-メチル-ブタン-1-オン	
367	1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-シクロプロピル-プロパン-1-オン	
368	1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-4-メトキシ-4-メチル-ペンタン-1-オン	
369	[3-[(1-メトキシ-シクロプロピル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチル-アミン	
370	8-(ジメチル-アミノ)-3-(3-メチル-ブチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	30
371	1-[3-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-オキソ-プロピル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
372	1-[3-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-オキソ-プロピル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
373	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-(1-メトキシ-シクロプロピル)-エタノン	
374	1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-(1-メトキシ-シクロプロピル)-エタノン	
375	1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-シクロブチル-エタノン	40
376	8-ジメチルアミノ-3-(3-メチル-ブチル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
377	8-ジメチルアミノ-3-(2-メチル-プロピル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
378	8-ジメチルアミノ-3-(2-メチル-プロピル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	

379	(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-[1-(メトキシメチル)-シクロプロピル]-メタノン	
380	1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン	
381	(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-[1-(メトキシメチル)-シクロブチル]-メタノン	
382	(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-(1-メトキシ-シクロブチル)-メタノン	
383	(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-[1-(メトキシメチル)-シクロプロピル]-メタノン	10
384	1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン	
385	(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-[1-(メトキシメチル)-シクロブチル]-メタノン	
386	8-ジメチルアミノ-3-[2-(1-メトキシ-シクロプロピル)-エチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
387	8-ジメチルアミノ-3-[2-(1-メトキシ-シクロプロピル)-エチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
388	1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エタノン	20
389	1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-テトラヒドロフラン-3-イル-エタノン	
390	(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-(1-メトキシ-シクロブチル)-メタノン	
391	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-[1-(メトキシメチル)-シクロプロピル]-メタノン	
392	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-[1-(メトキシメチル)-シクロブチル]-メタノン	
393	1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン	30
394	5-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタンニトリル	
395	5-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-ペンタンニトリル	
396	[8-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-[1-(メトキシメチル)-シクロプロピル]-メタノン	
397	[8-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-[1-(メトキシメチル)-シクロブチル]-メタノン	
398	1-[8-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン	40
399; 400	8-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-(2-テトラヒドロフラン-3-イル-エチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
401; 402	1-[2-[8-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロプロパン-1-カルボニトリル	
403; 404	1-[2-[8-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エチル]-シクロブタン-1-カルボニトリル	

405	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-(1-メトキシ-シクロプロピル)-プロパン-1-オン	
406	8-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
407	[8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-[1-(メトキシメチル)-シクロブチル]-メタノン	
408	2-シクロプロピル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン	
409; 410	8-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(オキセタン-3-イル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	10
411	[8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-[1-(メトキシメチル)-シクロプロピル]-メタノン	
412	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-(1-メトキシ-シクロプロピル)-プロパン-1-オン	
413	8-ブチル-8-(ジメチル-アミノ)-3-[2-(1-メトキシ-シクロブチル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
414	2-シクロブチル-1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン	
415	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-プロパン-1-オン	20
416	1-[8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メチル-ブタン-1-オン	
417	8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-(3-メトキシ-3-メチル-ブチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
418	1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-メトキシ-3-メチル-ブタン-1-オン	
419	3-メトキシ-1-(8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-プロパン-1-オン	
420	2-シクロブチル-1-(8-メチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エタノン	30
421	8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-3-[2-(1-メトキシ-シクロプロピル)-エチル]-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン	
422	2-シクロプロピル-1-(8-メチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-エタノン	
423	3-メチル-1-(8-メチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ブタン-1-オン	
424	8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン	
425	8-(5-クロロ-2-チオフェン-2-イル)-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル]-ジメチルアミン	
426	[8-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル]-ジメチルアミン	40
427; 428	8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン	
429; 430	8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン	
431	8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
432; 433	8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	

の群からの、単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の、請求項 1 ～ 9 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 1 2】

単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態における、請求項 1～11 のいずれか一つに記載の少なくとも 1 種の化合物と、任意選択的に適切な添加物質および／または補助物質および／または任意選択的にさらなる作用物質とを含有する薬剤。

【請求項 13】

疼痛の処置の際に使用するための、単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態における、請求項 1～11 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 14】

不安状態、ストレスおよびストレスに伴う症候群、抑うつ、てんかん、アルツハイマー病、老人性認知症、全般性認知機能障害、学習および記憶障害（向知性薬として）、離脱症状、アルコールおよび／もしくは薬物および／もしくは医薬品の乱用および／もしくは依存、性機能不全、心血管疾患、低血圧、高血圧、耳鳴、掻痒、片頭痛、難聴、腸運動の不足、栄養吸収障害、食欲不振、肥満、運動機能障害、下痢、悪液質、尿失禁の処置の際に、または筋弛緩薬、抗けいれん薬もしくは麻酔薬として、またはオピオイド鎮痛剤もしくは麻酔薬による処置の際の同時投与のために、利尿もしくは抗ナトリウム利尿、不安緩解のために、運動活動性の調節のために、神経伝達物質分泌の調節およびそれに伴う神経変性疾患の処置のために、離脱症状の処置のために、ならびに／またはオピオイド依存症の可能性を下げるために使用するための、単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態における、請求項 1～11 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 μ オピオイド受容体およびORL1受容体への親和性を有する置換スピロ環式シクロヘキサン誘導体、その製造方法、これらの化合物を含有する薬剤、ならびに薬剤を製造するためのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

μ オピオイド受容体およびORL1受容体への親和性を有するスピロ環式シクロヘキサン誘導体は、従来技術において公知である。この関連で、例えばWO2004/043967（特許文献1）、WO2005/063769（特許文献2）、WO2005/066183（特許文献3）、WO2006/018184（特許文献4）、WO2006/108565（特許文献5）、WO2007/124903（特許文献6）、WO2008/009416（特許文献7）、WO2008/101659（特許文献8）、WO2009/118169（特許文献9）、およびWO2009/118173（特許文献10）を全面的に参照することができる。

【0003】

しかしながら公知の化合物は、すべての点で満足なものではなく、同等のまたはより良好な特性を有するさらなる化合物が求められている。

【0004】

つまり公知の化合物は、適切な結合アッセイにおいてhERGイオンチャネル、L型カルシウムイオンチャネル（フェニルアルキルアミン結合部位、ベンゾチアゼピン結合部位、ジヒドロピリジン結合部位）に対し、またはBTXアッセイ（パトラコトキシン）においてナトリウムチャネルに対し、ある程度の親和性を示し、これらはそれぞれ心血管系副作用に関する兆候と解釈することができる。さらに、公知の化合物の数多くが水性媒体中への低い可溶性しか示さず、これは、なかでもバイオアベイラビリティに悪影響を及ぼし得る。それだけでなく公知の化合物の化学的安定性はしばしば不十分でしかない。つまりこれらの化合物は、十分なpH安定性、UV安定性、または酸化安定性を示さず、これは、なかでも貯蔵安定性に、また経口バイオアベイラビリティへも、悪影響を

及ぼし得る。さらに、公知の化合物は一部で不都合な P K / P D (薬物動態/薬力学) プロファイルをはっきり示しており、これは例えば作用期間が長すぎることに現れ得る。

【0005】

公知の化合物の代謝安定性も改善が必要と思われる。代謝安定性の改善は、バイオアベイラビリティの上昇を示唆し得る。医薬物質の吸収および排泄に参与する輸送体分子との相互作用が弱いまたは存在しないことも、バイオアベイラビリティの改善および任意選択的に低い薬剤相互作用への示唆と見なすことができる。さらに、医薬物質の分解および排泄に参与する酵素との相互作用もできるだけ低いことが望ましい。なぜならそのようなテスト結果も、薬剤相互作用がいずれにせよ低いまたはまったくないことを期待できることを示すからである。

10

【0006】

さらに、公知の化合物は時おり、副作用、とりわけ不快、鎮静、利尿に参与するカップオピオイド受容体に対して低い選択性しかはっきり示さない。それだけでなく公知の化合物は時おり、ほかの副作用、とりわけ呼吸抑制、便秘、および依存症と関連すると思われる μ オピオイド受容体への非常に高い親和性を示す。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】 WO 2004 / 043967

【特許文献2】 WO 2005 / 063769

20

【特許文献3】 WO 2005 / 066183

【特許文献4】 WO 2006 / 018184

【特許文献5】 WO 2006 / 108565

【特許文献6】 WO 2007 / 124903

【特許文献7】 WO 2008 / 009416

【特許文献8】 WO 2008 / 101659

【特許文献9】 WO 2009 / 118169

【特許文献10】 WO 2009 / 118173

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0008】

本発明の基礎となる課題は、医薬目的に適しており、かつ従来技術の化合物に対する利点を有している化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

この課題は、特許請求項の対象によって解決される。

【0010】

意外にも、 μ オピオイド受容体および ORL1 受容体への親和性を有する置換スピロ環式シクロヘキサン誘導体を製造できることが発見された。

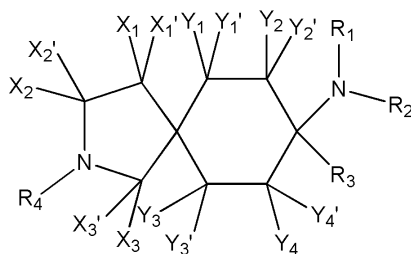
【0011】

40

本発明は、単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の一般式(1)：

【0012】

【化 1】



(I)

【0013】

〔式中、

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' は、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ から成る群から選択されるか；好ましくは、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-NHC_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-N(C_{1\sim 8}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-S-C_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-S$ アリール、 $-アリール$ 、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-アリール$ から成る群から選択されるか；または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 および Y_4' は、一緒になって $=O$ を表しており；

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' は、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、もしくは $-R_0$ を表しているか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $=O$ を表しているか；

または X_1 および X_2 、もしくは X_2 および X_3 は、一緒になって $-(CH_2)_{2\sim 6}$ を表しており、ここで個々の水素原子は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、もしくは $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族によって置き換えられていてもよい；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $C_{3\sim 6}$ シクロ脂肪族を表しており、ここで個々の水素原子は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、もしくは $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族によって置き換えられていてもよく；

R_0 は、それぞれ独立して、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim 12}$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-C_{3\sim 12}$ シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-アリール$ 、 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族 $-C_{1\sim 8}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族 $-アリール$ 、または $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族 $-ヘテロアリール$ を表しており；

R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表しているか；または R_1 および R_2 は一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3\sim 6}$ を表しており；

R_3 は、 $-R_0$ を表しており；

R_4 は、 H または $-Z-R_{11}$ を表しており、

ここで、

Z は、不在かまたは $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、もしくは $-S(=O)_2-$ で

10

20

30

40

50

あることができ、かつ

R_{11} は、 $-C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、または $-C_{1\sim 3}$ -アルキル- $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルを表しており、ここで $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル基において、環炭素原子は酸素原子によって置き換えられていてよく、かつ $-C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、または $-C_{1\sim 3}$ -アルキル- $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルは、非置換か、互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-C_{1\sim 3}$ -アルキル、および $-S-C_{1\sim 3}$ -アルキルから成る群から選択される置換基によって一または多置換されていてよく、ここで $-C_{1\sim 3}$ -アルキルは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、および $-SCH_3$ から成る群からの1つまたは複数の置換基によって置換されていてよく；

10

R_5 は、それぞれ独立して、 $-H$ または $-R_0$ を表しており；

R_6 および R_7 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表しているか；または R_6 および R_7 は一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3\sim 6}-$ を表しており；

R_8 が、 $-H$ 、 $-R_0$ 、または $-C(=O)R_0$ を表しており；

R_{10} が、 $-H$ または $-C_{1\sim 6}$ -脂肪族を表しており；

ここで、

「脂肪族」はそれぞれ、分枝または非分枝の、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素残基であり；

「シクロ脂肪族」はそれぞれ、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の、脂環式、単環式、または多環式の炭化水素残基であり、この炭化水素残基の環炭素原子の数は、表示した範囲内にあるのが好ましく（つまり「 $C_{3\sim 8}$ -」シクロ脂肪族は、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の環炭素原子を有することが好ましく）；

20

「脂肪族」および「シクロ脂肪族」に関連して、「一または多置換」とは、1個または複数の水素原子の一または多置換のことであり、例えば、互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択される置換基による一置換、二置換、三置換、または完全な置換のことであり；

30

「アリール」は、それぞれ独立して、少なくとも1つの芳香環を有しているがこの環内でヘテロ原子を含まない炭素環式環系を表しており、アリール残基は任意選択的に、さらなる飽和の、（部分）不飽和の、または芳香族の環系と縮合されていてよく、かつすべてのアリール残基は、非置換かまたは一もしくは多置換されて存在していてよく、アリール置換基は、同じまたは異なっていてよく、かつアリールのすべての任意の可能な位置にあってよく；

40

「ヘテロアリール」は、1個、2個、3個、4個、または5個のヘテロ原子を有する5員、6員、または7員環の芳香族残基を表しており、ヘテロ原子は、同じまたは異なって、窒素、酸素、または硫黄であり、かつ複素環は非置換かまたは一もしくは多置換されていてよく；複素環上の置換の場合、置換基は同じまたは異なっていてよく、かつヘテロアリールのすべての任意の可能な位置にあってよく；かつ複素環は、二または多環系の一部であってもよく；

「アリール」および「ヘテロアリール」に関連して、「一または多置換」とは、環系の1個または複数の水素原子の、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH$

50

O、=O、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択される置換基による一または多置換のことであり；任意選択的に存在しているN環原子は、それぞれ酸化されていてよい（N-オキシド）] の化合物に関する。

10

【0014】

様々な残基の統合表記、例えば Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' 、ならびに残基のその置換基での統合表記、例えば $-OR_0$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ に関し、置換基、例えば R_0 は、1つの物質中の2個以上の残基、例えば $-OR_0$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ に対して異なる意味になり得る。

【0015】

本発明による化合物は、ORL1受容体および／または μ オピオイド受容体への、好ましくはORL1受容体および μ オピオイド受容体への優れた結合を示す。

20

【0016】

本発明による化合物は、 μ オピオイド受容体に関する K_i 値が、高くとも500nM、より好ましくは高くとも100nMまたは高くとも50nM、さらに好ましくは高くとも10nM、最も好ましくは高くとも1.0nM、とりわけ高くとも0.5nMであることが好ましい。

【0017】

μ オピオイド受容体に関する K_i 値の決定方法は当業者に公知である。例との関連で説明するような決定が行われるのが好ましい。

【0018】

本発明による化合物は、ORL1受容体に関する K_i 値が、高くとも500nM、より好ましくは高くとも100nMまたは高くとも50nM、さらに好ましくは高くとも10nM、最も好ましくは高くとも1.0nM、とりわけ高くとも0.75nMであることが好ましい。

30

【0019】

ORL1受容体に関する K_i 値の決定方法は当業者に公知である。例との関連で説明するような決定が行われるのが好ましい。

【0020】

意外にも、ORL1受容体および μ オピオイド受容体に対して親和性をもつ本発明による化合物は、ほかのオピオイド受容体リガンドに比べて明らかな利点のある薬理学的プロファイルを有することが分かった。

40

【0021】

1. 本発明による化合物は、急性疼痛モデルにおいて時おり、一般に用いられる3段階目のオピオイドと同等の有効性を示す。しかし同時に本発明による化合物は、古典的な μ オピオイドに比べて明らかにより良好な忍容性を特徴とする。

【0022】

2. 一般に用いられる3段階目のオピオイドとは異なり、本発明による化合物は、単神経障害性疼痛モデルおよび多発性神経障害性疼痛モデルにおいて明らかにより高い有効性を示し、これは、ORL1オピオイド成分と μ オピオイド成分の相乗作用が原因と考えられる。

【0023】

50

3. 一般に用いられる３段階目のオピオイドとは異なり、本発明による化合物は、神経障害の動物において、抗アロディニア作用または抗痛覚過敏作用および抗侵害受容効果の十分な、好ましくは完全な分離を示す。

【００２４】

4. 一般に用いられる３段階目のオピオイドとは異なり、本発明による化合物は、慢性の炎症疼痛（なかでもカラギーナン誘発性またはＣＦＡ誘発性の痛覚過敏、内臓の炎症疼痛）に関する動物モデルにおいて、急性疼痛に比べて明らかな作用強化を示す。

【００２５】

5. 一般に用いられる３段階目のオピオイドとは異なり、μオピオイドに典型的な副作用（なかでも呼吸抑制、オピオイド誘発性痛覚過敏、肉体的な依存／禁断症状、精神的な依存／耽溺）が、本発明による化合物の場合、治療上有効な用量範囲内では明らかに軽減しているかまたは好ましくは観察され得ない。

10

【００２６】

したがって一方ではμオピオイドの副作用の軽減に基づき、他方では慢性疼痛、好ましくは神経障害性疼痛での有効性の上昇に基づき、混合されたORL1／μ作動薬は、純粋なμオピオイドに比べて明らかに拡大された安全の範囲を特徴とする。したがって結果として、疼痛状態、好ましくは慢性疼痛、さらに好ましくは神経障害性疼痛の処置に関する「治療域」が明らかに拡大されている。

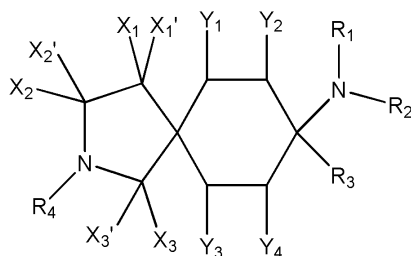
【００２７】

本発明の好ましい一実施形態は、一般式（２）の、詳しくは Y_1' 、 Y_2' 、 Y_3' 、および Y_4' がそれぞれ－Hである化合物に関する。

20

【００２８】

【化２】



(2)

30

【００２９】

本発明の化合物（２）の好ましい一実施形態では、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 が－Hではない。本発明による化合物（２）の別の好ましい一実施形態では、残基 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 のうち３つは－Hではなく、残りの残基は－Hである。別の好ましい一実施形態では、残基 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 のうち２つは－Hではなく、残りの２つの残基は－Hである。本発明による化合物（２）のさらなる好ましい一実施形態では、残基 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 のうち１つは－Hではなく、残りの残基は－Hである。

【００３０】

本発明による化合物（２）の特に好ましい一実施形態では、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 がそれぞれ－Hを表している。

40

【００３１】

特に好ましい一般式（１）または（２）の化合物は、式中、

R_0 が、それぞれ独立して、－ $C_{1\sim 8}$ －脂肪族、－ $C_{3\sim 12}$ －シクロ脂肪族、－アリール、－ヘテロアリール、－ $C_{1\sim 8}$ －脂肪族－ $C_{3\sim 12}$ －シクロ脂肪族、－ $C_{1\sim 8}$ －脂肪族－アリール、－ $C_{1\sim 8}$ －脂肪族－ヘテロアリール、－ $C_{3\sim 8}$ －シクロ脂肪族－ $C_{1\sim 8}$ －脂肪族、－ $C_{3\sim 8}$ －シクロ脂肪族－アリール、または－ $C_{3\sim 8}$ －シクロ脂肪族－ヘテロアリールを表しており；これらは非置換か、または互いに独立して－F、－Cl、－Br、－CN、－CH₃、－C₂H₅、－NH₂、－NO₂、－SH、－C

50

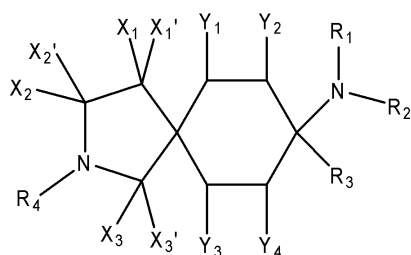
F_3 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されている。

【0032】

本発明による化合物(2)の好ましい一実施形態は、一般式(2.1)の化合物に関する。

【0033】

【化3】



(2.1)

【0034】

特に好ましい一般式(2)の化合物は、式中、

R_3 が、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族-ヘテロアリール、または $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族- $C_{5\sim 6}$ -シクロ脂肪族を表しており；これらは非置換か、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されており；

かつ

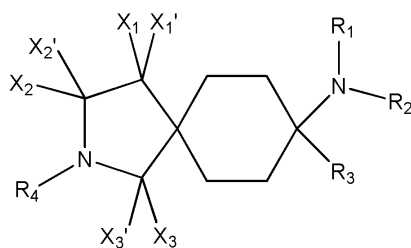
X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_3' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、もしくは $-R_0$ を表しているか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表している。

【0035】

特に好ましいのは、一般式(3)の、詳しくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' がそれぞれ $-H$ である化合物である。

【0036】

【化4】



(3)

【0037】

一般式(3)の化合物のさらなる実施形態では、残基 X_1 および X_1' の一方が H 、もう一方が $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族- $C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族- $C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-アリール、または $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表しており；これらは非置換か、または互いに独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、および $-N(CH_3)_2$ から成る群から選択される置換基によって一

10

20

30

40

50

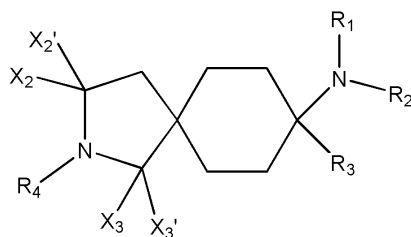
もしくは多置換されている。

【0038】

一般式(3)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(3.1)を有する。

【0039】

【化5】



(3.1)

10

【0040】

この実施形態は、一般式(3)の、 X_1 および X_1' が-Hである化合物に関する。

【0041】

特に好ましい一般式(3.1)の化合物は、式中、

X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' がHを表しているか；または X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって=Oを表しており；

R_0 が、それぞれ独立して、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、-アリーール、-ヘテロアリーール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族- $-C_{3\sim 12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-アリーール、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族-ヘテロアリーール、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族- $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-アリーール、または $-C_{3\sim 8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリーールを表しており；これらは非置換か、または互いに独立して-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、OH、-OCH₃、-OC₂H₅、および-N(CH₃)₂から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されており；

20

R_1 が、-CH₃を表しており；

R_2 が、-Hもしくは-CH₃を表しているか；または

R_1 および R_2 が、一緒になって環を形成しており、かつ-(CH₂)_{3~4}-を表しており；かつ

30

R_3 が、 $-C_{1\sim 8}$ -脂肪族、-アリーール、-ヘテロアリーール、 $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族-アリーール、 $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族-ヘテロアリーール、または $-C_{1\sim 3}$ -脂肪族- $-C_{5\sim 6}$ -シクロ脂肪族を表しており；これらは非置換か、または互いに独立して-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅、および-N(CH₃)₂から成る群から選択される置換基によって一もしくは多置換されており；かつ；

R_4 が、Hまたは-Z-R₁₁を表しており、

ここで、

Zは、不在かまたは-C(=O)-、-S(=O)-、もしくは-S(=O)₂-であることができ、かつ

40

R_{11} は、 $-C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、または $-C_{1\sim 3}$ -アルキル- $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルを表しており、ここで $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル基において、環炭素原子は酸素原子によって置き換えられていてよく、かつ $-C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、または $-C_{1\sim 3}$ -アルキル- $-C_{3\sim 6}$ -シクロアルキルは、非置換か、互いに独立して-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-SH、-O-C_{1~3}-アルキル、および-S-C_{1~3}-アルキルから成る群から選択される置換基によって一または多置換されていてよく、ここで $-C_{1\sim 3}$ -アルキルは、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、-OCH₃-SH、および-SCH₃から成る群からの1つまたは複数の置換基によって置換されていてよい。

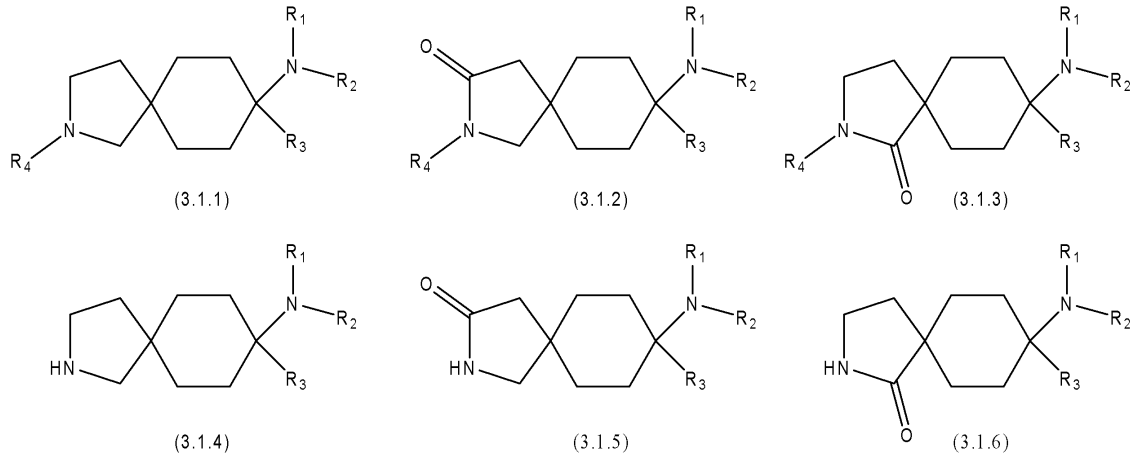
50

【0042】

一般式(3.1)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(3.1.1)、(3.1.2)、(3.1.3)、(3.1.4)、(3.1.5)、または(3.1.6)を有する。

【0043】

【化6】



10

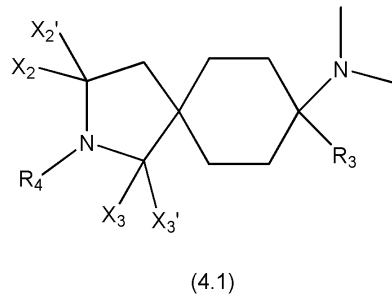
【0044】

さらなる好ましい一実施形態は、一般式(4.1)の、詳しくはR₁およびR₂がそれぞれ-CH₃である化合物に関する。

20

【0045】

【化7】



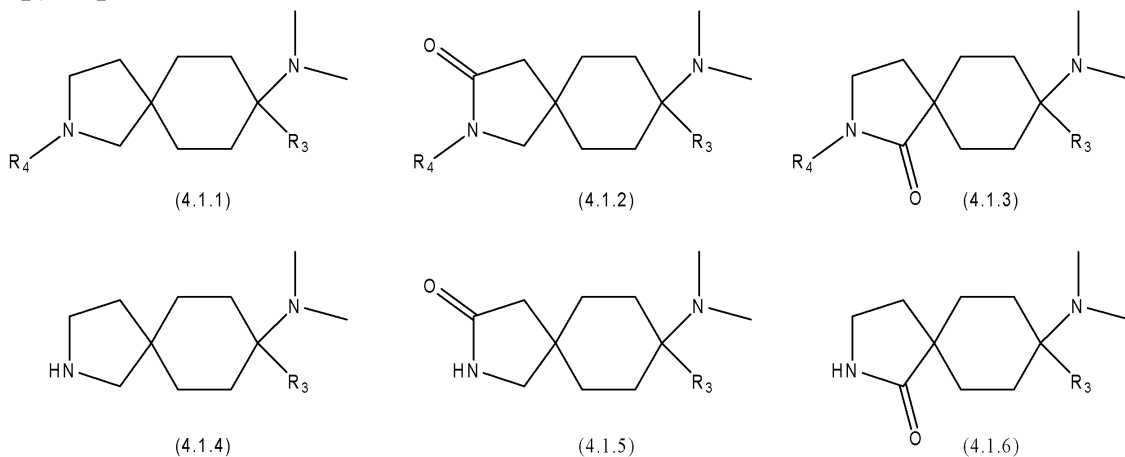
30

【0046】

一般式(4.1)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(4.1.1)、(4.1.2)、(4.1.3)、(4.1.4)、(4.1.5)、または(4.1.6)を有する。

【0047】

【化8】



40

【0048】

50

好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-NH-C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-NH-C_{1\sim6}$ -脂肪族- O 、 $-H$ 、 $-N(C_{1\sim6}$ -脂肪族) $_2$ 、 $-N(C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族) $_2$ 、 $-N(C_{1\sim6}$ -脂肪族- OH) $_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-NH-C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-NH-C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-S-C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-S-C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-S-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-S-C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-S-C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-O-C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-O-C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-O-C_{1\sim6}$ -脂肪族- OH 、 $-O-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-O-C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-O-C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-O-C(=O)C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-O-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族- OH 、 $-O-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-O-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-O-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-O-C(=O)$ -アリール、 $-O-C(=O)$ -ヘテロアリール、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-C(=O)C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-C(=O)C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)$ -ヘテロアリール、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-CO_2-C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-CO_2-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-CO_2-C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-CO_2-C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-CO_2$ -ヘテロアリールから成る群から選択されるか；または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 および Y_4' が、一緒になって $=O$ を表している。

【0049】

より好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $NHC_{1\sim6}$ -脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $N(C_{1\sim8}$ -脂肪族) $_2$ 、 $-C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族- $C_{3\sim8}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1\sim6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-S-C_{1\sim8}$ -脂肪族、 $-S$ -アリール、 $-アリール$ 、または $-ヘテロアリール$ から成る群から選択される。

【0050】

特に好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1\sim6}$ -アルキル、 $-C_{2\sim6}$ -アルケニル、 $-C_{1\sim6}$ -アルキル- $NH-C_{1\sim6}$ -アルキル、 $-C_{1\sim6}$ -アルキル- $N(C_{1\sim6}$ -アルキル) $_2$ 、 $-アリール$ 、 $-C_{1\sim6}$ -アルキル-アリール、 $-S-C_{1\sim6}$ -アルキル、および $-S$ -アリールから成る群から選択される。

【0051】

好ましい一実施形態では、残基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' の少なくとも1つは $-H$ ではなく、残りの残基は $-H$ を表している。

【0052】

特に好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' がそれぞれ $-H$ を表している。

【0053】

好ましくは、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' が、それぞれ互いに独

10

20

30

40

50

立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim8}$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1\sim6}$ 脂肪族 $-アリール$ 、 $-C_{1\sim6}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ 、もしくは $-C_{1\sim6}$ 脂肪族 $-C_{3\sim8}$ シクロ脂肪族を表しているか、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表しているか；または X_1 および X_2 、もしくは X_2 および X_3 が、一緒になって $-(CH_2)_{2\sim6}$ を表しているか；または X_1 および X_1' が、一緒になって $C_3\sim C_6$ シクロ脂肪族、好ましくは $C_3\sim C_6$ シクロアルキルを表している。

【0054】

とりわけ、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-C_{1\sim5}$ 脂肪族、 $-アリール$ を表しているか、もしくは $-C_{1\sim3}$ 脂肪族基（橋）を介して連結された $-アリール$ を表しているか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表している化合物も好ましい。

10

【0055】

特に好ましくは、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' が、それぞれ互いに独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-フェニル$ 、もしくは $-ベンジル$ 、とりわけ $-H$ を表しているか、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表している。

【0056】

とりわけ好ましくは、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' が H を表しているか；または X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表している。

20

【0057】

好ましい一実施形態では、 X_2 および X_2' が、一緒になって $=O$ を表しており、かつ X_1 、 X_1' 、 X_3 、および X_3' は $-H$ を表している。

【0058】

別の好ましい一実施形態では、 X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表しており、かつ X_1 、 X_1' 、 X_2 、および X_2' が $-H$ を表している。

【0059】

さらなる好ましい一実施形態では、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' が H を表している。

30

【0060】

R_0 は、好ましくは、それぞれ独立して、 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim12}$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-C_{3\sim12}$ シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-アリール$ 、または $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ を表している。これに関して $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-C_{3\sim12}$ シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-アリール$ 、または $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ は、残基、 $-C_{3\sim12}$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、または $-ヘテロアリール$ が、それぞれ二価の橋 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-$ を介して結合されていることを意味している。 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-アリール$ の好ましい例は、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH=CH-C_6H_5$ 、および $-CH_2CH_2-C_6H_5$ である。 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ の好ましい例は、 $-CH_2$ -ピリジルである。 $-C_{1\sim8}$ 脂肪族 $-C_{3\sim12}$ シクロ脂肪族の好ましい例は、 $-CH_2$ -シクロペンチルである。

40

【0061】

好ましくは、 R_1 および R_2 が、互いに独立して、 $-H$ ； $-C_{1\sim6}$ 脂肪族； $-C_{3\sim8}$ シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim6}$ 脂肪族 $-アリール$ 、 $-C_{1\sim6}$ 脂肪族 $-C_{3\sim8}$ シクロ脂肪族、もしくは $-C_{1\sim6}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ を表しているか；または残基 R_1 および R_2 が、一緒になって環を形成しており、かつ $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3\sim6}-$ を意味して

50

いる。

【0062】

より好ましくは、 R_1 および R_2 が、互いに独立して、 $-H$ ； $-C_1 \sim 5$ 脂肪族を表しているか；または残基 R_1 および R_2 が、一緒になって環を形成しており、かつ $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8-CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3 \sim 6}-$ を意味しており、ここで R_8 が、 $-H$ もしくは $-C_1 \sim 5$ 脂肪族を意味することが好ましい。

【0063】

特に好ましいのは、 R_1 および R_2 が、互いに独立して、 $-CH_3$ もしくは $-H$ を表している化合物であり、ここで R_1 および R_2 が、同時には $-H$ を意味していないか；または R_1 および R_2 が、環を形成しており、かつ $-(CH_2)_{3 \sim 4}-$ を意味している。

10

【0064】

とりわけ好ましいのは、 R_1 および R_2 が $-CH_3$ を表している化合物である。

【0065】

好ましくは、 R_3 が、 $-C_1 \sim 8$ 脂肪族、 $-C_3 \sim 8$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ を表しているか；またはそれぞれ $-C_1 \sim 3$ 脂肪族基を介して結合された $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、もしくは $-C_3 \sim 8$ シクロ脂肪族を表している。

【0066】

好ましくは、 R_3 が、それぞれ飽和もしくは不飽和の、非置換のまたは $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、もしくは $-OC_2H_5$ による一もしくは多置換の $-C_1 \sim 5$ 脂肪族；それぞれ非置換のまたは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、もしくは $-N(CH_3)_2$ による一もしくは多置換の $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ を表しているか；または $-C_1 \sim 3$ 脂肪族基を介して結合された $-C_5 \sim 6$ シクロ脂肪族を表している。

20

【0067】

最も好ましくは、 R_3 が、それぞれ非置換のまたは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、もしくは $-N(CH_3)_2$ による一もしくは多置換の $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ を表しているか；または $-C_1 \sim 3$ 脂肪族基を介して結合された $-C_5 \sim 6$ シクロ脂肪族を表している。

30

【0068】

特に好ましくは、 R_3 が、それぞれ非置換または一もしくは多置換の $-ビニル$ 、 $-エチル$ 、 $-アリル$ 、 $-プロピル$ 、 $-ブチル$ 、 $-ペンチル$ 、 $-ヘキシル$ 、 $-ヘプチル$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、 $-フェニル$ 、 $-ベンジル$ 、 $-ナフチル$ 、 $-アントラセニル$ 、 $-チオフェニル$ ($-チエニル$)、 $-ベンゾチオフェニル$ 、 $-フリル$ 、 $-ベンゾフラニル$ 、 $-ベンゾジオキサニル$ 、 $-インドリル$ 、 $-インダニル$ 、 $-ベンゾジオキサニル$ 、 $-ピロリル$ 、 $-ピリジル$ 、 $-ピリミジル$ 、または $-ピラジニル$ ；それぞれ非置換または一もしくは多置換の、飽和で非分枝の $-C_1 \sim 3$ 脂肪族基を介して結合された $-C_5 \sim 6$ シクロ脂肪族、 $-フェニル$ 、 $-ナフチル$ 、 $-アントラセニル$ 、 $-チオフェニル$ 、 $-ベンゾチオフェニル$ 、 $-ピリジル$ 、 $-フリル$ 、 $-ベンゾフラニル$ 、 $-ベンゾジオキサニル$ 、 $-イ$

40

【0069】

さらに好ましくは、 R_3 が、それぞれ置換または非置換の $-プロピル$ 、 $-ブチル$ 、 $-ペンチル$ 、 $-ヘキシル$ 、 $-フェニル$ 、 $-フェネチル$ 、 $-チオフェニル$ ($-チエニル$)、 $-ピリジル$ 、 $-トリアゾリル$ 、 $-ベンゾチオフェニル$ 、または $-ベンジル$ を表しており、特に好ましくは、 $-プロピル$ 、 -3 -メトキシプロピル、 $-ブチル$ 、 $-ペンチル$ 、 $-ヘキシル$ 、 $-フェニル$ 、 -3 -メチルフェニル、 -3 -フルオロフェニル、 $-ベンゾ[1, 3]$ -ジオキサニル、 $-チエニル$ 、 -5 -メチルチオフェン-2-イル、 $-ベンゾチオフェニル$ 、 -4 -クロロベンジル、 $-ベンジル$ 、 -3 -クロロベンジル、 -4 -メチルベンジル、

50

－2－クロロベンジル、－4－フルオロベンジル、－3－メチルベンジル、－2－メチルベンジル、－3－フルオロベンジル、－2－フルオロベンジル、－1－メチル－1, 2, 4－トリアゾリル、または－フェネチルを表している。

【0070】

最も好ましくは、 R_3 が、それぞれ非置換のまたは環上で一もしくは多置換の－フェニル、－ベンジル、－フェネチル；非置換または一もしくは多置換の－ $C_{1\sim5}$ －脂肪族、－ $C_{4\sim6}$ －シクロ脂肪族、－ピリジル、－チエニル、－チアゾリル、－イミダゾリル、－1, 2, 4トリアゾリル、または－ベンゾイミダゾリルを表している。

【0071】

とりわけ好ましくは、 R_3 が、非置換のまたは－F、－Cl、－Br、－CN、－CH₃、－C₂H₅、－NH₂、－NO₂、－SH、－CF₃、－OH、－OCH₃、－OC₂H₅、もしくは－N(CH₃)₂による一もしくは多置換の－フェニル、－ベンジル、－フェネチル、－チエニル、－ピリジル、－チアゾリル、－イミダゾリル、－1, 2, 4トリアゾリル、－ベンゾイミダゾリル、または－ベンジル；それぞれ非置換のまたは－OH、－OCH₃、もしくは－OC₂H₅による一もしくは多置換の－エチル、－n－プロピル、－2－プロピル、－アリル、－n－ブチル、－イソブチル、－sec－ブチル、－tert－ブチル、－n－ペンチル、－イソペンチル、－ネオペンチル、－n－ヘキシル、－シクロペンチル、または－シクロヘキシルを表している。

【0072】

とりわけ好ましくは、 R_3 が、それぞれ非置換のまたは－F、－Cl、－CH₃による一置換の－フェニルまたは－チエニル；非置換のまたは－OCH₃、－OH、もしくは－OC₂H₅による、とりわけ－OCH₃もしくは－OC₂H₅による一もしくは多置換の－エチル、－n－プロピル、n－ブチル、－ビニル、または－アリルを表している。

【0073】

さらなる好ましい実施形態では、 R_3 が、それぞれ非置換の、または互いに独立して－F、－Cl、－Br、－CN、－CH₃、－C₂H₅、－NH₂、－NO₂、－SH、－CF₃、OH、－OCH₃、－OC₂H₅、および－N(CH₃)₂から成る群から選択される置換基により一もしくは多置換のフェニル、ベンジル、および2－チエニルから成る群から選択される残基を表している。

【0074】

好ましくは、 R_4 が、Hまたは－Z－ R_{11} を表しており、ここで、

Zは、不在かまたは－C(=O)－であることができ、かつ

R_{11} は、－ $C_{1\sim6}$ －アルキル、－ $C_{3\sim6}$ －シクロアルキル、または－ $C_{1\sim3}$ －アルキル－ $C_{3\sim6}$ －シクロアルキルを表しており、ここで $C_{3\sim6}$ －シクロアルキル基において、環炭素原子が酸素原子によって置き換えられていてよく、かつ－ $C_{1\sim6}$ －アルキル、－ $C_{3\sim6}$ －シクロアルキル、または－ $C_{1\sim3}$ －アルキル－ $C_{3\sim6}$ －シクロアルキルは、非置換か、互いに独立して－F、－Cl、－Br、－I、－CN、－OH、－SH、－O－ $C_{1\sim3}$ －アルキル、および－S－ $C_{1\sim3}$ －アルキルから成る群から選択される置換基によって一または多置換されていてよく、ここで－ $C_{1\sim3}$ －アルキルは、互いに独立して、－F、－Cl、－Br、－I、－CN、－OH、－OCH₃、－SH、および－SCH₃から成る群から選択される1つまたは複数の置換基によって置換されていてよい。

【0075】

好ましくは、残基 R_{11} において、－ $C_{3\sim6}$ －シクロアルキル基およびその酸素含有誘導体が、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、オキセタニル、オキサニル（テトラヒドロフラニル）、およびオキサニル（テトラヒドロピラニル）から成る群から選択される。

【0076】

さらなる好ましい実施形態では、 R_4 が、H、CH₃、エチル、n－プロピル、i－ブ

10

20

30

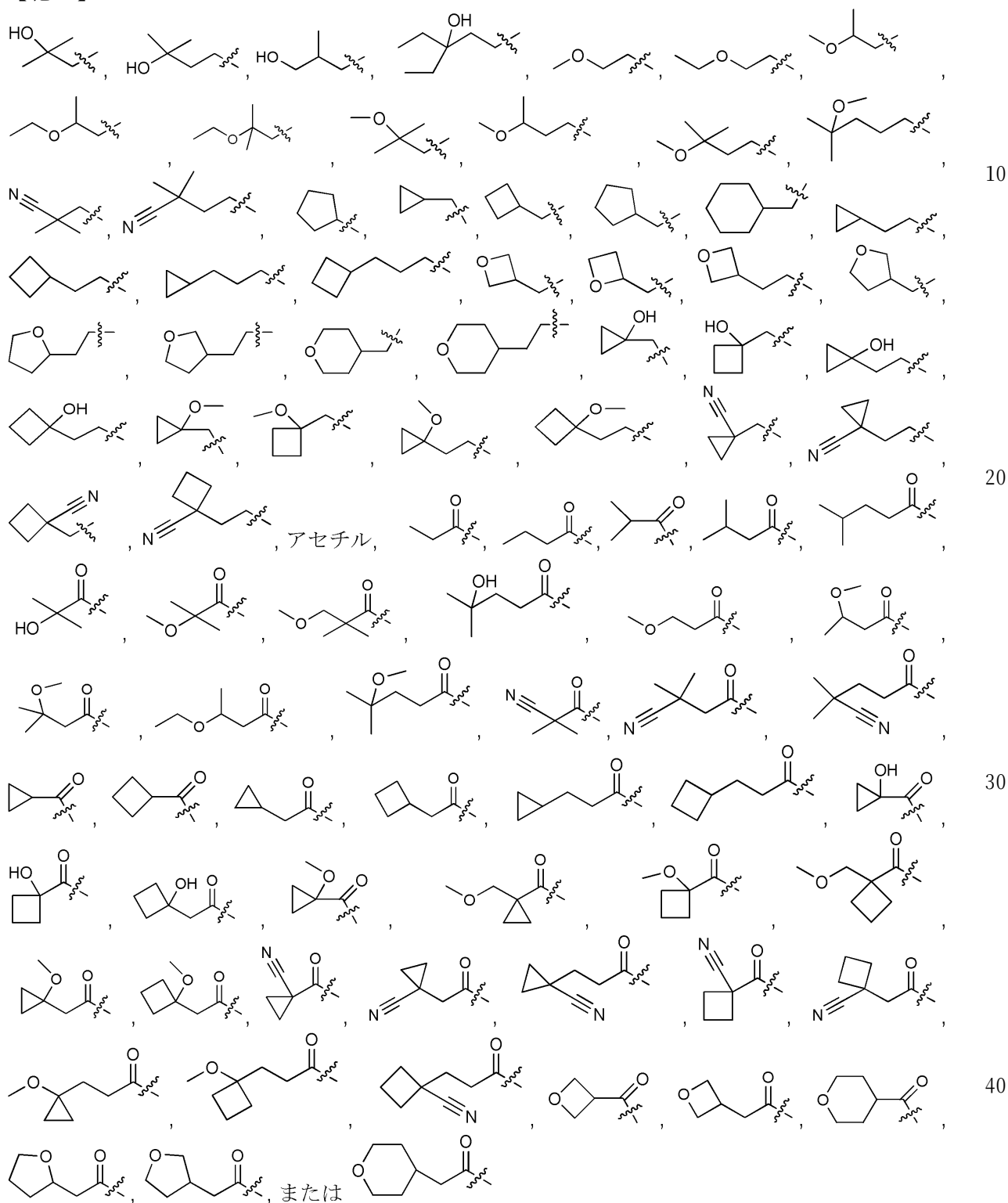
40

50

ロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*s*-ペンチル、イソペンチル、

【0077】

【化9】



を表している。

【0078】

好ましくは、 R_5 が、 $-H$ 、 $-C_{1 \sim 5}$ -脂肪族、 $-C_{3 \sim 8}$ -シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、もしくは $-ヘテロアリール$ を表しているか；またはそれぞれ $-C_{1 \sim 3}$ -脂肪族基を介して結合された $-アリール$ 、 $-C_{3 \sim 8}$ -シクロ脂肪族、もしくは $-ヘテロアリール$ を表している。

【0079】

好ましくは、 R_6 および R_7 が、互いに独立して、 $-H$ 、 $-C_{1\sim 5}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、もしくは $-ヘテロアリール$ を表しているか、またはそれぞれ $-C_{1\sim 3}$ 脂肪族基を介して結合された $-アリール$ 、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族、もしくは $-ヘテロアリール$ を表しているか；または R_6 および R_7 が一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2N-R_{10}CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3\sim 6}-$ を形成している。特に好ましくは、 R_6 および R_7 が、互いに独立して、 $-H$ 、 $-C_{1\sim 5}$ 脂肪族を表しているか；または R_6 および R_7 が一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2N-R_{10}CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3\sim 6}-$ を形成している。

10

【0080】

好ましくは、 R_8 が、 $-H$ 、 $-C_{1\sim 5}$ 脂肪族、 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、または $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族 $-アリール$ 、 $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族 $-C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族、 $-C_{1\sim 6}$ 脂肪族 $-ヘテロアリール$ 、 $-C(=O)アリール$ 、 $-C(=O)ヘテロアリール$ 、または $-C(=O)-C_{1\sim 6}$ 脂肪族を表している。

【0081】

特に好ましくは、 R_{10} が、 $-H$ または $-C_{1\sim 5}$ 脂肪族を表している。

【0082】

説明のために、炭化水素残基を、一方では脂肪族炭化水素残基に、他方では芳香族炭化水素残基に区分する。

20

【0083】

脂肪族炭化水素残基の方でも、一方では非環式の脂肪族炭化水素残基（＝「脂肪族」）に、他方では環式の脂肪族炭化水素残基、つまり脂環式の炭化水素残基（＝「シクロ脂肪族」）に区分する。シクロ脂肪族は、単環式または多環式であり得る。脂環式の炭化水素残基（「シクロ脂肪族」）は、純粋な脂肪族炭素環も、脂肪族複素環も含んでおり、つまり、明確に記載のない限り、「シクロ脂肪族」は、純粋な脂肪族炭素環（例えばシクロヘキシル）、純粋な脂肪族複素環（例えばピペリジルまたはピペラジル）、および非芳香族の多環式の、任意選択的に混合型の系（例えばデカリニル、デカヒドロキノリニル）を含んでいる。言い換えれば、概念「シクロ脂肪族」はここでは、その中にシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル、ならびにその不飽和の、ただし非芳香族の誘導体が属しているということである。したがって概念「 $C_{3\sim 8}$ シクロ脂肪族」は、なかでも3～8員のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルも、1つまたは複数の炭素原子または $-(CH_2)-$ 基がヘテロ原子によって交換されている3～8員の非芳香族複素環（例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、またはピペラジルなど）も含んでいる。

30

【0084】

芳香族炭化水素の方でも、一方では炭素環式の芳香族炭化水素（＝「アリール」）に、他方では複素環式の芳香族炭化水素（＝「ヘテロアリール」）に区分する。

【0085】

多環式の、少なくとも部分芳香族の系の分類は、多環系の少なくとも1つの芳香環が、環内に少なくとも1つのヘテロ原子（通常はN、O、またはS）を有しているかどうかで決まるのが好ましい。少なくとも1つのそのようなヘテロ原子がこの環内に存在している場合は、「ヘテロアリール」であることが好ましい（多環系の任意選択的にさらに存在している環として、さらなる炭素環式の芳香族または非芳香族の環が、ヘテロ原子ありまたはなしで存在している場合でさえである）；多環系の任意選択的に複数の芳香環のどれにおいてもそのようなヘテロ原子が存在していない場合は、「アリール」であることが好ましい（多環系の任意選択的にさらに存在している非芳香環において異項原子が存在している場合でさえである）。

40

【0086】

それゆえ、環式置換基においては、分類に関する以下の優先性が有効であることが好ま

50

しい：ヘテロアリール>アリール>シクロ脂肪族。

【0087】

説明のために、一価および多価、例えば二価の炭化水素残基を概念的に区別しておらず、つまり「 $C_1 \sim 3$ -脂肪族」は、文脈に応じて、例えば $-C_1 \sim 3$ -アルキル、 $-C_1 \sim 3$ -アルケニル、および $-C_1 \sim 3$ -アルキニルも、例えば $-C_1 \sim 3$ -アルキレンー、 $-C_1 \sim 3$ -アルケニレンー、および $C_1 \sim 3$ -アルキニレンーも含んでいる。

【0088】

脂肪族はそれぞれ、分枝または非分枝の、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素残基であることが好ましい。脂肪族が一または多置換されている場合には、置換基は、互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)-NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1 \sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-NHS(=O)_{1 \sim 2}R_0$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択される。したがって「脂肪族」は、分枝または直鎖であり得る非環式の飽和または不飽和の炭化水素残基、つまりアルカニル、アルケニル、およびアルキニルを含んでいる。これに関し、アルケニルは少なくとも1つの $C=C$ 二重結合を、およびアルキニルは少なくとも1つの $C \equiv C$ 三重結合を有している。好ましい非置換の一価の脂肪族は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-CH_2CH_3$ 、および $-CH_2CH_2-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；ただしさらに $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、および $-CH=CHCH=CH_2$ を含んでいる。好ましい非置換の二価の脂肪族は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH-(CH_2CH_3)CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2-CH_2CH_2-$ ；ただしさらに $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2C \equiv C-$ 、および $-C \equiv CCH_2-$ を含んでいる。好ましい置換された一価の脂肪族は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CHOHCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、および $CH_2CH_2OCH_3$ を含んでいる。好ましい置換された二価の脂肪族は、 $-CF_2-$ 、 $-CF_2CF_2-$ 、 $-CH_2CHOH-$ 、 $-CHOHCH_2-$ 、および $-CH_2CHOHCH_2-$ を含んでいる。

【0089】

特に好ましい脂肪族は、メチル、エチル、 n -プロピル、および n -ブチルである。

【0090】

シクロ脂肪族はそれぞれ、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の、脂肪族の（つまり非芳香族の）、単または多環式の炭化水素残基であることが好ましい。環炭素原子の数は、表示した範囲内にあるのが好ましい（つまり「 $C_3 \sim 8$ -」シクロ脂肪族は、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の環炭素原子を有することが好ましい）。説明のために、「 $C_3 \sim 8$ -シクロ脂肪族」は、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の環炭素原子を有する飽和または不飽和の、しかし非芳香族の、環式炭化水素であることが好ましく、ここで任意選択的に、1個または2個の炭素原子が、互いに独立して、ヘテロ原子S、N、またはOによって置き換えられている。シクロアルキルが一または多置換されている場合には、置換基は、互いに独立して、 $-F$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

1、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-NHS(=O)_{1\sim 2}R_0$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択される。 $C_3\sim 8$ -シクロ脂肪族は、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニル、ただしさらにテトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリノニル、およびピロリジニルから成る群から選択されることが有利である。

10

【0091】

特に好ましい $C_3\sim 8$ -シクロ脂肪族は、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【0092】

「脂肪族」または「シクロ脂肪族」に関連して、「一または多置換」とは、1個または複数の水素原子の、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-OC(=O)C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}\text{-アルキル})_2$ 、 $-C(=O)OC_{1\sim 6}$ -アルキル、または $-C(=O)OH$ による一または多置換、例えば一置換、二置換、三置換、または四置換のことであるのが好ましい。好ましい化合物は、「置換の脂肪族」または「置換のシクロ脂肪族」が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ によって置換された脂肪族またはシクロ脂肪族を意味している。特に好ましい置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、および $-C(=O)OH$ である。

20

【0093】

多置換の残基とは、異なるまたは同じ原子上で多置換、例えば二置換または三置換されている残基のことであり、例えば $-CF_3$ もしくは $-CH_2CF_3$ の場合のように同じC原子上で三置換か、または $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ の場合のように異なる部位で置換されている。多置換は、同じまたは異なる置換基によって行われていてよい。任意選択的に、置換基の方でも置換されていてよく、したがって $-O$ 脂肪族は、なかでも $-OCH_2CH_2O-CH_2CH_2-OH$ も含んでいる。好ましいのは、脂肪族またはシクロ脂肪族が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ によって置換されている場合である。とりわけ好ましいのは、脂肪族またはシクロ脂肪族が、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OC_2H_5$ によって置換されている場合である。

30

40

【0094】

好ましくは、アリールはそれぞれ独立して、少なくとも1つの芳香環を有しているがこの環内でヘテロ原子を含まない炭素環式環系を表しており、アリール残基は任意選択的に、さらなる飽和の、(部分)不飽和の、または芳香族の環系と縮合されていてよく、かつすべてのアリール残基は、非置換かまたは一もしくは多置換されて存在していてよく、アリール置換基は、同じまたは異なっていてよく、かつアリールのすべての任意の可能な位置にあってよい。好ましいアリールは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオロアンテニル、フルオレニル、インダニル、およびテトラリニルである。特に好ましいのは、フェニルおよびナフチルである。アリールが一または多置換されている場合には、アリール置換基は、同じまたは異なっていてよく、かつアリールのすべて

50

の任意の可能な位置にあってよく、かつ互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択される。好ましい置換アリールは、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、および 3, 4-ジメチルフェニルである。

10

【0095】

好ましくは、ヘテロアリールは、1個、2個、3個、4個、または5個のヘテロ原子を有する5員、6員、または7員環の芳香族残基を表しており、ヘテロ原子は、同じまたは異なって、窒素、酸素、または硫黄であり、かつ複素環は非置換かまたは一もしくは多置換されていてよく；複素環上の置換の場合、置換基は同じまたは異なっていてよく、かつヘテロアリールのすべての任意の可能な位置にあってよく；かつ複素環は、二または多環系の一部であってもよい。好ましくは、「ヘテロアリール」は、ピロリル、インドリル、フリル（フラニル）、ベンゾフラニル、チエニル（チオフェニル）、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソラニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、またはオキサジアゾリルから成る群から選択され、ここで結合は、ヘテロアリール残基のすべての任意の可能な環員を介して行うことができる。ヘテロアリールが一または多置換されている場合には、ヘテロアリール置換基は、同じまたは異なっていてよく、かつヘテロアリールのすべての任意の可能な位置にあってよく、かつ互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1\sim 2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NH-C(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ から成る群から選択され；任意選択的に存在しているN環原子は、それぞれ酸化されていてよい（N-オキシド）。

20

30

40

【0096】

「アリール」または「ヘテロアリール」に関し、「一または多置換」とは、環系の1個または複数の水素原子の一または多置換、例えば二置換、三置換、四置換、または五置換のことである。

【0097】

50

特に好ましくは、アリールまたはヘテロアリールの置換基が、それぞれ互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-CO_2R_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-S(=O)_{1\sim 2}R_0$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $=O$ 、または $-R_0$ から選択される。好ましい置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C(=O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)OC_{1\sim 6}$ アルキル、または $-C(=O)OH$ である。好ましい化合物は、「置換のアリール」または「置換のヘテロアリール」が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ によって置換されたアリールまたはヘテロアリールを意味している。特に好ましい置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、および $-C(=O)OH$ である。

10

【0098】

本発明による化合物は、単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態で存在することができる。

【0099】

本発明による化合物は、スピロ環系に関して異性体であり、これらの異性体では、スピロシクロヘキサン環系での置換パターンを、*cis/trans*、*Z/E*、または*syn/anti*で表すこともできる。「*cis-trans*異性体」は、立体異性体（立体配置異性体）の下位群である。

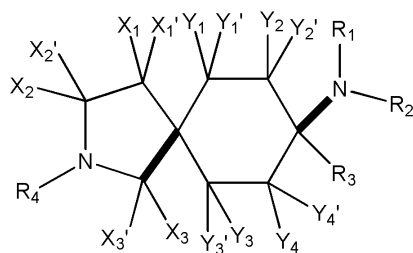
20

【0100】

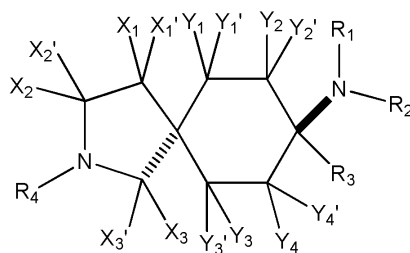
一般式(1)の本発明による化合物の*cis-trans*異性体は、一般式(1a)または(1b)を有する。

【0101】

【化10】



(1a)



(1b)

30

【0102】

両方の立体異性体(1a)および(1b)の、*cis*または*trans*異性体としての置換パターンに応じた分類は当業者に公知である。

【0103】

好ましい一実施形態では、*cis*異性体のジアステレオマー過剰率が、少なくとも50% de、より好ましくは少なくとも75% de、さらに好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、とりわけ少なくとも99% deである。別の好ましい一実施形態では、*trans*異性体のジアステレオマー過剰率が、少なくとも50% de、より好ましくは少なくとも75% de、さらに好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、とりわけ少なくとも99% deである。

40

【0104】

異性体（ジアステレオマー）を分離するための適切な方法は当業者に公知である。例として、カラムクロマトグラフィ、分取HPLC、および結晶化法を挙げることができる。

【0105】

50

そのうえ当業者は、本発明による化合物が、置換パターンに応じてキラルまたはアキラルであり得ることを認識している。

【0106】

本発明による化合物がキラルである場合、本発明による化合物は、ラセミ体としてまたは一方のエナンチオマーが富化された形態で存在することが好ましい。好ましい一実施形態では、S-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率(ee)が、少なくとも50% ee、より好ましくは少なくとも75% ee、さらに好ましくは少なくとも90% ee、最も好ましくは少なくとも95% ee、とりわけ少なくとも99% eeである。別の好ましい一実施形態では、R-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率(ee)が、少なくとも50% ee、より好ましくは少なくとも75% ee、さらに好ましくは少なくとも90% ee、最も好ましくは少なくとも95% ee、とりわけ少なくとも99% eeである。

10

【0107】

エナンチオマーを分離するための適切な方法は当業者に公知である。例として、キラル固定相での分取HPLCおよびジアステレオマー中間体への変換を挙げることができる。ジアステレオマー中間体への変換は、例えばキラルでエナンチオピュアな酸との塩形成として行うことができる。この場合、こうして形成されたジアステレオマーの分離後に、塩を再び遊離塩基または別の塩へと変換することができる。

【0108】

明確に記載のない限り、本発明による化合物へのあらゆる言及は、任意の混合比でのすべての異性体(例えば立体異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー)を含んでいる。

20

【0109】

明確に記載のない限り、本発明による化合物へのあらゆる言及は、遊離化合物(つまり、塩として存在していない形態)およびすべての生理学的に許容可能な塩を含んでいる。

【0110】

説明のために、本発明による化合物の生理学的に許容可能な塩は、無機または有機の酸を含む、それぞれの化合物のアニオンまたは酸との塩として存在しており、この塩は、とりわけヒトおよび/または哺乳動物に適用する場合に生理学的に許容され得る。

【0111】

特定の酸の、生理学的に許容可能な塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソプロリン、ヘキサノール-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-, 3-, もしくは4-アミノ安息香酸、2-, 4-, 6-トリメチル安息香酸、 α -リポ酸、アセチルグリシン、アセチルサリチル酸、馬尿酸、および/またはアスパラギン酸の塩である。特に好ましいのは、塩酸塩、クエン酸塩、およびヘミクエン酸塩である。

30

【0112】

カチオンまたは塩基との生理学的に許容可能な塩は、少なくとも1種の、好ましくは無機のカチオンとのアニオンとしてのそれぞれの化合物の塩であり、この塩は、とりわけヒトおよび/または哺乳動物に適用する場合に生理学的に許容され得る。特に好ましいのは、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、ただしさらにアンモニウム塩、ただしとりわけ(モノ)もしくは(ジ)ナトリウム塩、(モノ)もしくは(ジ)カリウム塩、マグネシウム塩、またはカルシウム塩である。

40

【0113】

本発明による化合物は、置換基によって定義されており、例えば R_1 、 R_2 、および R_3 (第1世代の置換基)によって定義されており、この R_1 、 R_2 、および R_3 の方でも、任意選択的に置換されている(第2世代の置換基)。定義に応じ、この置換基の置換基の方でも新たに置換され得る(第3世代の置換基)。例えば $Y_1 = -R_0$ 、式中、 $R_0 = -C_{1 \sim 8}$ -脂肪族(第1世代の置換基)である場合、 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族の方でも、例えば $-OR_0$ 、式中、 $R_0 =$ -アリール(第2世代の置換基)によって置換され得る。これに基づき、官能基 $-C_{1 \sim 8}$ -脂肪族-Oアリールが生じる。この場合、-アリールの

50

方でも、例えば-C1（第3世代の置換基）によって新たに置換され得る。これに基づきこの場合、全体としては官能基-C₁～₈-脂肪族-Oアリアル-C1が生じる。

【0114】

しかしながら好ましい一実施形態では、第3世代の置換基が新たに置換され得ず、つまりこの場合、第4世代の置換基はない。

【0115】

別の好ましい一実施形態では、第2世代の置換基が新たに置換され得ず、つまりこの場合、第3世代の置換基が既にある。言い換えれば、この実施形態ではR₀～R₁₀に関する官能基はそれぞれ、任意選択的に置換され得るが、この場合、それぞれの置換基の方では新たに置換され得ない。

10

【0116】

別の好ましい一実施形態では、第1世代の置換基が既に新たに置換され得ず、つまりこの場合、第2世代の置換基も第3世代の置換基もない。言い換えれば、この実施形態ではR₀～R₁₀に関する官能基はそれぞれ置換され得ない。

【0117】

好ましい化合物は、「置換の脂肪族」または「置換のシクロ脂肪族」が、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅、または-N(CH₃)₂によって置換された脂肪族またはシクロ脂肪族を意味しており；かつ「置換のアリアル」または「置換のヘテロアリアル」が、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅、または-N(CH₃)₂によって置換されたアリアルまたはヘテロアリアルを意味しており、ラセミ体；エナンチオマー、ジアステレオマー、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの混合物、または単一のエナンチオマーもしくはジアステレオマー；塩基および／または生理学的に許容可能な酸の塩またはカチオンの形態である。

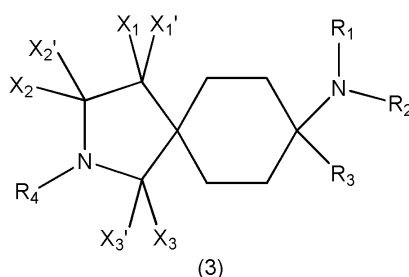
20

【0118】

とりわけ好ましいのは、一般式(3)に基づく化合物である。

【0119】

【化11】



30

【0120】

この化合物において、X₁およびX₁'はHを表しており、かつ残基R₁、R₂、R₃、R₄、X₂/X₂'、およびX₃/X₃'は以下の意味を有している。

【0121】

【表1】

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
1; 2	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	=O	H
3; 4	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	H
5; 6	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	CH ₃
7; 8	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	アセチル
9	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	n-ブチル
10; 11	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	

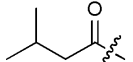
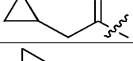
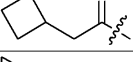
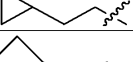
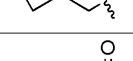
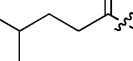
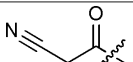
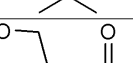
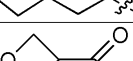
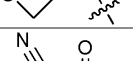
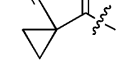
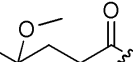
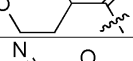
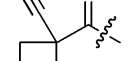
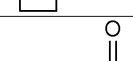
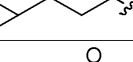
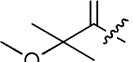
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
12	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	
13	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H
14; 15	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	H
16	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	=O	H
17	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H
18; 25	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H
19	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	CH ₃
20a/b	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
21	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	n-ブチル
22	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
24a/b	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	H
27	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	n-ブチル
28; 29	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
30	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H
31	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
32	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
33	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	n-ブチル
34	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	CH ₃
35	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
36	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
37	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
38	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
39	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
40	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
41	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
42	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
43	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
44	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
45	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	

10

20

30

40

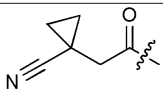
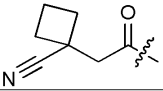
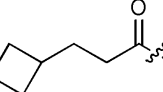
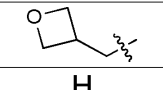
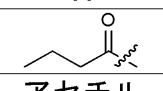
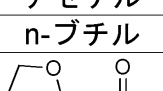
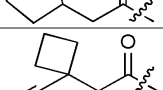
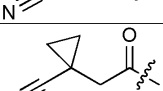
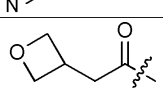
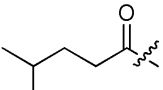
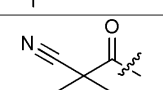
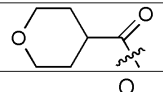
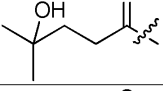
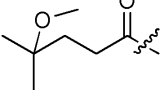
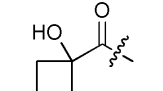
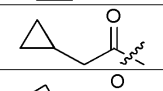
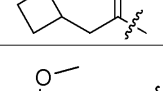
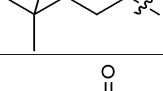
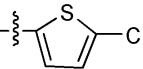
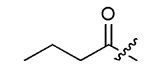
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
46	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
47	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
48	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
49	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
50	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
51	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
52	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
53	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
54	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
55	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
56	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
57	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
58	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
59	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
60	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
61	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
62	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
63	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
64	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
65	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
66	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	

10

20

30

40

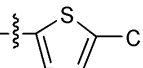
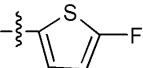
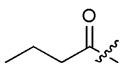
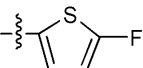
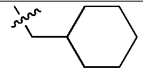
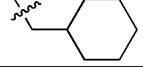
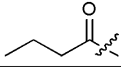
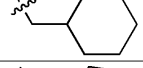
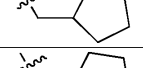
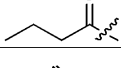
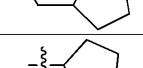
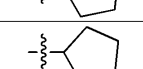
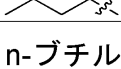
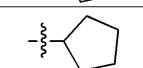
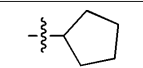
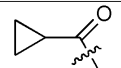
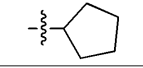
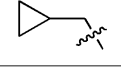
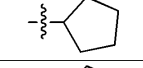
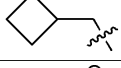
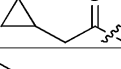
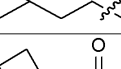
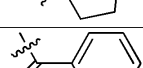
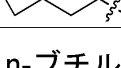
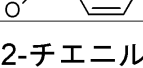
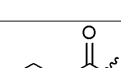
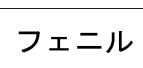
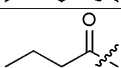
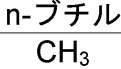
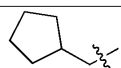
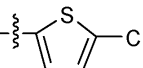
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
67	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
68	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
69	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
70	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
71	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H
72	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
73	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	アセチル
74	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	n-ブチル
75	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
76	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
77	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
78	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
79	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
80	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
81	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
82	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
83	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
84	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
85	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
86	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
87	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
88	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
89	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
90	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
91	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
92	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
93	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
94	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
95	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
96	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
97	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
98	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
99	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
100	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
101	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
102	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
103	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
104	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
105	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
106; 107	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-ブチル
108; 109	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2-チエニル	H/H	H/H	
110; 111	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		フェニル	H/H	H/H	
112; 113	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		フェニル	H/H	H/H	n-ブチル
114	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	CH ₃
115	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	n-ブチル
116	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	
117	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H
118; 119	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	=O	CH ₃
120; 121	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	=O	n-ブチル

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
122; 123	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	=O	
124	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	CH ₃
125	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	n-ブチル
126; 127	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
128; 129	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
130; 131	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
132; 133	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
134; 135	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
136; 137	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
138; 139	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
140; 141	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
142; 143	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
144; 145	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
146; 147	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
148; 149	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
150; 151	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
152; 153	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	H
154; 155	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	CH ₃
156; 157	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	n-ブチル
158; 159	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
160	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
161	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
162	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	CH ₃
163; 164	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	n-ブチル
165; 166	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
167; 168	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	

10

20

30

40

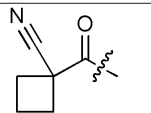
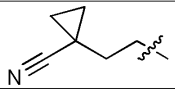
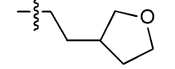
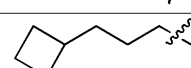
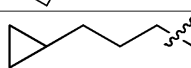
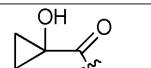
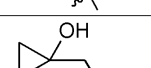
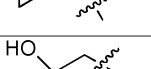
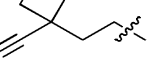
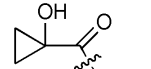
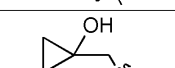
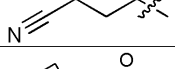
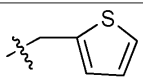
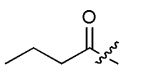
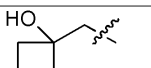
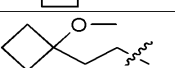
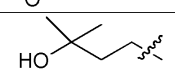
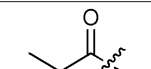
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
169; 170	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
171; 172	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
173; 174	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
175; 176	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
177; 178	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
179; 180	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
181	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
182; 183	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
184; 185	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
186; 187	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
188	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
189	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
190	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
191	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
192	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
193	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
194	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
195	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
196	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
197	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
198	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
199	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
200	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
201	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
202	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
203	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
204	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
205	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
206	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
207	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
208	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
209	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
210	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
211	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
212	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
213	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
214	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
215; 216	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
217; 218	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
219; 220	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
221; 222	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
223	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
224; 225	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
226	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
227	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
228	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
229	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
230; 231	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
232	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
233	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
234	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
235	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
236	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
237	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
238	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
239	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
240	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
241; 242	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
243	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
244	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
245	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
246	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
247	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
248	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	

10

20

30

40

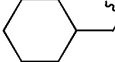
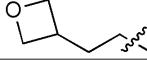
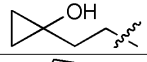
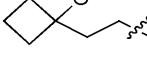
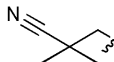
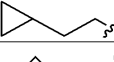
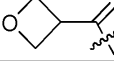
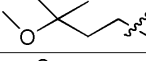
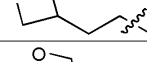
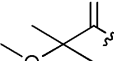
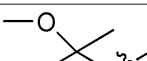
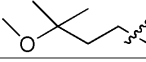
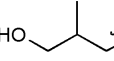
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
249	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
250	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
251; 252	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
253	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
254; 255	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
256	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
257	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
258	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
259	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
260; 261	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
262; 263	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
264	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
265	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
266	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
267	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
268	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
269; 270	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
271	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
272	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
273	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
274	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
275	CH ₃	H	フェニル	=O	H/H	

10

20

30

40

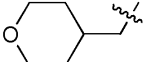
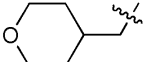
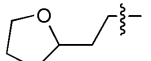
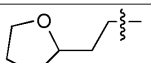
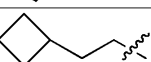
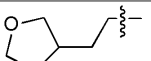
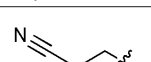
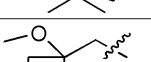
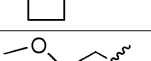
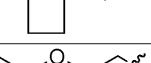
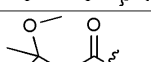
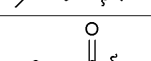
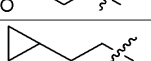
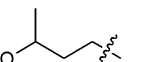
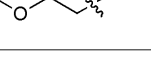
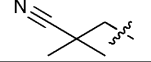
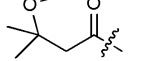
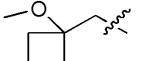
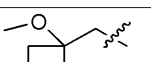
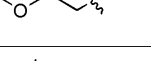
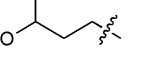
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
276	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
277	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
278	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
279; 280	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
281	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	n-ブチル
282	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	CH ₃
283	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
284	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
285	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
286	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
287	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
288; 289	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
290	CH ₃	H	2-チエニル	=O	H/H	
291	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
292	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
293; 294	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
295	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
296	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
297	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
298	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
299	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
300	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
301	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
302	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	

10

20

30

40

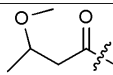
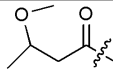
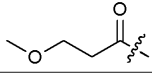
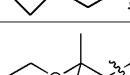
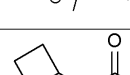
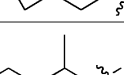
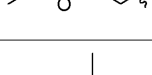
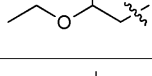
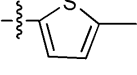
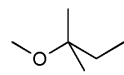
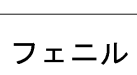
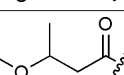
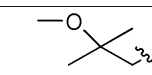
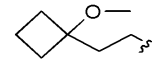
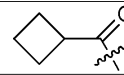
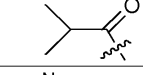
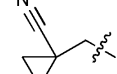
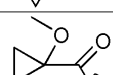
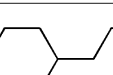
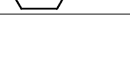
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
303	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
304	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
305	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
306	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
307; 308	CH ₃	H	2-チエニル	=O	H/H	
309	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
310	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
311	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
312	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
313	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
314	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
315	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
316	CH ₃	H	2-チエニル	=O	H/H	
317	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
318	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
319	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
320	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
321	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
322	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
323	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
324	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
325	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
326	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	

10

20

30

40

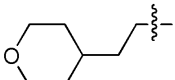
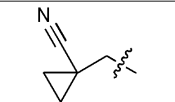
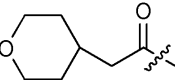
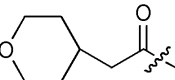
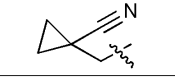
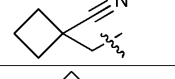
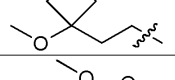
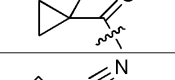
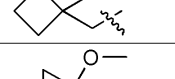
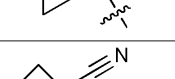
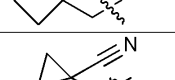
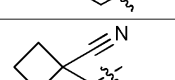
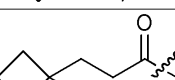
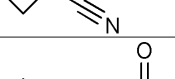
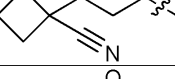
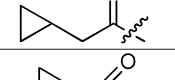
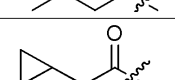
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
327	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
328	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
329	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
330	CH ₃	H	フェニル	=O	H/H	
331	CH ₃	H	フェニル	=O	H/H	
332	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
333	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
334	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
335	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
336	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
337	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
338	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
339	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
340	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
341	CH ₃	H	2-チエニル	=O	H/H	
342	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
343	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
344	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
345	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
346	CH ₃	H	2-チエニル	H/H	H/H	
347	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	

10

20

30

40

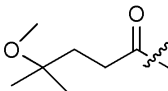
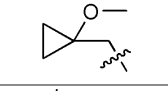
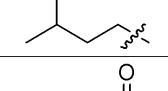
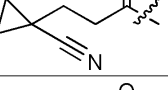
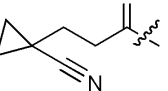
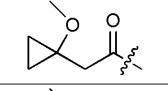
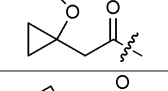
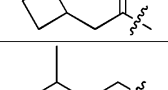
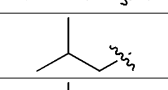
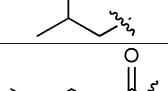
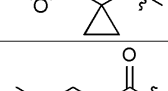
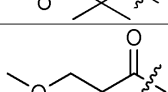
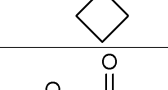
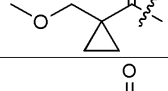
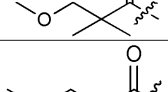
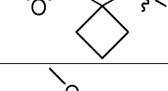
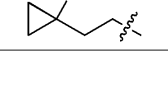
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
348	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
349	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
350	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
351	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
352	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
353	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
354	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
355	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
356	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
357	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
358	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
359	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
360	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
361	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
362	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
363	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
364	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	
365	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
366	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
367	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	

10

20

30

40

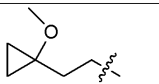
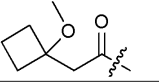
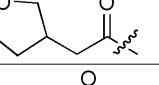
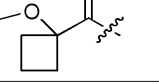
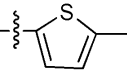
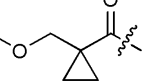
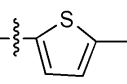
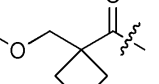
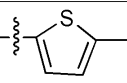
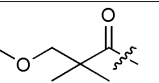
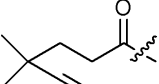
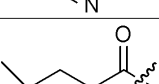
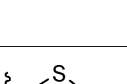
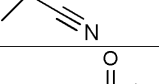
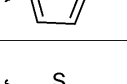
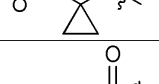
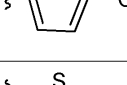
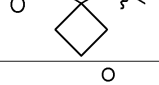
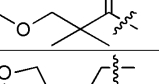
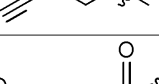
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
368	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	
369	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
370	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
371	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
372	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
373	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
374	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
375	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	
376	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
377	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	
378	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
379	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
380	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
381	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
382	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
383	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
384	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
385	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
386	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	=O	H/H	

10

20

30

40

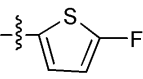
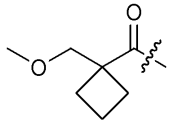
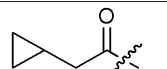
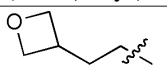
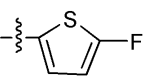
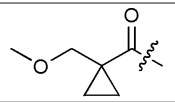
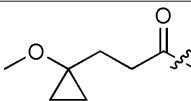
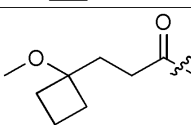
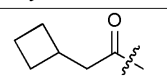
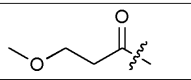
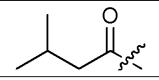
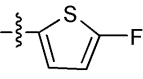
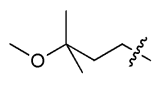
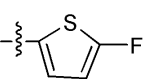
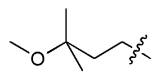
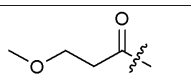
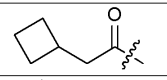
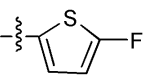
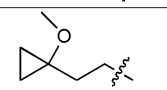
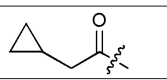
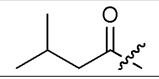
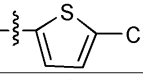
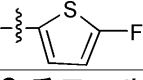
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
387	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	
388	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	
389	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	
390	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
391	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
392	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
393	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
394	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
395	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
396	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
397	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
398	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
399; 400	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	
401; 402	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	
403; 404	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	
405	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
406	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
407	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
408	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
409; 410	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	
411	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
412	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
413	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	
414	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	
415	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
416	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	
417	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
418	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
419	CH ₃	H	2-チエニル	H/H	H/H	
420	CH ₃	H	フェニル	H/H	H/H	
421	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
422	CH ₃	H	フェニル	H/H	H/H	
423	CH ₃	H	2-チエニル	H/H	H/H	
424	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
425	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
426	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
427; 428	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2-チエニル	H/H	H/H	H
429; 430	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		フェニル	H/H	H/H	H
431	CH ₃	CH ₃	フェニル	=O	H/H	H
432; 433	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	=O	H/H	H

【0122】

これらの化合物は、単一の立体異性体またはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態で存在することができる。

10

20

30

40

50

【0123】

本発明による化合物は、例えば様々な疾患との関連で重要なORL1受容体に作用し、したがって本発明による化合物は、薬剤における医薬的作用物質として適している。

【0124】

したがって本発明のさらなる対象は、少なくとも1種の本発明による化合物と、任意選択的に適切な添加物質および／または補助物質および／または任意選択的にさらなる作用物質とを含有する薬剤に関する。

【0125】

本発明による薬剤は、少なくとも1種の本発明による化合物と共に、任意選択的に適切な添加物質および／または補助物質、そしてさらに担持材料、充填物質、溶媒、希釈剤、着色料、および／または結合剤を含有しており、液状の剤形としては、注射溶液、液滴、または水薬の形態で、半固体の剤形としては、顆粒、タブレット、ペレット、パッチ、カプセル、絆創膏／液体絆創膏、またはエアゾールの形態で投与することができる。補助物質などの選択およびそれらの使用量は、薬剤が、口に、経口で、非経口で、静脈内に、腹膜内に、皮内に、筋肉内に、鼻腔内に、口腔に、直腸に、または局部、例えば皮膚に、粘膜に、もしくは目の中に投与されるかどうかによって左右される。経口投与には、錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、液滴、水薬、およびシロップの形態での調合が適しており、非経口投与、局所投与、および吸入投与には、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥製剤、およびスプレーが適している。デポ剤中の、溶解した形態での、または絆創膏中の、任意選択的に皮膚浸透促進剤が添加された本発明による化合物は、適切な経皮投与製剤である。経口または経皮で適用可能な調合形態は、本発明による化合物を遅延放出させることができる。本発明による化合物は、例えばインプラントまたはインプラントされたポンプのような非経口の長時間デポ形態でも適用することができる。原理的には、本発明による薬剤に、当業者に公知のさらなる別の作用物質を添加することができる。

【0126】

患者に投与すべき作用物質量は、患者の体重、投与方法、適応症、および疾患の重症に応じて異なる。通常は、少なくとも1種の本発明による化合物0.00005～50mg/kg、好ましくは0.001～0.5mg/kgが投与される。

【0127】

本発明による薬剤の上述のすべての形態に関し、薬剤が、少なくとも1種の本発明による化合物と共に、さらなる作用物質、とりわけオピオイド、好ましくは強オピオイド、とりわけモルヒネ、または麻酔薬、好ましくはヘキシバルビタールもしくはハロタンも含有している場合が特に好ましい。

【0128】

薬剤の好ましい一形態では、含有される本発明による化合物は、純粋なジアステレオマーおよび／またはエナンチオマーとして存在している。

【0129】

ORL1受容体は、とりわけ疼痛発生において同定された。これに対応して本発明による化合物は、疼痛、とりわけ急性の、内蔵の、神経障害性の、または慢性の疼痛を処置するための薬剤を製造するために使用することができる。

【0130】

したがって本発明のさらなる対象は、疼痛、とりわけ急性の、内蔵の、神経障害性の、または慢性の疼痛を処置するための薬剤を製造するための本発明による化合物の使用に関する。

【0131】

本発明のさらなる対象は、不安状態、ストレスおよびストレスに伴う症候群、抑うつ、てんかん、アルツハイマー病、老人性認知症、全般性認知機能障害、学習および記憶障害（向知性薬として）、離脱症状、アルコールおよび／もしくは薬物および／もしくは医薬品の乱用および／もしくは依存、性機能不全、心血管疾患、低血圧、高血圧、耳鳴、搔痒、片頭痛、難聴、腸運動の不足、栄養吸収障害（gestoerter Nahrung

s a u f n a h m e)、食欲不振、肥満、運動機能障害、下痢、悪液質、尿失禁の処置のための、または筋弛緩薬、抗けいれん薬、もしくは麻酔薬としての、またはオピオイド鎮痛剤もしくは麻酔薬による処置の際の同時投与のための、利尿もしくは抗ナトリウム利尿、不安緩解のための、運動活動性の調節のための、神経伝達物質分泌の調節およびそれに伴う神経変性疾患の処置のための、離脱症状の処置のための、ならびに／またはオピオイド依存症の可能性を下げるための薬剤を製造するための本発明による化合物の使用に関する。

【0132】

これに関し上述の使用の1つでは、使用する化合物が、純粋なジアステレオマーおよび／もしくはエナンチオマーとして、セلامي体として、またはジアステレオマーおよび／もしくはエナンチオマーの非等モルもしくは等モルの混合物として存在し得る場合が好ましい。

10

【0133】

本発明のさらなる対象は、本発明による化合物または本発明による薬剤の治療に有効な用量を投与することによる、疼痛、とりわけ慢性疼痛の処置を必要とする非ヒト哺乳動物またはヒトの、とりわけ前述の適応症の1つにおける処置方法に関する。

【0134】

本発明のさらなる対象は、以下の説明および例で詳述するような、本発明による化合物の製造方法に関する。

20

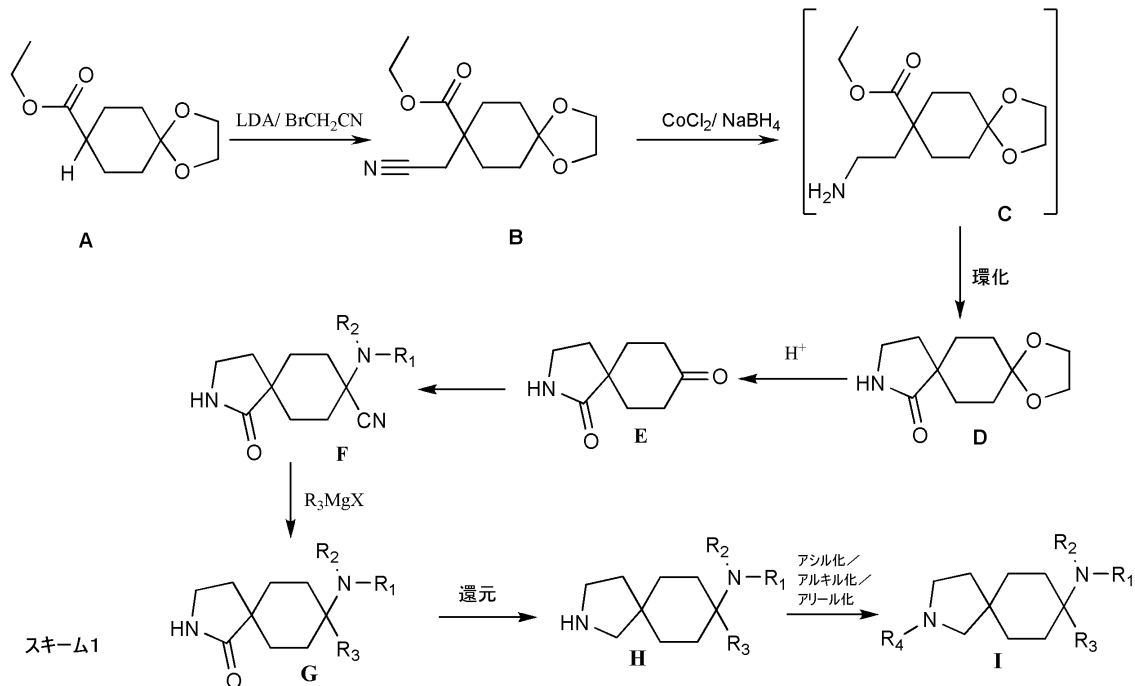
【0135】

一般的な合成スキーム

好ましい一実施形態では、本発明による化合物の合成は、以下の一般的な合成スキームに従っている。

【0136】

【化12】



30

40

【0137】

ステップ1では、化合物A (WO2007079930) を、塩基性条件下でニトリルBに変換する (WO2007127763; Reimann, Eberhardら、Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1988)、321(12)、935~41)。ニトリルの還元を例えばホウ化コバルトによって行い (WO2007127763)、このとき中間体Cが自然にラクタムDへと環化する。ラクタムDを酸性条件下で脱保護し (硝酸セリウムアンモニウム／アセトニト

50

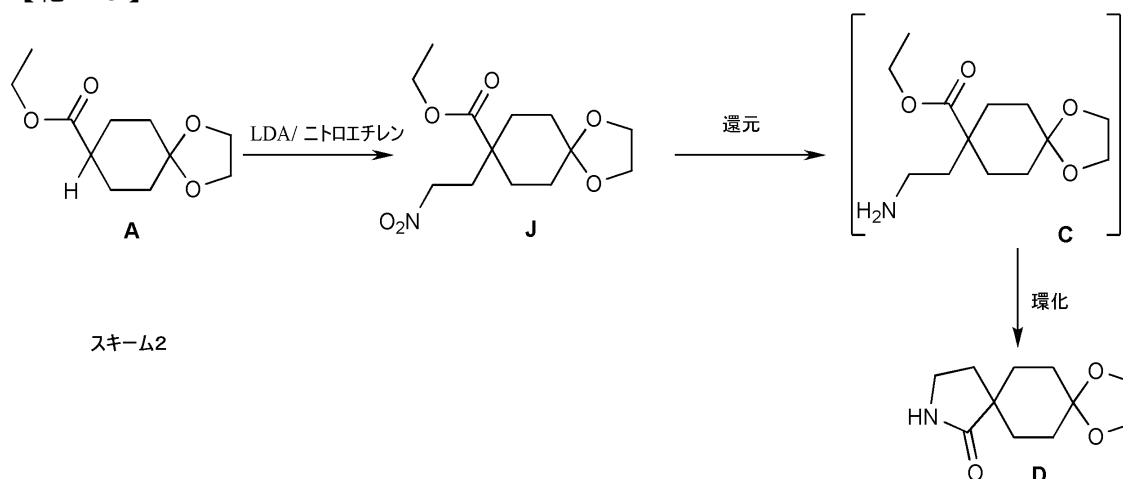
リル／水（I. Markoら、Angew. Chem. 1999、111、3411～3413；Tetrahedron 2003、59、8989～8999）、パラジウムクロロドービスーアセトニトリル錯体／アセトン（B. H. Lipshutzら、Tetrahedron Lett. 1985、26、705～708）、ヨウ化ナトリウム／塩化セリウム（III）／アセトニトリル（E. Marcantoniら、J. Org. Chem. 1997、62、4183～4184）、およびチオ尿素／エタノール／水（S. Majumdar、A. Bhattacharjya、J. Org. Chem. 1999、64、5682～5685）、続いてストレッカー反応においてニトリルFに変換する（WO2008101660、WO2008009415）。ニトリルFをBruylants反応において（D. Albertiら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006、16、4321～4325）、グリニャール試薬により、一般式Gの化合物へと反応させる。一般式Gの化合物を、文献で公知の方法に基づいて、例えば水素化リチウムアルミニウムにより（Wang、Junら、J. Am. Chem. Soc.、131（23）、8066～8076；2009；Bhandari、Kalpanaら、Chemistry & Industry（London, United Kingdom）、（17）、547～8；1990）還元する。一般式Hの化合物を、文献で公知の方法に基づいて、窒素でアルキル化（Hutchins、Robert O.、Markowitz、Morris J. Org. Chem. 46（17）、3571～4；1981；Setaki、Despinaら、Bioorg. Chem.、34（5）、248～273；2006；Stamatiou、G.ら；Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11（16）、2137～2142；2001）、アリール化（WO2007070826、US7157456、WO2002085838）、およびアシル化（WO2008034731、WO2008036755、US20070117824、WO2007030061）する。その代わりに、最初に化合物Gをアルキル化またはアリール化し、その後、還元してもよい。この合成経路に基づき、一般式Gの極性および非極性のジアステレオマーが、ただし好ましくは極性ジアステレオマーGが生じる。

【0138】

別の好ましい一実施形態では、本発明による化合物の合成は、以下の一般的な合成スキームに従っている。

【0139】

【化13】



【0140】

ステップ1では、化合物A（WO2007079930）を塩基性条件下でニトロ化合物Jに変換し、続いて還元する（G. H. Posner、D. R. Crouch、Tetrahedron 1990、46、7509～7530；R. J. Flintoftら、Tetrahedron Lett. 1999、44、4485～4488；

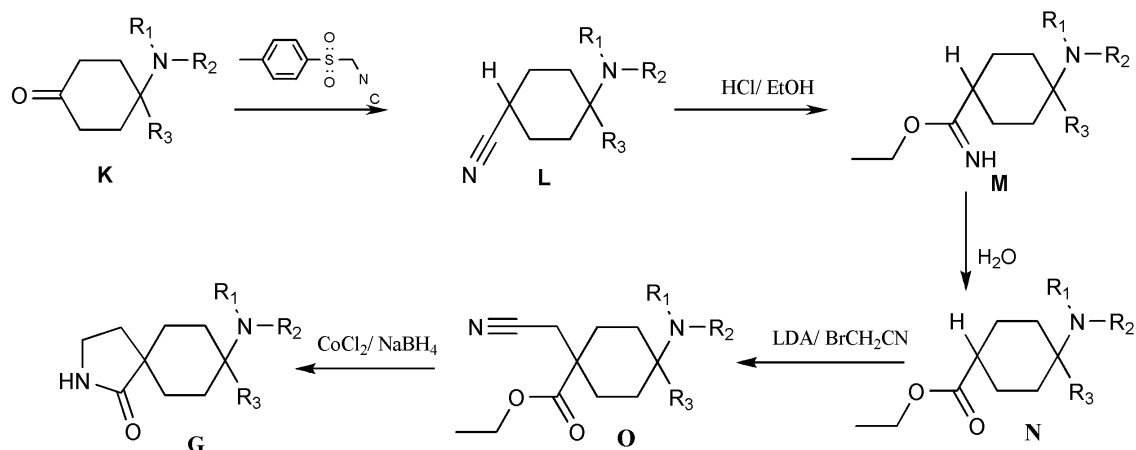
E. A. Krafftら、*Synthesis* 2005、3245～3252)。化合物Dのさらなる反応は、スキーム1で記載したように行う。

【0141】

別の好ましい一実施形態では、本発明による化合物の合成は、以下の一般的な合成スキームに従っている。

【0142】

【化14】



スキーム3

【0143】

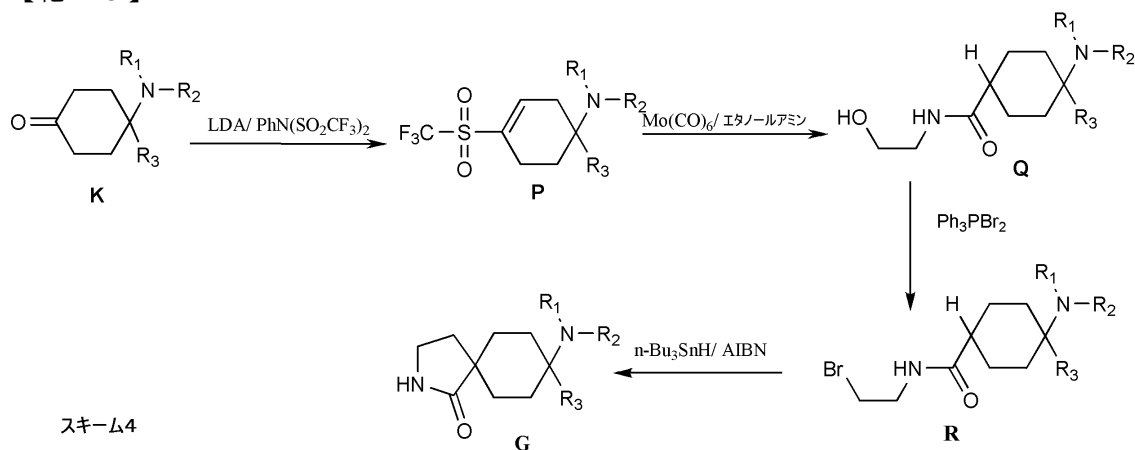
ステップ1では、(WO2006/031610およびUS6573386に倣って合成された)一般式Kのケトン、TosMICにより、一般式Lのニトリルに変換する(Van Leusen、Daanら、*Organic Reactions* (Hoboken, NJ, United States)、57、2001)。ニトリルLを、ピナー反応において、イミドエステルM(Whitlock、Gavin A.ら、*Biorg. & Med. Chem. Lett.* 18(9)、2930～2934、2008; Geffken、Detleffら、*Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany)、321(1)、45～9; 1988)に変換し、続いて加水分解する(US2002/58687)。エステルNを、塩基性条件下で、スキーム1でのエステルAのようにニトリルOに変換する。ニトリルOを、文献で公知の条件下で還元し、かつラクタムGへと環化する(WO2007127763)。この合成経路に基づき、一般式Gの極性および非極性のジアステレオマーが生じる。化合物Gのさらなる反応は、スキーム1で記載したように行う。

【0144】

別の好ましい一実施形態では、本発明による化合物の合成は、以下の一般的な合成スキームに従っている。

【0145】

【化15】



【0146】

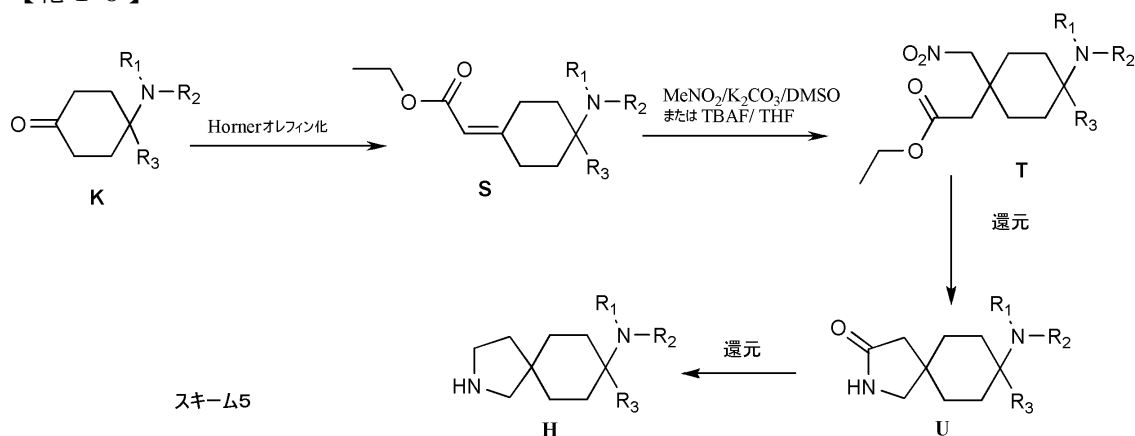
ステップ1では、(WO2006/031610およびUS6573386に倣って合成された)一般式Kのケトン、エノールトリフラート(P)に変換する(WO2009111056)。極めて穏やかな条件下でエタノールアミンによるアミノカルボニル化が進行する(O. Lagerlundら、Tetrahedron 2009、65、7646~7652; A. I. Meyersら、Tetrahedron Lett. 1991、33、1181~1184)。アルコールQを、文献で公知の条件下で、一般式Rの臭素誘導体に変換する(Van der Mey、Margarethaら、J. Med. Chem. 45(12)、2520~2525; 2002)。続いて化合物Gへと、一次ラジカルと α 、 β -不飽和カルボン酸誘導体との間のexo-trig環化を行う(T. J. Murrayら、Tetrahedron 1995、51、635~640)。この合成経路に基づき、一般式Gの極性および非極性のジアステレオマーが生じる。化合物Gのさらなる反応は、スキーム1に記載したように行う。

【0147】

別の好ましい一実施形態では、本発明による化合物の合成は、以下の一般的な合成スキームに従っている。

【0148】

【化16】



【0149】

ステップ1では、(WO2006/031610およびUS6573386に倣って合成された)一般式Kのケトン、文献で公知のHornerオレフィン化において、化合物Sに変換する(Wadsworth, W. S., Jr.ら、Organic Syntheses、45、1965)。一般式Sの化合物を、マイケル付加において、ニトロメタンにより化合物Tへと反応させる(US5091567; WO2008/129007; J. S. Bryansら、J. Med. Chem. 1998、41、1838~1845)。ニトロ化合物Tを、文献で公知の条件下で還元し、その場でラクタ

ムUへと環化する (G. H. Posner, D. R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509~7530; R. J. Flintoftら, Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485~4488; E. A. Krafftら, Synthesis 2005, 3245~3252)。Uの還元により、一般式Hの目標化合物を得る (Wang, Junら, J. Am. Chem. Soc., 131 (23), 8066~8076; 2009; Bhandari, Kalpanaら, Chemistry & Industry (London, United Kingdom), (17), 547~8; 1990)。この合成経路に基づき、一般式Uの極性および非極性のジアステレオマーが生じる。一般式Hの化合物を、文献で公知の方法に基づき、窒素でアルキル化 (Hutchins, Robert O., Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46 (17), 3571~4; 1981; Setaki, Despinaら, Bioorg. Chem., 34 (5), 248~273; 2006; Stamatiou, G. ら; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11 (16), 2137~2142; 2001)、アリール化 (WO2007070826, US7157456, WO2002085838)、およびアシル化 (WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061) する。その代わりに、最初に化合物Uをアルキル化またはアリール化し、その後、還元してもよい。

10

【0150】

本発明による化合物の合成についてのさらなる詳細に関し、とりわけ、適切な反応成分の合成に関しては、さらにWO2004/043967 (特許文献1)、WO2005/063769 (特許文献2)、WO2005/066183 (特許文献3)、WO2006/018184 (特許文献4)、WO2006/108565 (特許文献5)、WO2007/124903 (特許文献6)、WO2008/004915、およびWO2008/009416 (特許文献7) を全面的に参照されたい。当業者は、本発明による化合物の合成に適した反応成分が、これらの印刷物において開示された合成スキームおよび例示的实施形態に倣って製造できることを認識する。

20

【実施例】**【0151】**

例

以下の例は、本発明をより詳しく説明するためのものであるが、制限として解釈すべきではない。

30

【0152】

製造される化合物の収量は最適化されていない。すべての温度は補正されていない。表示「エーテル」はジエチルエーテルを、「EE」は酢酸エチルを、および「DCM」はジクロロメタンを意味する。表示「当量」は物質当量を、「Smp.」は融点または融解範囲を、「Zers.」は分解を、「RT」は室温を、「abs.」はabsolut (無水) を、「rac.」はラセミを、「konz.」は濃縮を、「min」は分を、「h」は時間を、「d」は日を、「Vol. %」は体積パーセントを、「m%」は質量パーセントを意味し、かつ「M」はmol/lでの濃度表示である。

40

【0153】

カラムクロマトグラフィのための固定相として、E. Merck社、Darmstadtのシリカゲル60 (0.040~0.063mm) を用いた。薄層クロマトグラフィによる試験は、HPTLC既製プレート、E. Merck社、Darmstadtのシリカゲル60 F 254を用いて実施した。クロマトグラフィによる試験のための溶離剤の混合比は、常に体積/体積で示している。

【0154】

合成指示

例No. 1

【0155】

50

ステップ1：8-シアノメチルー1，4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸エチルエステル

無水テトラヒドロフラン（80 mL）中ジイソプロピルアミン（5.56 g、55 mmol）の溶液へ、アルゴン下で-78℃にて、n-ヘキサン中n-ブチルリチウムの2.5 M溶液（22 mL、55 mmol）を滴下し、続いて0℃にて15 min 攪拌した。このレモンイエローの溶液へ、-78℃にて20 min 以内に、テトラヒドロフラン（15 mL）中エチルー1，4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボキシラート（10.7 g、50 mmol）の溶液を滴下した。濃い黄色の混合物を、-78℃にて1.5 h 攪拌し、その後、テトラヒドロフラン（15 mL）中プロモアセトニトリル（7.16 g、3.98 mL、60 mmol）および1，3-ジメチルー3，4，5，6-テトラヒドロ-2-（1H）ピリミドン（DMPU、3.20 g、3.0 mL、25 mmol）の溶液と一滴ずつ混ぜた。その後、オレンジ色の溶液をゆっくりと室温に温め、一晩中攪拌した。赤茶色になった溶液を0.5 N塩酸（38 mL）と混ぜ、相を分離した。水相をジエチルエーテル（3×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（2×100 mL）および飽和塩化ナトリウム溶液（4×100 mL）によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物（12.1 g）を、フラッシュクロマトグラフィ（400 g、20×7.5 cm）により、酢酸エチル／シクロヘキサン（1：2）を用いて精製した。

収量：6.50 g（51%）、黄色っぽいオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.29（t，3H，J=7.1 Hz）；1.62～1.76（m，6H）；2.17～2.29（m，2H）；2.57（s，2H）；3.93（t，4H，J=2.2 Hz）；4.23（q，2H，J=7.1 Hz）。

【0156】

ステップ2：1，4-ジオキサー10-アザジスピロ〔4.2.4.2〕テトラデカン-9-オン

テトラヒドロフラン（100 mL）および水（50 mL）中8-シアノメチルー1，4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸エチルエステル（6.50 g、25.6 mmol）および無水塩化コバルト（II）（1.66 g、12.8 mmol）から成るキイチゴ色の混合物へ、アルゴン下で0℃にて、水素化ホウ素ナトリウム（4.84 g、128 mmol）を少量ずつ加え、その後、一晩中室温で攪拌した。その際、溶液は黒くなった。反応がまだ完全ではなかったため、もう一度、塩化コバルト（II）（830 mg、6.4 mmol）および水素化ホウ素ナトリウム（2.42 g、64 mmol）を加え、さらに24 h 攪拌した。反応混合物を、25%アンモニア水溶液（5 mL）と混ぜ、濾過した。濾過残留物をテトラヒドロフラン／水（2：1）によって洗浄した。濾過液を真空中で濃縮し、水溶液をジクロロメタン（3×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：4.64 g（86%）、まだ約30%の反応物を含有する白い固体。

【0157】

ステップ3：2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1，8-ジオン

メタノール（75 mL）および水（25 mL）中1，4-ジオキサー10-アザジスピロ〔4.2.4.2〕テトラデカン-9-オン（4.64 g、21.9 mmol）の溶液を、p-トルエンスルホン酸（5.00 g、26.3 mmol）と混ぜ、24 h 室温で、および24 h 50℃にて攪拌した。続いて反応混合物を、5 N水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、濃縮した。残留物を、水（50 mL）で希釈し、ジクロロメタン（6×30 mL）によって抽出した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物（2.09 g）を、フラッシュクロマトグラフィ（200 g、20×5.7 cm）により、酢酸エチル／ジクロロメタン（4：1）および酢酸エチル／ジクロロメタン／メタノール（3：1：1）を用いて精製した。混合画分（850 mg）を、改めてフラッシュクロマトグラフィ（100 g、20×4.0 cm）により、tert-ブチルメチルエーテル／メタノール（14：1）を用いて精製した。

収量：1.20 g (33%)、白い固体

融点：128～130℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.73～1.89 (m, 2H) ; 2.08～2.21 (m, 4H) ; 2.33 (ddd, 2H, $J=5.8, 10.2$ および 15.0 Hz) ; 2.70 (td, 2H, $J=6.3$ および 14.8 Hz) ; 3.41 (dt, 2H, $J=0.8$ および 7.1 Hz) ; 3.72 (s, 1H)。

【0158】

ステップ4：ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル

0℃に冷却した40%ジメチルアミン水溶液 (3.6 mL、28.7 mmol) およびメタノール (1.6 mL) へ、4N塩酸 (2.15 mL、8.56 mmol) およびメタノール (1.6 mL) 中2-アザスピロ [4.5] デカン-1,8-ジオン (1.20 g、7.17 mmol) を加えた。この混合物を、シアン化カリウム (931 mg、14.3 mmol) と混ぜ、週末の間室温で攪拌した。水 (30 mL) を加えた後、溶液をジエチルエーテルおよびジクロロメタン (それぞれ $3 \times 30\text{ mL}$) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：1.40 g (88%)、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35～1.67 (m, 3H) ; 1.76～2.09 (m, 5H) ; 2.18～2.31 (m, 2H) ; 2.33 および 2.35 (2s, 6H) ; 3.28～3.35 (m, 2H) ; 6.50 および 6.60 (2s, 1H)。約2:1の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0159】

ステップ5：8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ [4.5] デカン-4-オン (例No. 1、極性ジアステレオマー、例No. 2、非極性ジアステレオマー)

テトラヒドロフラン中ベンジルマグネシウムクロリドの2M溶液 (9.5 mL、19 mmol) へ、0℃にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (60 mL) 中ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (1.40 g、6.3 mmol) の溶液を滴下し、その後、室温で一晩中攪拌した。続いて反応溶液を20%塩化アンモニウム溶液 (25 mL) と混ぜた。相を分離し、水相を酢酸エチル ($3 \times 30\text{ mL}$) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (2.00 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (100 g、 $20 \times 4.0\text{ cm}$) により、ジクロロメタン/メタノール (48:1) およびアンモニア (水中25%) 0.25%を用いて精製した。混合画分 (560 mg) を、もう一度フラッシュクロマトグラフィ (38 g、 $20 \times 2.5\text{ cm}$) により、ジクロロメタン/イソプロパノール (95:5) およびアンモニア (水中25%) 1%を用いて精製した。

例No. 1 (極性ジアステレオ異性体)

収量：511 mg (28%)、まだ約20%の非極性ジアステレオ異性体を含む無色のオイル。*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53～1.63 (m, 4H) ; 1.67～1.75 (m, 2H) ; 1.85～1.92 (m, 2H) ; 1.95 (t, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$) ; 2.28 (s, 6H) ; 2.77 (s, 2H) ; 3.21～3.26 (m, 2H) ; 5.71 (br s, 1H) ; 7.13～7.26 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 28.2 ; 29.0 ; 35.3 ; 36.7 ; 37.4 ; 38.6 ; 41.5 ; 57.6 ; 125.7 ; 127.7 ; 130.8 ; 139.2 ; 182.6。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.3$ 、 $R_t = 1.0$ 分。

例No. 2 (非極性ジアステレオ異性体)

収量：970 mg (54%)、白い固体

融点：202～204℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05~1.19 (m, 4H) ; 1.67~1.80 (m, 4H) ; 2.00~2.14 (m, 2H) ; 2.30 (s, 6H) ; 2.62 (s, 2H) ; 3.15 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 5.90 (br s, 1H) ; 7.00~7.13 (m, 2H) ; 7.15~7.28 (m, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 26.9 ; 28.6 ; 31.6 ; 37.0 ; 38.8 ; 43.6 ; 57.1 ; 125.6 ; 127.7 ; 130.6 ; 139.3 ; 183.3。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.3$ 、 $R_t = 2.3$ 分。

例No. 3

【0160】

(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン (例No. 3、極性ジアステレオマー)

10

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (436 mg、11.5 mmol) のスラリーを、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン (35 mL) 中8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン (極性ジアステレオマー) (663 mg、2.3 mmol) の溶液と混ぜ、続いて一晩中60℃にて攪拌した。混合物を氷冷下で、水 (300 μL)、1 N水酸化ナトリウム溶液 (1 mL)、改めて水 (1 mL) と混ぜ、1 h室温で攪拌した。懸濁液を海砂によって濾過し、残留物をテトラヒドロフランによって洗浄した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

例No. 3 (極性ジアステレオ異性体)

20

収量 : 588 mg (94%)、無色のオイル)

【0161】

粗生成物の一部 (165 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (5 g、15 $\times$ 0.9 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (9:1) およびアンモニア (水中25%) 1%を用いて精製し、これによりテスト物質 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07~1.22 (m, 4H) ; 1.48 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 1.62~1.75 (m, 4H) ; 2.30 (s, 6H) ; 2.41 (s, 2H) ; 2.60 (s, 2H) ; 2.80 (br s, 1H) ; 2.85 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 7.08~7.11 (m, 2H) ; 7.14~7.26 (m, 3H)。

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 30.0 ; 31.3 ; 36.7 ; 37.1 ; 41.1 ; 42.2 ; 45.5 ; 55.9 ; 57.6 ; 125.6 ; 127.7 ; 130.6 ; 139.3。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.4$ 、 $R_t = 0.2$ 分。

例No. 4

【0162】

(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン (例No. 4、非極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (463 mg、12.2 mmol) のスラリーを、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン (非極性ジアステレオマー) (700 mg、2.44 mmol) の溶液と混ぜ、続いて一晩中60℃にて攪拌した。混合物を氷冷下で、水 (300 μL)、1 N水酸化ナトリウム溶液 (1 mL)、改めて水 (1 mL) と混ぜ、1 h室温で攪拌した。懸濁液を海砂によって濾過し、残留物をテトラヒドロフランによって洗浄した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

40

例No. 4 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 640 mg (96%)、無色のオイル

【0163】

粗生成物の一部 (154 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (5 g、15 $\times$ 0.9

50

cm) により、ジクロロメタン／メタノール (9 : 1) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製し、これによりテスト物質 (117 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.09~1.27 (m, 6H) ; 1.62~1.71 (m, 4H) ; 2.23 (br s, 1H) ; 2.29 (s, 6H) ; 2.58 (s, 2H) ; 2.61 (s, 2H) ; 2.82 (t, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$) ; 7.09~7.26 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 29.8 ; 31.3 ; 36.0 ; 36.7 ; 37.1 ; 42.4 ; 46.6 ; 57.6 ; 61.3 ; 125.5 ; 127.6 ; 130.6 ; 139.4。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.4$ 、 $R_t = 0.3$ 分。

10

例 No. 5

【0164】

(8-ベンジル-3-メチル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (例 No. 5、極性ジアステレオマー)

メタノール (6.5 mL) 中 (8-ベンジル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (極性ジアステレオマー) (207 mg、0.76 mmol) の溶液を、37%ホルマリン溶液 (1.30 mL)、氷酢酸 (650 μL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (205 mg、3.2 mmol) と混ぜ、16 h 室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加えた後、混合物をジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (220 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン／メタノール (9 : 1) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

20

例 No. 5 (極性ジアステレオ異性体)

収量 : 160 mg (73%)、白い固体

融点 : 89~91 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07~1.17 (m, 2H) ; 1.26~1.33 (m, 2H) ; 1.56 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$) ; 1.62~1.72 (m, 4H) ; 2.07 (s, 2H) ; 2.21 (s, 3H) ; 2.29 (s, 6H) ; 2.43 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$) ; 2.61 (s, 2H) ; 7.09~7.13 (m, 2H) ; 7.15~7.27 (m, 3H)。

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 30.1 ; 33.3 ; 36.8 ; 37.2 ; 40.8 ; 41.7 ; 42.7 ; 55.6 ; 57.5 ; 66.7 ; 125.6 ; 127.7 ; 130.7 ; 139.5。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.3$ 、 $R_t = 0.2$ 分。

例 No. 6

【0165】

(8-ベンジル-3-メチル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (例 No. 6、非極性ジアステレオマー)

メタノール (5 mL) 中 (8-ベンジル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) (150 mg、0.55 mmol) の溶液を、37%ホルマリン溶液 (1 mL)、氷酢酸 (500 μL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (138 mg、2.2 mmol) と混ぜ、16 h 室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加えた後、混合物をジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (199 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン／メタノール (9 : 1) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

40

例 No. 6 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 110 mg (70%)、白い固体

50

融点：57～58℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.18～1.30 (m, 4H) ; 1.37 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$) ; 1.64～1.77 (m, 4H) ; 2.28 (s, 3H) ; 2.31 (s, 2H) ; 2.33 (s, 6H) ; 2.45 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$) ; 2.65 (s, 2H) ; 7.14～7.31 (m, 5H)。4.76 ppmでのシグナル(s)は未知の汚染物に属するものである。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 29.4 ; 32.8 ; 36.0 ; 36.8 ; 37.1 ; 41.5 ; 42.7 ; 56.4 ; 57.5 ; 71.2 ; 74.8 ; 125.5 ; 127.7, 130.7 ; 139.4。56.0～75.0の間のシグナルの1つは未知の汚染物に属するものである。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.4$ 、 $R_t = 0.2$ 分。

例No. 7

【0166】

1-[8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン(例No. 7、極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン(5 mL)中(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(極性ジアステレオマー)(183 mg、0.67 mmol)の溶液を、トリエチルアミン(203 mg、279 μL 、2.01 mmol)および無水酢酸(137 mg、126 μL 、1.34 mmol)と混ぜ、3 h室温で攪拌した。ジクロロメタン(30 mL)を加えた後、溶液を25%飽和炭酸カリウム溶液(10 mL)によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(220 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(10 g、20×1.5 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)およびアンモニア1%を用いて精製した。

例No. 7(極性ジアステレオ異性体)

収量：138 mg (65%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05～1.25 (m, 4H) ; 1.59～1.77 (m, 6H) ; 1.88および1.98 (2s, 3H) ; 2.28および2.30 (2s, 6H) ; 2.60および2.63 (2s, 2H) ; 2.92および3.05 (2s, 2H) ; 3.37～3.45 (m, 2H) ; 7.04～7.29 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 22.1 ; 22.4 ; 29.7 ; 29.74 ; 29.9 ; 36.8 ; 36.9 ; 37.0 ; 37.1 ; 38.2 ; 39.8 ; 40.2 ; 42.1 ; 43.7 ; 45.7 ; 54.0 ; 55.8 ; 57.6 ; 57.62 ; 125.8 ; 126.0 ; 127.8 ; 128.0 ; 130.5 ; 130.6 ; 138.8 ; 139.1 ; 169.2 ; 169.4。

一部で二重のシグナルセットは、回転障害に起因する。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315.3$ 、 $R_t = 2.3$ 分。

例No. 8

【0167】

1-[8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン(例No. 8、非極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン(5 mL)中(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー)(169 mg、0.62 mmol)の溶液を、トリエチルアミン(188 mg、258 μL 、1.86 mmol)および無水酢酸(126 mg、116 μL 、1.24 mmol)と混ぜ、3 h室温で攪拌した。ジクロロメタン(40 mL)を加えた後、溶液を25%飽和炭酸カリウム溶液(10 mL)によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(203 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(10 g、20×1.5 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)およびアンモニア1%を用いて精製した。

例No. 8(非極性ジアステレオ異性体)

収量：146 mg (75%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11~1.26 (m, 4H) ; 1.54 および 1.52 (2t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 1.63~1.77 (m, 4H) ; 1.97 および 1.98 (2s, 3H) ; 2.28 および 2.95 (2s, 6H) ; 2.63 (s, 2H) ; 3.14 および 3.19 (2s, 2H) ; 3.34 および 3.38 (2t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 7.09~7.29 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 22.0 ; 22.4 ; 29.0 ; 29.1 ; 29.54 ; 29.57 ; 32.2 ; 33.6 ; 36.5 ; 36.6 ; 37.0 ; 40.2 ; 41.9 ; 44.3 ; 46.1 ; 57.6 ; 57.62 ; 58.3 ; 60.8 ; 125.6 ; 125.8 ; 127.8 ; 127.9 ; 130.6 ; 130.7 ; 139.0 ; 139.3 ; 169.1 ; 169.2。

一部で二重のシグナルセットは、回転障害に起因する。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315.3$ 、 $R_t = 2.5$ 分。

例 No. 9

【0168】

(8-ベンジル-3-ブチル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (例 No. 9、非極性ジアステレオマー)

メタノール (5 mL) 中 (8-ベンジル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) (162 mg、0.59 mmol) の溶液を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (177 mg、2.82 mmol) およびブチルアルデヒド (86 mg、106 μL 、1.19 mmol) と混ぜ、30 min 室温で攪拌した。混合物を、氷酢酸 (600 μL) と混ぜ、さらに 16 h 室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加えた後、混合物をジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (202 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5) およびアンモニア 1% を用いて精製した。

例 No. 9 (非極性ジアステレオ異性体)

収量：150 mg (87%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$) ; 1.10~1.20 (m, 2H) ; 1.26~1.40 (m, 4H) ; 1.52~1.65 (m, 4H) ; 1.67~1.82 (m, 4H) ; 2.28 (s, 6H) ; 2.62 (s, 2H) ; 2.70~2.77 (m, 4H) ; 2.95 (br t, 2H, $J=6.5\text{ Hz}$) ; 7.07~7.11 (m, 2H) ; 7.16~7.28 (m, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 13.6 ; 20.2 ; 28.5 ; 29.2 ; 31.4 ; 33.5 ; 36.5 ; 37.0 ; 41.3 ; 53.8 ; 56.3 ; 57.3 ; 66.7 ; 125.8 ; 127.9 ; 130.6 ; 138.8。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329.4$ 、 $R_t = 1.2$ 分。

例 No. 10

【0169】

(8-ベンジル-3-ブチル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (例 No. 10、極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン (5 mL) 中 (8-ベンジル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (極性ジアステレオマー) (169 mg、0.62 mmol) およびトリエチルアミン (193 mg、264 μL 、1.9 mmol) の溶液へ、酪酸クロリド (134 mg、132 μL 、1.26 mmol) を加え、18 h 室温で攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (20 mL) によって希釈し、25% 炭酸カリウム溶液 (2 $\times$ 10 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (240 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5) およびアンモニア (水中

10

20

30

40

50

25%) 1%を用いて精製した。

例No. 10 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 159 mg (75%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88および0.93 (2 t, 3 H, $J=7.4\text{ Hz}$) ; 1.04~1.23 (m, 4 H) ; 1.53~1.77 (m, 8 H) ; 2.04および2.77 (2 t, 2 H, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 2.28および2.30 (2 s, 6 H) ; 2.60および2.63 (2 s, 2 H) ; 2.92および3.06 (2 s, 2 H) ; 3.36~3.44 (m, 2 H) ; 7.04~7.29 (m, 5 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.9 ; 14.0 ; 18.3 ; 18.5 ; 29.59 ; 29.6 ; 29.8 ; 29.9 ; 36.4 ; 36.7 ; 36.8 ; 36.84 ; 37.0 ; 37.1 ; 37.9 ; 39.7 ; 40.0 ; 42.0 ; 43.7 ; 44.9 ; 54.0 ; 54.9 ; 57.61 ; 57.64 ; 125.7 ; 125.9 ; 127.8 ; 128.0 ; 130.5 ; 130.6 ; 138.8 ; 139.1 ; 171.9。

NMRスペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す(回転異性体)。

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.4$ 、 $R_t = 2.7$ 分。

例No. 11

【0170】

(8-ベンジル-3-ブチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(例No. 11、非極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン(5 mL)中(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー)(173 mg、0.63 mmol)およびトリエチルアミン(193 mg、264 μL 、1.9 mmol)の溶液へ、酪酸クロリド(134 mg、132 μL 、1.26 mmol)を加え、18 h室温で撹拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(20 mL)によって希釈し、25%炭酸カリウム溶液(2 $\times$ 10 mL)によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(220 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(10 g、20 $\times$ 1.5 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(300:5)およびアンモニア(水中25%) 1%を用いて精製した。

例No. 11 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 157 mg (73%)、白い固体

融点: 98~105 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.93および0.94 (2 t, 3 H, $J=7.4\text{ Hz}$) ; 1.12~1.26 (m, 4 H) ; 1.41および1.50 (2 t, 2 H, $J=7.1\text{ Hz}$) ; 1.59~1.77 (m, 6 H) ; 2.13~2.19 (m, 2 H) ; 2.28および2.30 (2 s, 6 H) ; 2.62 (s, 2 H) ; 3.16および3.19 (2 s, 2 H) ; 3.33および3.38 (2 t, 2 H, $J=7.1\text{ Hz}$) ; 7.09~7.28 (m, 5 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14.0 ; 14.02 ; 18.3 ; 18.4 ; 29.0 ; 29.1 ; 29.5 ; 29.6 ; 32.0 ; 33.6 ; 36.2 ; 36.5 ; 36.6 ; 36.8 ; 37.0 ; 40.0 ; 41.9 ; 44.3 ; 45.3 ; 57.6 ; 57.7 ; 58.4 ; 60.0 ; 125.6 ; 125.7 ; 127.8 ; 127.9 ; 130.6 ; 130.7 ; 139.1 ; 139.3 ; 171.6 ; 171.7。

NMRスペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す(回転異性体)。

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.3$ 、 $R_t = 2.9$ 分。

例No. 12

【0171】

[8-ベンジル-3-(シクロペンチルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン(例No. 12) 非極性ジアステレオマー

メタノール(5 mL)中(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー)(202 mg、0.74 mmol)の溶

液を、シクロペンタンカルバルデヒド（125 mg、136 μ L、1.3 mmol）および氷酢酸（500 μ L）と混ぜ、2 h 室温で攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（200 mg、3.1 mmol）を加えた後、混合物を24 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を、ジクロロメタン（20 mL）によって希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（25 mL）と混ぜ、相を分離した。水相をジクロロメタン（3×20 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物（283 mg）を、フラッシュクロマトグラフィ（10 g、20×1.5 cm）により、ジクロロメタン／メタノール（95：5）およびアンモニア（水中25%）1%を用いて精製した。

例 No. 12（非極性ジアステレオ異性体）

10

収量：192 mg（73%）、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.11～1.29（m, 6H）；1.37（t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$ ）；1.45～1.80（m, 10H）；1.98（td, 1H, $J=15.4, 7.8\text{ Hz}$ ）；2.29（s, 6H）；2.39（d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$ ）；2.41（s, 2H）；2.58（t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$ ）；2.62（s, 2H）；7.09～7.25（m, 5H）。

$^{13}\text{C-NMR}$ （ CDCl_3 ）：25.1；29.4；31.5；32.5；34.6；36.7；37.1；38.8；41.0；54.7；57.5；62.5；68.5；125.6；127.7；130.7；139.3。

LC-MS： m/z ：[M+H] $^+$ = 355.4、 R_t = 2.0 分。

20

例 No. 13

【0172】

8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン（例 No. 13、1種のジアステレオマー）

テトラヒドロフラン中フェニルマグネシウムクロリドの2 M 溶液（2.4 mL、4.8 mmol）へ、0℃にてアルゴン下で、テトラヒドロフラン（15 mL）中ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル（330 mg、1.49 mmol）の溶液を滴下し、その後、一晩中室温で攪拌した。続いて反応溶液を20%塩化アンモニウム溶液（15 mL）と混ぜた。相を分離し、水相を酢酸エチル（2×15 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物（520 mg）を、フラッシュクロマトグラフィ（45 g、23×2.5 cm）により、ジクロロメタン／メタノール（95：5）およびアンモニア（ H_2O 中33%）0.5%を用いて精製した。

30

例 No. 13（1種のジアステレオマー）

収量：155 mg（38%）、白い固体

融点：183～185℃

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.30～1.37（m, 2H）；1.61（t, 2H, $J=13.5\text{ Hz}$ ）；1.97（t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$ ）；2.05（s, 6H）；2.21（dt, 2H, $J=3.1$ および 13.1 Hz ）；2.62（br d, 2H, $J=14.4\text{ Hz}$ ）；3.26～3.32（m, 2H）；6.17（br s, 1H）；7.21～7.30（m, 1H）；7.30～7.39（m, 4H）。

40

$^{13}\text{C-NMR}$ （ CDCl_3 ）：28.2（2C）；29.3；32.8；37.9（2C）；38.8（2C）；43.1；58.7；126.5；126.8（2C）；127.5（2C）；139.4；182.9。

LC-MS： m/z ：[M+H] $^+$ = 273.3、 R_t = 1.4 分。

例 No. 14 および 例 No. 15

【0173】

ステップ1：（4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシリデン）酢酸エチルエステル

無水N，N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中ホスホノ酢酸トリエチルエステル（

50

3.86 g、3.14 mL、17.3 mmol) の溶液を、アルゴン下で、カリウム-tert-ブチレート (1.93 g、17.3 mmol) と混ぜた。混合物を、10 min 室温で攪拌し、続いて無水N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中4-(ジメチルアミノ)-4-フェニルシクロヘキサノン (2.50 g、11.5 mmol) の溶液と混ぜ、その後、1 h 室温で攪拌し、続いて冷水 (50 g) 中に注いだ。水性懸濁液をジエチルエーテル (4×40 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量: 3.39 g (100%)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J=7.1 Hz); 2.06 (s, 6H); 2.10~2.25 (m, 5H); 2.45 (m, 1H); 2.67 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 4.13 (q, 2H, J=7.1 Hz); 5.60 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.31~7.40 (m, 4H)。

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 288.3, R_t = 2.7 分。

【0174】

ステップ2: (4-ジメチルアミノ-2-ニトロメチル-4-フェニルシクロヘキシル) 酢酸エチルエステル

テトラヒドロフラン (30 mL) 中 (4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキシル) 酢酸エチルエステル (500 mg、1.74 mmol) およびテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (602 mg、1.91 mmol) の混合物を、ニトロメタン (138 mg、122 μL、2.26 mmol) と混ぜ、6 h 70 °C にて攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物 (1.10 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (38 g、20×2.5 cm) により、酢酸エチル/メタノール (95:5) を用いて精製した。

収量: 453 mg (75%)、黄色っぽいオイル

¹H-NMR (DMSO-d₆): スペクトルはすべての必要なシグナルを示す。約 3:2 の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0175】

ステップ3: 8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン (例 No. 14、極性ジアステレオマー、例 No. 15、非極性ジアステレオマー)

鉄粉 (904 mg、16.2 mmol)、塩化アンモニウム (4.33 g、81 mmol)、および水 (3.3 mL) から成る混合物へ、エタノール (32 mL) 中 (4-ジメチルアミノ-2-ニトロメチル-4-フェニルシクロヘキシル) 酢酸エチルエステル (1.13 g、3.24 mmol) の溶液を加え、続いて 5 h 80 °C にて攪拌した。混合物を濾過し、残留物をエタノールによって洗浄した。濾過液を、5% 炭酸水素ナトリウム溶液 (1 mL) によってアルカリ性にし、その後、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (38 g、20×2.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。単離されたジアステレオ異性体混合物を、Puriflash カートリッジ (PF-15 S IHP、40 g) での中圧クロマトグラフィにより、上記の溶離液を用いて分離した。

例 No. 14 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 330 mg (37%)、白い固体

融点: 210~215 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35~1.45 (m, 2H); 1.73~1.82 (m, 2H); 1.86~2.01 (m, 2H); 2.02 (s, 6H); 2.05 (s, 2H); 2.10~2.30 (m, 2H); 3.26 (s, 2H); 6.28 (s, 1H); 7.25~7.30 (m, 3H); 7.35~7.40 (m, 2H)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 30.2; 32.7; 37.98; 38.0; 39.0; 43.3; 52.8; 53.4; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 136.0; 177.4。

LC-MS : m/z : $[M+H]^+ = 273.3$ 、 $R_t = 1.3$ 分。

例 No. 15 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 215 mg (24%)、白い固体

融点 : 218 ~ 223 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 ~ 1.45 (m, 2H) ; 1.50 ~ 1.58 (m, 1H) ; 1.73 ~ 1.82 (m, 2H) ; 1.85 ~ 2.02 (m, 2H) ; 2.04 (s, 6H) ; 2.13 ~ 2.18 (m, 1H) ; 2.30 (s, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 5.41 (br s, 1H) ; 7.27 ~ 7.32 (m, 3H) ; 7.36 ~ 7.41 (m, 2H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 30.2 ; 32.9 ; 38.0 ; 38.1 ; 39.2 ; 42.4 ; 53.9 ; 60.4 ; 126.6 ; 127.5 ; 127.7 ; 136.3 ; 177.6。

LC-MS : m/z : $[M+H]^+ = 273.3$ 、 $R_t = 1.6$ 分。

例 No. 16

【0176】

8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ [4.5] デカン-4-オン (例 No. 16、1種のジアステレオマー)

テトラヒドロフラン中 n -ブチルマグネシウムクロリドの 2 M 溶液 (3.5 mL、7 mmol) へ、0 °C にてアルゴン下で、テトラヒドロフラン (15 mL) 中ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (390 mg、1.76 mmol) の溶液を滴下し、その後、一晩中室温で攪拌した。続いて反応溶液を 20% 塩化アンモニウム溶液 (15 mL) と混ぜた。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (334 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (32 g、20 × 2.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール [9 : 1 → 4 : 1 → 4 : 1 + アンモニア (H_2O 中 33%) 1%] を用いて精製した。その後、混合画分を、改めてフラッシュクロマトグラフィ (12 g、18 × 1.6 cm) により、ジクロロメタン/メタノール [9 : 1 + アンモニア (H_2O 中 33%) 0.5%] を用いて精製した。

例 No. 16 (1種のジアステレオマー)

収量 : 185 mg (42%)、白い固体

融点 : 148 ~ 151 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz) ; 1.08 ~ 1.35 (m, 10H) ; 1.71 (br d, 2H, $J = 13.0$ Hz) ; 1.98 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz) ; 2.06 (dt, 2H, $J = 13.0$ Hz) ; 2.20 (s, 6H) ; 3.23 ~ 3.31 (m, 2H) ; 6.85 (s, 1H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 14.1 ; 23.8 (2C) ; 26.7 ; 27.3 ; 28.4 ; 31.0 (2C) ; 32.3 ; 37.1 (2C) ; 39.0 ; 43.6 ; 55.9 ; 183.5。

LC-MS : m/z : $[M+H]^+ = 253.3$ 、 $R_t = 1.5$ 分。

例 No. 17

【0177】

8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ [4.5] デカン-4-オン (例 No. 17、1種のジアステレオマー)

テトラヒドロフラン中 2-チエニルマグネシウムブロミドの 1 M 溶液 (11.5 mL、11.5 mmol) へ、0 °C にてアルゴン下で、テトラヒドロフラン (15 mL) 中ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (800 mg、3.6 mmol) の溶液を滴下し、その後、一晩中室温で攪拌した。続いて反応溶液を 20% 塩化アンモニウム溶液 (35 mL) と混ぜた。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 30 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濃縮した。粗生成物 (950 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (80 g、

10

20

30

40

50

17×3.7 cm)により、ジクロロメタン／メタノール [9:1+アンモニア (H₂O 中33%) 2%]を用いて精製した。

例No. 17 (1種のジアステレオマー)

収量: 840 mg (84%)、黄色っぽい固体

融点: 168~174℃

¹H-NMR (CDCl₃): 1.26~1.36 (m, 2H); 1.69 (dt, 2H, J=3.2および13.8 Hz); 1.99 (t, 2H, J=6.9 Hz); 2.10 (s, 6H); 2.20 (dt, 2H, J=3.2および13.1 Hz); 2.45 (br d, 2H, J=13.6 Hz); 3.25~3.34 (m, 2H); 6.76 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, J=1.1および3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J=3.6および5.1 Hz); 7.21 (dd, 1H, J=1.1および5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 27.9 (2C); 31.9 (2C); 32.5; 38.0 (2C); 38.9; 43.4; 58.4; 122.8; 123.6; 126.0; 145.4; 183.0。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺=279.2、R_t=1.3分。

例No. 18

【0178】

ジメチルー(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン (例No. 18、極性ジアステレオマー)

テトラヒドロフラン(4 mL)中水素化リチウムアルミニウム(490 mg、12.9 mmol)の懸濁液を、室温で、テトラヒドロフラン(20 mL)中8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(極性ジアステレオマー)(714 mg、2.56 mmol)の溶液と混ぜ、18 h 60℃にて攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、水(0.5 mL)、1 N水酸化ナトリウム溶液(1 mL)、改めて水(1 mL)と混ぜ、続いて1 h 室温で攪拌した。沈殿物を濾別し、濾過液を酢酸エチル(20 mL)と混ぜ、相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、溶媒を真空中で除去した。残留物(570 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(30 g、19×2.5 cm)により、ジクロロメタン／メタノール(4:1)およびアンモニア(H₂O中25%)1%を用いて精製した。

例No. 18 (極性ジアステレオマー)

収量: 280 mg (41%)、オイルを含んだ白い固体

融点: 80~84℃

¹H-NMR (CDCl₃): 1.38 (ddd, 2H, J=3.6, 13.3 Hz); 1.43~1.50 (m, 1H); 1.58~1.70 (m, 2H); 1.86~2.01 (m, 2H); 2.09 (m, 9H); 2.75 (s, 2H); 2.90 (t, 2H, J=7.1 Hz); 6.84 (dd, 1H, J=1.1および3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J=3.6および5.1 Hz); 7.23 (dd, 1H, J=1.1および5.1 Hz)。NHプロトンは同定できなかった。

¹³C-NMR (CDCl₃): 32.8 (2C); 33.7 (2C); 38.1; 39.0; 42.3; 57.8; 59.8; 123.2; 124.9; 126.1; 143.2。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺=265.2、R_t=0.5分。

例No. 19

【0179】

ジメチルー(3-メチルー8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン (例No. 19、極性ジアステレオマー)

メタノール(6 mL)中ジメチルー(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(極性ジアステレオマー)(160 mg、0.6 mmol)の溶液を、37%ホルマリン水溶液(1 mL)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウ

ム (151 mg、2.4 mmol) と混ぜ、30 min 室温で攪拌した。酢酸 (0.6 mL) を加えた後、3 h 室温でさらに攪拌した。続いて反応溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) によって希釈し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥し、溶媒を真空中で除去し、残留物 (164 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (16 g、16 × 2 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (9 : 1) およびアンモニア (H₂O 中 25%) 1% を用いて精製した。

例 No. 19 (極性ジアステレオマー)

収量 : 90 mg (54%)、白い固体

融点 : 71 ~ 72 °C

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 ~ 1.43 (m, 2H) ; 1.52 (t, 2H, J = 6.8 Hz) ; 1.64 ~ 1.75 (m, 2H) ; 1.84 ~ 1.99 (m, 2H) ; 2.08 (s, 8H) ; 2.30 (s, 3H) ; 2.40 (s, 2H) ; 2.48 (t, 2H, J = 6.8 Hz) ; 6.83 (dd, 1H, J = 1.0 および 3.5 Hz) ; 7.02 (dd, 1H, J = 3.5 および 5.1 Hz) ; 7.21 (dd, 1H, J = 1.0 および 5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 33.6 (2C) ; 34.4 ; 38.1 (2C) ; 38.6 (br.) ; 41.7 ; 42.6 (2C) ; 55.9 ; 59.6 ; 68.1 (br.) ; 74.8 ; 132.2 ; 124.9 ; 126.1 ; 143.3 (br.)。

LC-MS : [MH-HNMe₂]⁺ : m/z = 234.2 (100%) および [M+H]⁺ : m/z = 279.3 (8%)、R_t = 0.2 分。

例 No. 20 a

【0180】

1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-イル)-ブタン-1-オン (例 No. 20 a、極性ジアステレオマー)

ジクロロメタン (5 mL) 中ジメチル-(8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-アミン (極性ジアステレオマー) (142 mg、0.54 mmol) およびトリエチルアミン (82 mg、0.81 mmol) の溶液を、酪酸クロリド (69 mg、68 μL、0.65 mmol) と混ぜ、2.5 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を、1 M 炭酸カリウム溶液 (6 mL) と混ぜ、30 min 室温で攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタン (2 × 10 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物 (180 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (18 g、19 × 2 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5) を用いて精製した。

例 No. 20 a (極性ジアステレオマー)

収量 : 140 mg (78%)、無色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (ddt, 3H, J = 0.6 ; 4.5 および 7.4 Hz) ; 1.33 ~ 1.45 (m, 2H) ; 1.57 ~ 1.78 (m, 6H) ; 1.84 ~ 2.03 (m, 2H) ; 2.09 (d, 3H, J = 0.7 Hz) ; 2.12 (s, 4H) ; 2.22 (dd, 3H, J = 6.7 および 14.5 Hz) ; 3.31 (s, 1H) ; 3.37 (s, 1H) ; 3.41 ~ 3.50 (m, 2H) ; 6.83 ~ 6.88 (m, 1H) ; 7.01 ~ 7.07 (m, 1H) ; 7.22 ~ 7.26 (m, 1H)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 14.0 ; 18.3 ; 18.4 ; 31.1 ; 31.2 ; 32.8 ; 33.4 ; 35.6 ; 36.3 ; 36.8 ; 37.1 ; 38.1 ; 40.1 ; 42.9 ; 45.0 ; 55.3 ; 56.4 ; 59.9 ; 123.3 ; 123.6 ; 124.9 ; 125.1 ; 126.1 ; 126.4 ; 171.9 ; 172.0。幾つかの C シグナルはアミド構造に基づき二重になっている。

LC-MS : [MH-HNMe₂]⁺ : m/z = 290.2 (100%) および [M+H]⁺ : m/z = 335.3 (90%)、R_t = 2.7 分。

例 No. 20 b

【0181】

1-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン(例No. 20b、非極性ジアステレオマー)ジクロロメタン(5mL)中ジメチル-(8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(非極性ジアステレオマー)(130mg、0.49mmol)およびトリエチルアミン(75mg、103μL、0.74mmol)の溶液を、酪酸クロリド(63mg、62μL、0.59mmol)と混ぜ、1h室温で攪拌した。続いて混合物を、炭酸カリウム溶液(5mL)と混ぜ、15min攪拌した。

【0182】

相を分離し、水相をジクロロメタン(3×5mL)によって再抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(160mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(18g、20×2.0cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)を用いて精製した。

例No. 20b(非極性ジアステレオ異性体)

収量: 116mg(71%)、黄色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.91(t, 1.5H, $J=7.4\text{Hz}$); 0.96(t, 1.5H, $J=7.4\text{Hz}$); 1.37~1.45(m, 2H); 1.57~1.73(m, 4H); 1.76(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.86(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$); 2.00~2.09(m, 4H); 2.12(s, 6H); 2.13~2.23(m, 2H); 3.14(s, 1H); 3.23(s, 1H); 3.47(t, 1H, $J=7.1\text{Hz}$); 3.52(t, 1H, $J=7.1\text{Hz}$); 6.84(dd, 0.5H, $J=0.8, 3.6\text{Hz}$); 6.86(dd, 0.5H, $J=1.1, 3.6\text{Hz}$); 7.02(dd, 0.5H, $J=3.6, 5.2\text{Hz}$); 7.04(dd, 0.5H, $J=3.6, 5.2\text{Hz}$); 7.22(dd, 0.5H, $J=0.8, 5.1\text{Hz}$); 7.24(dd, 0.5H, $J=1.1, 5.1\text{Hz}$)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.97; 13.99; 18.4; 31.0; 33.1; 36.3; 36.7, 38.07; 38.09, 40.1; 42.1; 44.1; 45.2; 56.0; 57.6; 59.9; 123.5; 124.9; 126.21, 126.26; 171.8; 171.9。

NMRスペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す(回転異性体)。

LC-MS: m/z : $[\text{MH-HNMe}_2]^+ = 290.2$ (100%)および $[\text{M+H}]^+ = 335.3$ (50%)、 $R_t = 2.7$ 分。

例No. 21

【0183】

(3-ブチル-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(例No. 21、極性ジアステレオマー)

メタノール(5mL)中ジメチル-(8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(極性ジアステレオマー)(137mg、0.52mmol)の濁った溶液を、ブチルアルデヒド(49mg、61μL、0.68mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(147mg、2.34mmol)と混ぜ、30min室温で攪拌した。酢酸(0.52mL)を加えた後、さらに2h室温で攪拌した。続いて反応混合物を、炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)によって希釈し、ジクロロメタン(3×20mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(157mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(16g、16×2.0cm)により、メタノールおよびアンモニア(H_2O 中25%)0.5%を用いて精製した。

例No. 21(極性ジアステレオマー)

収量: 105mg(63%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.91(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.27~1.53(m, 8H); 1.64~1.74(m, 2H); 1.85~1.99(m, 2H)

; 2. 10 (m, 8H); 2. 33~2. 40 (m, 2H); 2. 42 (s, 2H); 2. 50 (t, 2H, $J=6.9$ Hz); 6. 85 (td, 1H, $J=1.0$ および 3. 6 Hz); 7. 02~7. 05 (m, 1H); 7. 21~7. 24 (m, 1H)。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 14. 1; 20. 9; 31. 0; 33. 8; 34. 5; 38. 2; 40. 8; 54. 0; 56. 8; 59. 7; 65. 6; 123. 2; 124. 9; 126. 1。チエニル-Cシグナル (約 143 ppm) は同定できなかった。

LC-MS: $[\text{MH}-\text{HNMe}_2]^+$: $m/z=276. 3$ (100%) および $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=321. 3$ (16%)、 $R_t=0. 3$ 分。

例No. 22

【0184】

[3-(シクロペンチルメチル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン (例No. 22、極性ジアステレオマー)

メタノール (6 mL) 中ジメチル- (8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-アミン (極性ジアステレオマー) (190 mg、0. 72 mmol) の濁った溶液を、メタノール (1 mL) 中シクロペンタンカルバルデヒド (92 mg、0. 94 mmol) の溶液およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (204 mg、3. 24 mmol) と混ぜ、30 min 室温で攪拌した。酢酸 (0. 72 mL) を加えた後、さらに 3 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を、炭酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) によって希釈し、ジクロロメタン/2-プロパノール (4: 1、 2×30 mL) およびジクロロメタン (30 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (357 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (35 g、 $22 \times 2. 5$ cm) により、メタノールおよびアンモニア (H_2O 中 25%) 0. 2% を用いて精製した。

例No. 22 (極性ジアステレオマー)

収量: 179 mg (72%)、無色のオイル

^1H -NMR (CDCl_3): 1. 13~1. 24 (m, 2H); 1. 37 (dddd, 2H, $J=3. 5$; 10. 0 および 13. 3 Hz); 1. 44~1. 63 (m, 6H); 1. 64~1. 81 (m, 4H); 1. 84~2. 03 (m, 3H); 2. 10 (s, 8H); 2. 31 (d, 2H, $J=7. 3$ Hz); 2. 41 (s, 2H); 2. 49 (t, 2H, $J=6. 9$ Hz); 6. 85 (dd, 1H, $J=1. 1$ および 3. 6 Hz); 7. 03 (dd, 1H, $J=3. 6$ および 5. 1 Hz); 7. 22 (dd, 1H, $J=1. 1$ および 5. 1 Hz)。

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25. 2 (2C); 31. 5 (2C); 33. 7 (2C); 34. 3 (2C); 37. 7; 38. 2; 39. 1; 41. 0; 54. 3; 59. 7; 62. 5; 65. 6; 123. 2; 124. 9; 126. 1; 143. 2。

LC-MS: $[\text{MH}-\text{HNMe}_2]^+$: $m/z=302. 3$ (100%) および $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=347. 3$ (30%)、 $R_t=1. 9$ 分。

例No. 24a および例No. 24b

【0185】

ステップ1: (4-ジメチルアミノ-4-チオフエン-2-イル-シクロヘキシリデン)-酢酸エチルエステル

無水N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中ホスホ酢酸トリエチル (6. 02 g、5. 33 mL、26. 9 mmol) の溶液を、アルゴン下で、カリウム-tert-ブチラート (3. 01 g、26. 9 mmol) と混ぜた。混合物を、10 min 室温で攪拌し、その後、無水N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中4-(ジメチルアミノ)-4-(チオフエン-2-イル)シクロヘキサノン (4. 0 g、17. 9 mmol) の溶液と混ぜ、その後、1 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を冷水 (75 g) 中に注ぎ、水性懸濁液をジエチルエーテル (4×50 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量: 5. 20 g (99%)、黄色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$) ; 2.03~2.12 (m, 2H) ; 2.13 (s, 6H) ; 2.15~2.27 (m, 2H) ; 2.90~3.09 (m, 4H) ; 4.13 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$) ; 5.61 (s, 1H) ; 6.87 (dd, 1H, $J=1.1, 3.6\text{ Hz}$) ; 7.03 (dd, 1H, $J=3.6, 5.1\text{ Hz}$) ; 7.23 (dd, 1H, $J=1.1, 5.1\text{ Hz}$) 。

LC-MS : m/z : $[\text{MH-HNMe}_2]^+ = 249.2$ (90%)、 $R_t = 2.8$ 分。

【0186】

ステップ2 : (4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチル-4-チオフェン-2-イルシクロヘキシル)-酢酸エチルエステル

10

テトラヒドロフラン (120 mL) 中 (4-ジメチルアミノ-4-チオフェン-2-イルシクロヘキシリデン)-酢酸エチルエステル (5.20 g、17.7 mmol) の粗生成物の溶液を、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (5.10 g、19.5 mmol) およびニトロメタン (5.40 g、4.79 mL、88.5 mmol) と混ぜ、3 h 70℃にて、その後18 h 45℃にて攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィ (200 g、20×4.0 cm) により、シクロヘキサン/酢酸エチル (1:9) を用いて精製した。

収量 : 4.9 g (78%)、オレンジ色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20~1.28 (m, 3H) ; 1.44~1.53 (m, 4H) ; 1.77~1.88 (m, 4H) ; 2.09 (s, 6H) ; 2.46 および 2.61 (2s, 2H) ; 4.04~4.22 (m, 2H) ; 4.62 および 4.77 (s, 2H) ; 6.82~6.85 (m, 1H) ; 7.02~7.06 (m, 1H) ; 7.22~7.25 (m, 1H) 。

20

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.2$ 、 $R_t = 2.5$ 分。

まだ約15%の反応物で汚染されている約1:1の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0187】

ステップ3 : 8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン (例No. 30、極性ジアステレオマー、例No. 31、非極性ジアステレオマー)

30

エタノール (138 mL) 中ジアステレオ異性体混合物 (4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチル-4-チオフェン-2-イルシクロヘキシル)-酢酸エチルエステル (4.90 g、13.8 mmol) の溶液を、水 (14 mL) 中鉄粉 (3.85 g、69 mmol) および塩化アンモニウム (18.5 g、345 mmol) の混合物に加え、5 h 還流下で加熱した。続いて反応混合物を濾過し、濾過液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (4 mL) と混ぜ、真空中で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィ (200 g、20×5.7 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (10:1) およびアンモニア (水中32%) 1%を用いて分離した。

収量 : 2.33 g (61%)、約1:1の比率でのジアステレオ異性体混合物

【0188】

40

ジアステレオ異性体混合物を、中圧クロマトグラフィ (230 g、3.6×46 cm) またはフラッシュクロマトグラフィ (100 g、20×4.0 cm) を繰り返すことによって分離し、その際、カラム材料として球状シリカゲル (Pharm Prep 60 CC (40~63 μm) ならびに溶離液としてジクロロメタン/メタノール 95:5 およびアンモニア (H_2O 中32%) 1%を使用した。試料とシリカゲルの質量比はそれぞれ約1:200であった。

例No. 24a (極性ジアステレオマー)

融点 : 213~215℃、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47~1.55 (m, 2H) ; 1.78~1.86 (m, 2H) ; 1.97~2.09 (m, 4H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.12 (s,

50

2 H) ; 3. 2 3 (s, 2 H) ; 5. 6 9 (br s, 1 H) ; 6. 8 5 (dd, 1 H, $J=1. 1, 3. 6$ Hz) ; 7. 0 5 (dd, 1 H, $J=3. 6, 5. 1$ Hz) ; 7. 2 5 (dd, 1 H, $J=1. 2, 5. 1$ Hz)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 32. 6 ; 32. 7, 38. 1 ; 38. 8 ; 43. 1 ; 53. 0 ; 59. 3 ; 123. 4 ; 124. 9 ; 126. 3 ; 142. 6 ; 177. 5。

LC-MS : m/z : $[\text{MH}-\text{HNMe}_2]^+ = 234. 2$ (100%) および $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279. 2$ (16%)、 $R_t = 1. 3$ 分。

例 No. 24 b (非極性ジアステレオ異性体)

融点 : 213 ~ 222 °C、白い固体

^1H -NMR (CDCl_3) : 1. 46 ~ 1. 54 (m, 2 H) ; 1. 76 ~ 1. 84 (m, 2 H) ; 1. 93 ~ 2. 12 (m, 4 H) ; 2. 09 (s, 6 H) ; 2. 26 (s, 2 H) ; 3. 08 (s, 2 H) ; 5. 78 (br s, 1 H) ; 6. 85 (dd, 1 H, $J=1. 1, 3. 6$ Hz) ; 7. 04 (dd, 1 H, $J=3. 6, 5. 1$ Hz) ; 7. 24 (dd, 1 H, $J=1. 1, 5. 1$ Hz)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 32. 7 ; 32. 8 ; 38. 1 ; 38. 9 ; 42. 5 ; 53. 6 ; 59. 5 ; 123. 4 ; 124. 8 ; 124. 9 ; 126. 3 ; 142. 7 ; 177. 5。

LC-MS : m/z : $[\text{MH}-\text{HNMe}_2]^+ = 234. 2$ (100%) および $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279. 2$ (22%)、 $R_t = 1. 4$ 分。

例 No. 25

【0189】

ジメチルー(8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-アミン(例 No. 25、非極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン(10 mL)中水素化リチウムアルミニウム(184 mg、4. 85 mmol)のスラリーを、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン(15 mL)中8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4. 5]デカン-4-オン(非極性ジアステレオマー)(270 mg、0. 97 mmol)の溶液と混ぜ、18 h 60 °Cにて攪拌した。続いて混合物を氷冷下で、水(755 μL)、1 N水酸化ナトリウム溶液(2. 5 mL)、改めて水(2. 5 mL)と混ぜ、1 h 室温で攪拌した。懸濁液を海砂によって濾過し、残留物をテトラヒドロフランによって洗浄した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(300 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(18 g、20 $\times$ 2. 0 cm)により、ジクロロメタン/メタノール4 : 1 + アンモニア(H_2O 中25%) 1% $\rightarrow$ メタノール + アンモニア(H_2O 中25%) 1%を用いて精製した。

例 No. 25 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 182 mg (71%)、黄色のオイル

^1H -NMR (CDCl_3) : 1. 37 (ddd, 2 H, $J=3. 5, 10. 1, 13. 5$ Hz) ; 1. 57 ~ 1. 65 (m, 4 H) ; 1. 89 ~ 1. 99 (m, 2 H) ; 2. 06 ~ 2. 15 (m, 3 H) ; 2. 10 (s, 6 H) ; 2. 57 (s, 2 H) ; 2. 93 (t, 2 H, $J=7. 1$ Hz) ; 6. 84 (dd, 1 H, $J=1. 1, 3. 6$ Hz) ; 7. 02 (dd, 1 H, $J=3. 6, 5. 1$ Hz) ; 7. 22 (dd, 1 H, $J=1. 1, 5. 1$ Hz)。

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 32. 9 ; 33. 8 ; 38. 2 ; 38. 4 ; 42. 4 ; 46. 6 ; 59. 4 ; 59. 9 ; 123. 2 ; 125. 0 ; 126. 1 ; 143. 0。

LC-MS : m/z : $[\text{MH}-\text{HNMe}_2]^+ = 220. 2$ (100%) および $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265. 3$ (48%)、 $R_t = 0. 2$ 分。

例 No. 27

【0190】

(8-ベンジル-3-ブチル-3-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(例 No. 27、極性ジアステレオマー)

メタノール (5 mL) 中 (8-ベンジル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) -ジメチルアミン (極性ジアステレオマー) (162 mg、0. 59 mmol) の溶液を、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (177 mg、2. 82 mmol) およびブチルアルデヒド (86 mg、106 μ L、1. 19 mmol) と混ぜ、30 min 室温で攪拌した。氷酢酸 (600 μ L) を加えた後、さらに 2 h 室温で攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加え、溶液をジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1. 5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

10

例 No. 27 (極性ジアステレオ異性体)

収量 : 158 mg (93%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0. 88 (t, 3H, $J = 7. 3 \text{ Hz}$) ; 1. 06 ~ 1. 16 (m, 2H) ; 1. 22 ~ 1. 34 (m, 4H) ; 1. 38 ~ 1. 47 (m, 2H) ; 1. 60 (t, 2H, $J = 6. 9 \text{ Hz}$) ; 1. 64 ~ 1. 74 (m, 4H) ; 2. 21 (s, 2H) ; 2. 29 (s, 6H) ; 2. 35 ~ 2. 41 (m, 2H) ; 2. 58 (t, 2H, $J = 6. 9 \text{ Hz}$) ; 2. 62 (s, 2H) ; 7. 10 ~ 7. 13 (m, 2H) ; 7. 16 ~ 7. 28 (m, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 13. 9 ; 20. 7 ; 30. 1 ; 30. 3 ; 33. 0 ; 36. 8 ; 37. 2 ; 39. 7 ; 40. 9 ; 53. 2 ; 56. 7 ; 57. 5 ; 64. 3 ; 125. 6 ; 127. 9 ; 130. 7 ; 139. 3。

20

LC-MS : m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 329. 4$ 、 $R_t = 0. 9$ 分。

例 No. 28

【0191】

1- [8- (ジメチルアミノ) -8-フェニル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-3-イル] -ブタン-1-オン (例 No. 28、非極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン (5 mL) 中 N, N-ジメチル-8-フェニル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-アミン (非極性ジアステレオマー) (160 mg、0. 62 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (193 mg、264 μ L、1. 9 mmol) および酪酸クロリド (134 mg、132 μ L、1. 26 mmol) と混ぜ、20 h 室温で攪拌した。ジクロロメタン (20 mL) を加えた後、溶液を 25% 炭酸カリウム溶液 (2 $\times$ 20 mL) によって洗浄し、有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (205 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1. 5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

30

例 No. 28 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 106 mg (50%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0. 90 および 0. 95 (2 t, 3H, $J = 7. 4 \text{ Hz}$) ; 1. 28 ~ 1. 39 (m, 2H) ; 1. 56 ~ 1. 70 (m, 4H) ; 1. 80 および 1. 89 (2 t, 2H, $J = 7. 1 \text{ Hz}$) ; 1. 96 ~ 2. 04 (m, 2H) ; 2. 05 (s, 6H) ; 2. 09 ~ 2. 23 (m, 4H) ; 3. 08 および 3. 17 (2 s, 2H) ; 3. 45 ~ 3. 55 (m, 2H) ; 7. 26 ~ 7. 41 (m, 5H)。

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 13. 96 ; 14. 0 ; 18. 4 ; 30. 4 ; 30. 5 ; 31. 10 ; 31. 11 ; 34. 3 ; 36. 3 ; 36. 7 ; 38. 0 ; 40. 3 ; 42. 3 ; 44. 1 ; 45. 2 ; 56. 4 ; 58. 0 ; 60. 7 ; 126. 7 ; 127. 4 ; 127. 5 ; 127. 6 ; 127. 7 ; 136. 5 ; 171. 8。

NMR スペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す (回転異性体)。

LC-MS : m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 329. 4$ 、 $R_t = 2. 7$ 分。

例 No. 29

【0192】

50

1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン(例No. 29、極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン(5 mL)中N,N-ジメチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン(極性ジアステレオマー)(200 mg、0.77 mmol)の溶液を、トリエチルアミン(235 mg、322 μ L、2.3 mmol)および酪酸クロリド(164 mg、161 μ L、1.5 mmol)と混ぜ、4 h室温で攪拌した。ジクロロメタン(20 mL)を加えた後、溶液を25%炭酸カリウム溶液(2×20 mL)によって洗浄し、有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(260 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(10 g、20×1.5 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)およびアンモニア(水中25%)1%を用いて精製した。

10

例No. 29(極性ジアステレオ異性体)

収量: 218 mg(86%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.97(t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$); 1.23~1.35(m, 2H); 1.52~1.74(m, 8H); 2.02および2.04(2s, 6H); 2.18~2.26(m, 3H); 2.23~2.41(br s, 1H); 3.34および3.41(2s, 2H); 3.39~3.48(m, 2H); 7.23~7.42(m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.7; 14.0; 18.4; 18.5; 18.9; 30.1; 30.9; 31.2; 31.5; 36.4; 36.9; 37.8; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.1; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.67; 127.7; 171.9; 172.0。

20

NMRスペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す(回転異性体)。

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329.4$ 、 $R_t = 2.8$ 分。

例No. 30

【0193】

ステップ1: 8-シアノメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル

ベークアウト処理したフラスコ内のテトラヒドロフラン(50 mL)中ジイソプロピルアミン(2.78 g、3.92 mL、27.5 mmol)の溶液へ、 -78°C にてアルゴン下で、n-ヘキサン中n-ブチルリチウムの2.5 M溶液(11 mL、27.5 mmol)を滴下した。反応溶液を、15 min 0°C にて攪拌し、その後、改めて -78°C に冷却し、20 min以内に、テトラヒドロフラン(7.5 mL)中エチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(5.36 g、25 mmol)の溶液と一滴ずつ混ぜた。結果として生じた混合物を、1.5 h -78°C にて攪拌し、続いてテトラヒドロフラン(7.5 mL)中ブromoアセトニトリル(3.58 g、1.99 mL、30 mmol)および1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)ピリミドン(DMPU、1.60 g、1.5 mL、12.5 mmol)の溶液とゆっくりと一滴ずつ混ぜた。続いて反応溶液を、約3 h以内に室温に温め、さらに20 h室温で攪拌した。その後、反応混合物を0.5 N塩酸(19 mL)と混ぜ、相を分離した。水相をジエチルエーテル(3×50 mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、炭酸水素ナトリウム溶液(2×100 mL)および塩化ナトリウム溶液(4×100 mL)によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(5.5 g)を、フラッシュクロマトグラフィ(250 g、27×5.4 cm)により、酢酸エチル/シクロヘキサン(1:2)を用いて精製した。

30

40

収量: 3.60 g(57%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.29(t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$); 1.62~1.76(m, 6H); 2.17~2.29(m, 2H); 2.57(s, 2H); 3.93(t, 4H, $J=2.2\text{ Hz}$); 4.23(q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$)。

50

【0194】

ステップ2：1，4-ジオキサ-10-アザスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-9-オン

テトラヒドロフラン（50 mL）および水（25 mL）中8-シアノメチル-1，4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル（3.6 g、14.2 mmol）および塩化コバルト（II）（922 mg、7.1 mmol）の混合物へ、0℃にてアルゴン下で、水素化ホウ素ナトリウム（2.68 g、71 mmol）を少量ずつ加えた。反応混合物を2 d室温で攪拌した。続いて反応混合物へ25%アンモニア溶液（2.5 mL）を加え、生じた混合物を濾過した。濾過残留物をテトラヒドロフラン/水（2：1）によって洗浄した。濾過液を真空中で濃縮し、水溶液をジクロロメタン（3×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機抽出物を、塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：2.50 g（83%）、まだ約15%の反応物を含有する白い固体。

¹H-NMR（CDCl₃）：1.49～1.64（m，5H）；1.82～1.91（m，2H）；1.96～2.04（m，2H）；2.03～2.08（m，2H）；3.29～3.34（m，2H）；3.95（s，4H）；5.51（br s，1H）。

【0195】

ステップ3：3-アザスピロ[4.5]デカン-4，8-ジオン

アセトン（50 mL）中1，4-ジオキサ-10-アザスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-9-オン（3.48 g、16.5 mmol）の溶液を、5%硫酸水溶液（60 mL）と混ぜ、1 d室温で攪拌した。反応混合物を、1 M炭酸カリウム溶液（60 mL）と混ぜ、真空中で濃縮した。得られた水溶液をジクロロメタン（4×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液（50 mL）によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：2.72 g（98%）、白い固体

¹H-NMR（CDCl₃）：1.73～1.89（m，2H）；2.08～2.21（m，4H）；2.33（ddd，2H，J=5.8，10.2および15.0 Hz）；2.70（td，2H，J=6.3および14.8 Hz）；3.41（dt，2H，J=0.8および7.1 Hz）；3.72（s，1H）。

【0196】

ステップ4：ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル

0℃に冷却した40%ジメチルアミン水溶液（3.3 mL、26.2 mmol）およびメタノール（1.5 mL）へ、4 N塩酸（1.97 mL、7.86 mmol）を加え、続いてメタノール（12 mL）中3-アザスピロ[4.5]デカン-4，8-ジオン（1.09 mg、6.55 mmol）の溶液を加えた。この混合物を、シアン化カリウム（853 mg、13.1 mmol）と混ぜ、20 h室温で攪拌した。水（30 mL）を加えた後、溶液をジエチルエーテル（3×30 mL）によって抽出した。まとめられた有機抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濃縮し、それにより生成物（390 mg）を単離した。続いて水溶液をジクロロメタン（3×20 mL）によって再抽出した。まとめられたジクロロメタン抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濃縮し、それにより生成物820 mgを得た。

収量：1.21 g（83%）、白い固体

¹H-NMR（CDCl₃）：1.35～1.67（m，3H）；1.76～2.09（m，5H）；2.18～2.31（m，2H）；2.33および2.35（2 s，6H）；3.28～3.35（m，2H）；6.50および6.60（2 s，1H）。約2：1の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0197】

ステップ5：8-（ジメチルアミノ）-8-（5-メチルチオフェン-2-イル）-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン

(例No. 42、極性ジアステレオマー)

セキユア化した機器内で、アルゴン下で、マグネシウム (292 mg、12 mmol) およびヨード結晶を、ヨードガスが発生するまで加熱した。10 min 後、無水ジエチルエーテル (20 mL) およびさらなるヨード結晶を加えた。混合物を沸騰するまで加熱し、その後、無水ジエチルエーテル (20 mL) 中 2-ブロモ-5-メチルチオフエン (2.12 g、1.35 mL、12 mmol) の溶液を、溶液がその後も沸騰したままであるようにゆっくりと滴下した。加え終わってからさらに 30 min 還流下で加熱し、溶液をその後 0℃ に冷却した。

【0198】

この氷冷した溶液へ、アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (1.06 g、4.8 mmol) の溶液をゆっくりと滴下し、続いて一晩中室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加えた後、テトラヒドロフランを真空中で除去した。得られた水溶液をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (1.56 g) の 160 mg を、供出するためにフラッシュクロマトグラフィ (10 g、20×1.5 cm) により、酢酸エチル/メタノール (4:1) を用いて精製し、これにより純粋な目標化合物 139 mg を得た。極性ジアステレオ異性体である。残りは粗生成物としてさらに反応させた。

例No. 30 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 1.56 g (粗生成物)

融点: 173~176℃

¹H-NMR (CDCl₃): 1.27~1.33 (m, 2H); 1.66 (dt, J=12.9, 3.2 Hz, 2H); 2.00 (t, J=6.9 Hz, 2H); 2.11 (s, 6H); 2.18 (dt, J=13.2, 3.1 Hz, 2H); 2.36~2.43 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 3.27~3.31 (m, 2H); 6.21 (br s, 1H); 6.62 (d, J=3.5 Hz, 1H); 6.65~6.67 (m, 1H)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 15.2; 28.0; 31.8; 32.6; 37.9; 38.7; 43.3; 58.5; 123.6; 124.7; 137.2; 143.1; 182.8。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 248.2、R_t = 2.5 分。

例No. 31

【0199】

ジメチル- [8- (5-メチルチオフエン-2-イル) -3-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル] -アミン

(例No. 31、極性ジアステレオマー)

ベークアウト処理した機器内で、無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (456 mg、12 mmol) のスラリーを、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中 8- (ジメチルアミノ) -8- (5-メチルチオフエン-2-イル) -3-アザスピロ [4.5] デカン-4-オン (極性ジアステレオマー) (1.40 g、4.8 mmol) の溶液と混ぜ、続いて 60℃ にて一晩中攪拌した。反応溶液を氷冷下で、水 (857 μL)、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (2.1 mL)、改めて水 (2.1 mL) と混ぜ、1 h 室温で攪拌した。混合物を海砂によって濾過し、残留物をテトラヒドロフランによって洗浄した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (1.18 g) の 160 mg を、供出するためにフラッシュクロマトグラフィ (10 g、20×1.5 cm) により、酢酸エチル/メタノール (4:1) → メタノール+アンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製し、これにより、依然としてごくわずかな汚染物を含有する目標化合物 80 mg を得た。

例No. 31 (極性ジアステレオ異性体)

収量：1.18 g (粗生成物)、黄色の粘性の強いオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37~1.41 (m, 2H) ; 1.47 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H) ; 1.57~1.65 (m, 2H) ; 1.85~1.91 (m, 2H) ; 2.00~2.16 (m, 2H, 重畳) ; 2.11 (s, 6H) ; 2.47 (s, 3H) ; 2.75 (s, 2H) ; 2.91 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H) ; 6.62 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 1H) ; 6.67~6.68 (m, 1H)。NHプロトンは同定できなかった。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 15.3 ; 32.9 ; 33.6 ; 38.2 ; 42.4 ; 46.1 ; 57.9 ; 59.9 ; 64.2 ; 124.3 ; 124.9 ; 137.6 ; 140.8。

LC-MS : m/z : $[\text{MH-HNMe}_2]^+ = 234.2$ 、 $R_t = 0.7$ 分。

例No. 32

【0200】

1-[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン

(例No. 32、極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン (10 mL) 中 8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン (極性ジアステレオマー) (200 mg、0.72 mmol) およびトリエチルアミン (110 mg、152 μL 、1.1 mmol) の溶液を、酪酸クロリド (91 mg、90 μL 、0.86 mmol) と混ぜ、2 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を、1 M 炭酸カリウム溶液によって pH 9~10 に調整し、15 min 攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物 (230 mg) を、球状シリカゲル (Pharm Prep 60 C, 40~63 mm、10 g、20×1.5 cm) でのフラッシュクロマトグラフィにより、酢酸エチル/メタノール (4:1) を用いて精製した。

例No. 32 (極性ジアステレオ異性体)

収量：153 mg (63%)、無色の粘性の強いオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94~0.98 (m, 3H) ; 1.35~1.46 (m, 2H) ; 1.58~1.71 (m, 6H) ; 1.81~1.95 (m, 2H) ; 2.10 (s, 2H) ; 2.13 (s, 4H) ; 2.19 (m, 4H) ; 2.46 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H) ; 2.47 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 2H) ; 3.30 (s, 1.3H) ; 3.36 (s, 0.7H) ; 3.42~3.49 (m, 2H) ; 6.61 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 0.3H) ; 6.62 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 0.7H) ; 6.66 (dd, $J=3.4$; 1.1 Hz, 0.3H) ; 6.69 (dd, $J=3.4$; 1.1 Hz, 0.7H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 14.0 ; 15.3 ; 18.3 ; 18.5 ; 31.2 ; 31.3 ; 32.6 ; 33.3 ; 36.3 ; 36.3 ; 36.9 ; 37.3 ; 38.1 ; 40.1 ; 42.0 ; 43.9 ; 45.0 ; 55.2 ; 56.2 ; 60.1 ; 60.4 ; 124.3, 124.6, 124.9 ; 125.2 ; 137.7, 138.0 ; 171.8 ; 171.9。

NMR スペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す (回転異性体)。

LC-MS : m/z : $[\text{MH-HNMe}_2]^+ = 304.3$ 、 R_t 3.0 分。

例No. 33

【0201】

3-ブチル-8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン

(例No. 33、非極性ジアステレオマー)

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中 8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (非極性ジアステレオ異性体)

(200 mg、0.72 mmol) およびカリウム-tert-ブチラート (92 mg、0.82 mmol) の混合物を、40 min 室温で攪拌し、その後、ヨードブタン (151 mg、94 μ L、0.82 mmol) と混ぜ、さらに18 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を、酢酸エチル (50 mL) によって希釈し、水 (3 $\times$ 10 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (190 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール 95 : 5 + アンモニア (H₂O 中 25%) 1% を用いて精製した。

例 No. 33 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 130 mg (54%)、黄色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz) ; 1.22 ~ 1.33 (m, 2H) ; 1.39 ~ 1.50 (m, 4H) ; 1.70 ~ 1.79 (m, 2H) ; 1.92 ~ 2.08 (m, 4H) ; 2.10 (s, 6H) ; 2.32 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.22 (t, 2H, J = 7.3 Hz) ; 6.84 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz) ; 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz) ; 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 13.7 ; 20.0 ; 29.3 ; 32.7 ; 32.9 ; 35.6 ; 38.1 ; 42.0 ; 43.8 ; 58.6 ; 59.5 ; 123.4 ; 124.9 ; 126.2 ; 142.8 ; 173.5。

LC-MS : m/z : [MH-HNMe₂]⁺ = 290.3 (100%) および [M+H]⁺ = 335.3 (33%)、R_t = 2.9 分。

例 No. 34

【0202】

8-(ジメチルアミノ)-3-メチル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ [4.5] デカン-2-オン

(例 No. 34、非極性ジアステレオマー)

N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中 8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン (非極性ジアステレオ異性体)

(200 mg、0.72 mmol) およびカリウム-tert-ブチラート (92 mg、0.82 mmol) の混合物を、40 min 室温で攪拌し、その後、ヨウ化メチル (116 mg、51 μ L、0.82 mmol) と混ぜ、さらに5 h 室温で攪拌した。反応が完全ではなかったので、もう一度、カリウム-tert-ブチラート (40 mg、0.36 mmol) およびヨウ化メチル (58 mg、25 μ L、0.41 mmol) を加え、混合物をさらに18 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を、酢酸エチル (50 mL) によって希釈し、水 (3 $\times$ 10 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール 95 : 5 + アンモニア (H₂O 中 25%) 1% を用いて精製した。

例 No. 34 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 124 mg (59%)、白い固体

融点 : 88 ~ 94 °C

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.40 ~ 1.49 (m, 2H) ; 1.68 ~ 1.78 (m, 2H) ; 1.90 ~ 2.07 (m, 4H) ; 2.08 (s, 6H) ; 2.29 (s, 2H) ; 2.77 (s, 3H) ; 3.04 (s, 2H) ; 6.82 (dd, 1H, J = 0.9, 3.4 Hz) ; 7.02 (dd, 1H, J = 3.6, 5.0 Hz) ; 7.21 (dd, 1H, J = 0.8, 5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 29.5 ; 32.6 ; 32.9 ; 35.3 ; 38.1 ; 43.4 ; 59.4 ; 61.0 ; 123.4 ; 124.9 ; 126.2 ; 142.7 ; 173.7。

LC-MS : m/z : [MH-HNMe₂]⁺ = 248.2 (100%) および [M+H]⁺ = 293.3 (50%)、R_t = 2.2 分。

例No. 35

【0203】

[3-ブチル-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン

(例No. 35、極性ジアステレオマー)

無水メタノール(5 mL)中ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン(極性ジアステレオマー)(180 mg、0.65 mmol)の溶液を、相次いで、ブチルアルデヒド(61 mg、75 μ L、0.84 mmol)、酢酸(650 μ L)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(184 mg、2.9 mmol)と混ぜ、4 h室温で攪拌した。続いて反応混合物を、飽和炭酸水素カリウム溶液(30 mL)と混ぜ、ジクロロメタン/2-プロパノール(4:1)によって抽出した(3×30 mL)。まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液(50 mL)によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物(186 mg)を、球状シリカゲル(Pharm Prep 60 CC、40~63 mm、10 g、20×1.5 cm)でのフラッシュクロマトグラフィにより、アンモニア(H₂O中25%)1%を含有するメタノールを用いて精製した。

10

例No. 35(極性ジアステレオ異性体)

収量: 106 mg (49%)、無色の粘性の強いオイル

¹H-NMR(CDC1₃): 0.91(t, J=7.3 Hz, 3H); 1.27~1.52(m, 8H); 1.62~1.69(m, 2H); 1.78~1.93(m, 2H); 2.02~2.05(m, 2H); 2.11(s, 6H); 2.34~2.38(m, 2H); 2.41(s, 2H); 2.46(d, J=1.1 Hz, 3H); 2.49(d, J=6.9 Hz, 2H); 6.61(d, J=3.5 Hz, 1H); 6.67(qd, J=3.3, 1.0 Hz, 1H)。

20

¹³C-NMR(CDC1₃): 14.1; 15.3; 20.9; 31.1; 33.6; 34.6; 38.2; 40.8, 54.0; 56.8; 59.8; 65.6; 124.3; 124.9; 137.5。

LC-MS:m/z: [M+H]⁺=335.2、R_t=1.6分。

例No. 41

【0204】

1-[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2-メトキシエタノン

ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン(例No. 31)(0.28 g、1.00 mmol)およびトリエチルアミン(0.33 mL、2.40 mmol)を、アルゴン下で、abs. THF(5 mL)中に溶かし、メトキシアセチルクロリド(0.11 mL、0.13 g、1.20 mmol)と混ぜ、室温で1 d攪拌した。処理のため、反応調合物を真空中で乾燥のために濃縮し、残留物を、ジクロロメタン中に取り込み、飽和NaHCO₃溶液(2×25 mL)および水(2×25 mL)によって洗浄した。有機相を、Na₂SO₄によって乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、Puriflash 430およびInterechimカートリッジ15 μ m×25 gにより、クロロホルム/メタノール(100:0→0:100)を用いて精製した。

30

40

収量: 120 mg (34%)

¹H-NMR(CDC1₃): 1.34~1.41(2H, m); 1.53~1.68(4H, m); 1.94(2H, m); 2.10(2H, s); 2.17(6H, s); 2.44(3H, m); 3.27(1H, s); 3.36~3.41(4H, m); 3.47(2H, t); 3.97(2H, d); 6.64(2H, m)。

【0205】

ステップ2: [3-(2-メトキシエチル)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン(例No. 58、極

50

性ジアステレオマー)

a b s. THF (5 mL) 中 1- [8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-イル]-2-メトキシエタノン (0. 12 g、0. 34 mmol) の溶液を、アルゴン下で、LiAlH₄ (26 mg、0. 68 mmol) と混ぜ、還流下で 1 h 撹拌した。処理のため、反応調合物を 0℃にて数滴の水により加水分解した。続いて懸濁液を 1 h 再撹拌した。溶液を海砂フリットによって濾過し、砂を THF およびジクロロメタンによって後洗浄し、まとめられた溶液を真空中で濃縮した。

例 No. 41 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 62 mg (54%)

¹H-NMR (CDCl₃): 1. 34~1. 42 (2H, m); 1. 50 (2H, t); 1. 66 (2H, m); 1. 81 (2H, bs); 2. 05 (1H, m); 2. 09 (6H, s); 2. 45 (5H, s); 2. 54 (2H, t); 2. 60 (2H, t); 3. 33 (3H, s); 3. 46 (2H, t); 6. 60 (1H, m); 6. 65 (1H, m)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 337. 2、R_t = 1. 1 分。

例 No. 48

【0206】

2-シクロプロピル-1- [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-3-イル]-エタノン

(例 No. 48、極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中シクロプロピル酢酸 (180 mg、1. 74 μL、1. 8 mmol) の溶液を、カルボニルジイミダゾール (365 mg、2. 25 mmol) と混ぜ、2 h 還流下で撹拌した (CO₂ 発生)。溶液を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中ジメチル- (8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-アミン (例 No. 18) (397 mg、1. 5 mmol) の溶液と混ぜ、2 h 還流下で撹拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル (30 mL) 中に溶かし、溶液を水 (3×20 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (18 g、20×2. 0 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) を用いて精製した。

例 No. 48 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 280 mg (54%)、茶色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃): 0. 12~0. 19 (2H, m); 0. 55 (2H, dd, J = 8. 1, 5. 8 および 4. 6 Hz); 1. 03~1. 14 (1H, m); 1. 34~1. 45 (2H, m); 1. 58~1. 63 (1. 4H, m); 1. 64~1. 72 (3H, m); 1. 85~2. 03 (2. 6H, m); 2. 09 (3H, s); 2. 13 (3H, br s); 2. 17~2. 20 (3H, m); 3. 29 (1. 2H, s)、3. 38 (0. 8H, s); 3. 41 (0. 8H, t, J = 7. 2 Hz); 3. 49 (1. 2H, t, J = 7. 3 Hz); 6. 85 (0. 4H, dd, J = 3. 6 および 1. 1 Hz); 6. 86~6. 88 (0. 6H, m); 7. 03 (0. 4H, dd, J = 5. 1 および 3. 5 Hz); 7. 06 (0. 6H, dd, J = 5. 1 および 1. 1 Hz); 7. 23 (0. 4H, dd, J = 5. 1 および 1. 1 Hz); 7. 24~7. 28 (0. 6H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 4. 4; 4. 4; 6. 8; 6. 9; 31. 1; 31. 2; 32. 8; 33. 0; 33. 3; 35. 6; 37. 2; 38. 0; 38. 1; 39. 5; 39. 9; 40. 0; 42. 0; 43. 9; 45. 0; 55. 3; 56. 4; 60. 0; 123. 4; 123. 8; 124. 9; 125. 4; 126. 1; 126. 4; 143. 5; 171. 4; 171. 5。

NMR スペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す (回転異性体)。

LC-MS: m/z : $[MH-HNMe_2]^+ = 302.3$ (100%) および $[M+H]^+ = 347.3$ (50%)、 $R_t = 2.8$ 分。

例No. 92

【0207】

8-(シクロヘキシルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(例No. 92、1種のジアステレオ異性体)

無水テトラヒドロフラン(75 mL)中8-(ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(2 g、9.03 mmol)の溶液を、0℃にて、テトラヒドロフラン中シクロヘキシルメチルマグネシウムブロミドの0.5 M 溶液(63.2 mL、31.6 mmol)と一滴ずつ混ぜ、18 h 室温で攪拌した。続いて混合物を氷冷下で飽和塩化アンモニウム溶液(90 mL)と混ぜた。相を分離し、水性相を酢酸エチル(2×25 mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物(2.4 g)を、フラッシュクロマトグラフィー(200 g、20×5.7 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(98:2)およびアンモニア(水中25%)1%を用いて精製した。

例No. 92 (1種のジアステレオ異性体)

収量: 1.20 g (46%)、白い固体

融点: 190~193℃

^1H -NMR (CDCl₃): 0.88~1.00 (2H, m); 1.06~1.27 (8H, m); 1.32 (2H, dt, $J = 14.1$ および 3.4 Hz); 1.54~1.74 (7H, m); 2.03 (2H, t, $J = 7.0$ Hz); 2.08 (2H, dt, $J = 13.2$ および 3.2 Hz); 2.16 (6H, s); 3.26~3.31 (2H, m); 6.04 (1H, br s)。

^{13}C -NMR (CDCl₃): 26.2; 26.7; 27.0; 28.9; 32.0; 32.9; 33.5; 36.0; 36.9; 37.7; 38.1; 38.8; 43.8; 56.4; 183.5。

1種のジアステレオ異性体だけが単離された。

LC-MS: m/z : $[M+H]^+ = 293.2$ 、低UV活性。

例No. 93

【0208】

ステップ1: (8-(シクロヘキシルメチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ジメチルアミン

無水テトラヒドロフラン(20 mL)中水素化リチウムアルミニウム(683 mg、18 mmol)の懸濁液を、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン(40 mL)中8-(シクロヘキシルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(例No. 158、1種のジアステレオ異性体)(1.05 g、3.59 mmol)の溶液と一滴ずつ混ぜた。混合物を、18 h 50℃にて攪拌し、続いて氷冷下で、水(700 μL)、1 N 水酸化ナトリウム溶液(1.4 mL)、改めて水(1.4 mL)と一滴ずつ混ぜた。懸濁液を、1 h 室温で攪拌し、その後、硫酸ナトリウムによって濾過した。濾過残留物をテトラヒドロフランによって洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。

収量: 884 mg (99%)、無色のオイル

^1H -NMR (CDCl₃): 0.89~1.01 (2H, m); 1.06~1.45 (9H, m); 1.50~1.74 (10H, m); 1.80~1.90 (2H, m); 2.17 (6H, s); 2.64 (2H, s); 2.94 (2H, t, $J = 7.1$ Hz)。NHプロトンは同定できなかった。

【0209】

ステップ2: 1-[8-(シクロヘキシルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ブタン-1-オン(例No. 159、1種のジアステレオマー)

無水ジクロロメタン(15 mL)中(8-(シクロヘキシルメチル)-2-アザスピロ[4

10

20

30

40

50

． 5] デカー 8-イル) ジメチルアミン (420 mg、1.5 mmol) およびトリエチルアミン (230 mg、315 μ L、2.26 mmol) の溶液を、酞酸クロリド (193 mg、190 μ L、1.80 mmol) と混ぜ、一晩中室温で撹拌した。続いて混合物を、25%炭酸カリウム溶液 (15 mL) と混ぜ、15 min 室温で撹拌した。相を分離し、水性相をジクロロメタン (3 $\times$ 5 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物 (515 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (38 g、20 $\times$ 2.8 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモニア (水中25%) 1%を用いて精製した。

例 No. 93 (1種のジアステレオ異性体)

収量: 448 mg (85%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.88~1.01 (5H, m); 1.05~1.46 (10H, m); 1.52~1.91 (13H, m); 2.157 および 2.164 (6H, 2s); 2.12~2.25 (2H, m); 3.17 (1.2H, s); 3.25 (0.8H, s); 3.46 (0.8H, t, $J=7.1$ Hz); (1.2H, t, $J=7.2$ Hz)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 14.0; 18.4; 18.5; 26.2; 26.5; 28.7; 29.2; 29.8; 30.3; 33.1; 33.2; 35.9; 36.1; 36.2; 36.8; 37.1; 37.7; 37.9; 40.3; 42.0; 44.3; 45.2; 57.1; 57.2; 59.5; 171.77; 171.84。

NMR スペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す (回転異性体)。

LC-MS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.3$ 、低UV活性。

例 No. 95

【0210】

ステップ1: 8-シクロペンチルメチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4.5] デカン-1-オン

シクロペンチルメチルマグネシウムヨージド (約3.2 mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下で0℃にて、無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中8- (ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (1.96 g、8.8 mmol) の溶液と一滴ずつ混ぜた。反応混合物を、18 h 室温で撹拌し、続いて氷冷下で飽和塩化アンモニウム溶液 (80 mL) と混ぜた。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 $\times$ 30 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物 (1.88 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (100 g、20 $\times$ 4.0 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモニア (水中25%) 1%を用いて精製した。

収量: 519 mg (21%)、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.98~1.10 (2H, m); 1.10~1.17 (2H, m); 1.30~1.40 (4H, m); 1.42~1.84 (9H, m); 2.01 (2H, t, $J=6.9$ Hz); 2.17 (6H, s); 3.28 (2H, dd, $J=13.9$ および 0.8 Hz); 6.51 (1H, s)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 25.2; 27.2; 29.1; 32.2; 35.3; 36.1; 36.9; 38.9; 43.8; 56.2; 183.3。

【0211】

ステップ2: (8-シクロペンチルメチル-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ジメチルアミン

無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (368 mg、9.7 mmol) の懸濁液を、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中8-シクロペンチルメチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4.5] デカン-1-オン (539 mg、1.93 mmol) の溶液と一滴ずつ混ぜた。混合物を、18 h 50℃にて撹拌し、その後、氷冷下で、水 (377 μ L)、1N水酸化ナトリウム溶液 (754 μ L)、改めて水 (754 μ L) と一滴ずつ混ぜた。懸濁液を、1 h 室温で撹拌し、続いて硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウムによって濾過し、濾過残留物をテトラヒドロフランによって洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。

収量：463mg (90%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00~1.12 (2H, m) ; 1.17~1.27 (2H, m) ; 1.31~1.95 (17H, m) ; 2.18 (6H, s) ; 2.64 (2H, s) ; 2.93 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)。NHシグナルは同定できなかった。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 25.0 ; 29.8 ; 31.8 ; 35.1 ; 36.0 ; 36.7 ; 37.2 ; 37.4 ; 42.6 ; 46.6 ; 56.9 ; 60.7。

【0212】

ステップ3

[3-ブチル-8-(シクロペンチルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン (例No. 164、1種のジアステレオマー)

無水ジクロロメタン (10mL) 中 (8-シクロペンチルメチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ジメチルアミン (237mg、0.89mmol) およびトリエチルアミン (136mg、187 μL 、1.34mmol) の溶液を、酪酸クロリド (114mg、112 μL 、1.07mmol) と混ぜ、18h室温で攪拌した。混合物を、25%炭酸カリウム溶液 (9mL) と混ぜ、15min室温で攪拌した。相を分離し、水性相をジクロロメタン (2 $\times$ 15mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物 (307mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (18g、20 $\times$ 2.0cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモニア (水中25%) 1%を用いて精製した。

例No. 95 (1種のジアステレオ異性体)

収量：206mg (68%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (1.5H, t, $J=7.4\text{ Hz}$) ; 0.95 (1.5H, t, $J=7.4\text{ Hz}$) ; 1.00~1.14 (2H, m) ; 1.20~1.30 (2H, m) ; 1.32~1.84 (20H, m) ; 2.10~2.24 (7H, m) ; 3.17 (1H, s) ; 3.25 (1H, s) ; 3.45 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 3.50 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 14.0 ; 18.4 ; 25.1 ; 28.8 ; 29.5 ; 29.8 ; 30.2 ; 33.0 ; 35.0 ; 35.1 ; 35.2 ; 35.5 ; 35.7 ; 36.1 ; 36.2 ; 36.5 ; 36.8 ; 36.9 ; 37.0 ; 37.2 ; 40.3 ; 42.2 ; 44.3 ; 45.3 ; 56.7 ; 56.8 ; 57.1 ; 59.5 ; 171.76 ; 171.84。

NMRスペクトルは、一部で二重のシグナルセットを示す (回転異性体)。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.3$ 、低UV活性。

例No. 106および例No. 107

【0213】

ステップ1 : 10-ブチル-1,4-ジオキサー10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-9-オン

N,N-ジメチルホルムアミド (40mL) 中物質D (スキーム1) (5.0g、23.7mmol) の溶液を、カリウム-tert-ブチラート (3.19g、28.4mmol) と混ぜ、その際、沈殿物が析出し、その後、混合物を30min室温で攪拌した。その後、懸濁液にn-ブチルヨード (5.23g、3.23mL、28.4mmol) を加え、18h室温で攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル (100mL) 中に取り込み、溶液を水 (3 $\times$ 40mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：5.30g (84%)、黄色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) ; 1.22~1.34 (2H, m) ; 1.42~1.50 (4H, m) ; 1.53~1.62 (2H, m) ; 1.81~1.88 (2H, m) ; 1.91 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$) ; 1.93

～2.02 (2H, m) ; 3.26 (4H, t, J = 7.0 Hz) ; 3.92～3.95 (4H, m)。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 268.3、Rt = 3.3分。

【0214】

ステップ2 : 10-ブチル-1, 4-ジオキサー10-アザジスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデカン

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (2.95 g、77.8 mmol) のスラリーを、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中10-ブチル-1, 4-ジオキサー10-アザジスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデカン-9-オン (5.22 g、19.5 mmol) の溶液と混ぜ、66 h 50℃にて攪拌した。続いて混合物を氷冷下で、水 (2.95 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液 (2.95 mL)、改めて水 (8.85 mL) と慎重に混ぜ、1 h 室温で攪拌した。懸濁液を海砂によって濾過し、残留物をテトラヒドロフランによって洗浄した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量 : 4.83 g (98%)、無色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz) ; 1.26～1.36 (2H, m) ; 1.40～1.49 (2H, m) ; 1.55～1.66 (10H, m) ; 2.33～2.38 (4H, m) ; 2.53 (2H, t, J = 6.9 Hz) ; 3.92 (4H, s)。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 254.4、Rt = 2.0分。

【0215】

ステップ3 : 2-ブチル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-8-オン

5%硫酸 (50 mL) 中10-ブチル-1, 4-ジオキサー10-アザジスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデカン (4.83 g、19.1 mmol) の溶液を、18 h 室温で攪拌した。続いて反応溶液を、存在している中性物質を除去するため、ジエチルエーテル (3×20 mL) によって洗浄した。その後、水相を、4 N水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性 (pH 約9) にし、ジクロロメタン (4×30 mL) によって抽出した。アルカリ性抽出のまとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量 : 3.54 g (89%)、黄色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.92 (3H, t, J = 6.9 Hz) ; 1.34 (2H, qd, J = 14.3 および 7.2 Hz) ; 1.43～1.52 (2H, m) ; 1.76 (2H, t, J = 6.9 Hz) ; 1.87 (2H, t, J = 6.8 Hz) ; 2.31～2.38 (4H, m) ; 2.39～2.44 (2H, m) ; 2.49 (2H, s) ; 2.62 (2H, t, J = 6.9 Hz)。

【0216】

ステップ4 : 2-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニトリル

0℃に冷却した40%ジメチルアミン水溶液 (10.4 mL、75.3 mmol) およびメタノール (4.7 mL) へ、4 N塩酸 (4.23 mL) を加え、その後、メタノール (20 mL) 中2-ブチル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-8-オン (3.54 g、16.9 mmol) の粗生成物の溶液を加えた。混合物を、シアン化カリウム (2.67 g、40 mmol) と混ぜ、18 h 室温で攪拌した。続いて反応溶液を、水 (75 mL) と混ぜ、ジクロロメタン (6×15 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量 : 4.27 g (96%)、黄色のオイル

ジアステレオ異性体混合物である。

¹H-NMR (CDCl₃) : すべての特徴的なシグナルを内包している。

【0217】

ステップ5 : [2-ブチル-8-(イミノフェニルメチル)-2-アザスピロ [4. 5

10

20

30

40

50

〕デカー８－イル〕－ジメチルアミン

無水テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中２－ブチル－８－ジメチルアミノ－２－アザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボニトリル（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液へ、０℃にてアルゴン下で、ジ－ｎ－ブチルエーテル中１．８Ｍフェニルリチウム溶液（４．２ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ）を滴下し、その後、３ｈ室温で撹拌した。続いて水（１０ｍＬ）および塩化ナトリウム溶液（１０ｍＬ）を加え、相を分離し、水相をジクロロメタン（３×２０ｍＬ）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：１．５９ｇ（＞１００％、粗生成物）

粗生成物を、事前に精製することなくさらに反応させた。

¹H-NMR（DMSO-d₆）：すべての特徴的なシグナルを内包している（２種のジアステレオ異性体）。

LC-MS：m/z：[M+H]⁺=342．3、Rt=0．6分。

【0218】

ステップ６：〔３－ブチル－８－（ジメチルアミノ）－３－アザスピロ〔４．５〕デカン－８－イル〕－フェニルメタノン（例No．180、極性ジアステレオマーおよび例No．181、非極性ジアステレオマー）

テトラヒドロフラン／水（１：１、約２０ｍＬ）中〔２－ブチル－８－（イミノフェニルメチル）－２－アザスピロ〔４．５〕デカー８－イル〕－ジメチルアミン（１．５７ｇ、最大３．８ｍｍｏｌ）の粗生成物の溶液を、ギ酸（５ｍＬ）によって酸性化し、１８ｈ室温で撹拌した。続いてテトラヒドロフランを真空中で濃縮し、水性残留物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）によって抽出した。まとめられた酸性の水性抽出物を、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）によって抽出した。アルカリ性抽出のまとめられた有機抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ（１００ｇ、２０×４．０ｃｍ）により、クロロホルム／メタノール（９５：５）および酢酸１％を用いて精製した。それぞれの生成物バッチの遊離塩基を得るため、画分をそれぞれ真空中で濃縮し、残留物を１Ｍ炭酸カリウム溶液に取り込み、懸濁液をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

例No．106（極性ジアステレオ異性体）

収量：２５０ｍｇ（１９％）、黄色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：０．８８（３H，t，J=7．3Hz）；１．２４～１．３７（４H，m）；１．３９～１．５４（４H，m）；１．６２～１．７１（４H，m）；２．０３～２．０９（２H，m）；２．２６（２H，s）；２．３１（６H，s）；２．３２～２．３７（２H，m）；２．５７（２H，t，J=6．8Hz）；７．３３～７．３９（２H，m）；７．４３～７．４９（１H，m）；８．２１～８．２５（２H，m）。

LC-MS：m/z：[M+H]⁺=343．4、Rt=2．2分。

例No．107（非極性ジアステレオ異性体）

収量：１７０ｍｇ（１３％）、黄色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：０．９２（３H，t，J=7．3Hz）；１．２７～１．３８（４H，m）；１．４６～１．６５（８H，m）；２．０６～２．１２（２H，m）；２．３２（６H，s）；２．４７～２．５２（２H，m）；２．５５（s，２H）；２．６３（２H，t，J=6．8Hz）；７．３４～７．３９（２H，m）；７．４４～７．４９（１H，m）；８．２０～８．２４（２H，m）。

LC-MS：m/z：[M+H]⁺=343．4、Rt=2．2分。

例No．117

【0219】

８－（５－クロロチオフエン－２－イル）－８－ジメチルアミノ－３－アザスピロ〔４．５〕デカン－４－オン（例No．117、１種のジアステレオマー）

テトラヒドロフラン中5-クロロ-2-チエニルマグネシウムブロミド (5.29 g、48 mL、23.9 mmol) の0.5 Mスラリーへ、アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (75 mL) 中8-(ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (1.76 g、7.9 mmol) のスラリーをゆっくりと滴下し、その際、澄んだ溶液ができた。続いて一晩中50℃にて攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) を加えた後、テトラヒドロフランを真空中で除去した。得られた水溶液をジクロロメタン (3×50 mL) によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (2.45 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (100 g、20×4.0 cm) により、酢酸エチル/メタノール (97:3) を用いて精製した。

10

例No. 117 (1種のジアステレオ異性体)

収量: 1.47 g (59%)、黄色の固体

融点: 198~201℃

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28~1.34 (2H, m); 1.61~1.68 (2H, m); 2.01 (2H, t, J=6.9 Hz); 2.12 (6H, s); 2.17 (2H, dt, J=13.1および3.1 Hz); 2.32~2.40 (2H, m); 3.28~3.32 (2H, m); 5.90 (1H, br s); 6.60 (1H, d, J=3.8 Hz); 6.83 (1H, d, J=3.8 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 27.9; 31.5; 32.7; 37.9; 38.7; 43.1; 58.9; 123.1; 125.2, 127.4; 144.4; 182.4。

20

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺=268.2、Rt=2.6分。

例No. 152

【0220】

8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ [4.5] デカン-2-オン (例No. 152、極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン (50 mL) 中8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-3-アザスピロ [4.5] デカン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (極性ジアステレオ異性体) (900 mg、2.3 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (5 mL) と混ぜ、3 h室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、ジクロロメタン (30 mL) と混ぜ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3×20 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (622 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (18 g、20×2.0 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (14:1) およびアンモニア (水中25%) 0.5%を用いて精製した。

30

例No. 152 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 502 mg (75%)、白い固体

融点: 198~201℃

¹H-NMR (CDCl₃): 1.46~1.54 (2H, m); 1.72~1.80 (2H, m); 1.85~2.10 (4H, m); 2.11 (6H, s); 2.25 (2H, s); 2.45 (3H, d, J=1.0 Hz); 3.07 (2H, s); 5.72 (1H, br s); 6.61 (1H, d, J=3.5 Hz); 6.66~6.69 (1H, m)。

40

¹³C-NMR (CDCl₃): 15.2; 32.6; 32.8; 38.2; 38.9; 42.3; 53.7; 59.7; 124.5; 125.0; 137.9; 177.4。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺=248.3 (100%) および [M+H]⁺=293.3 (10%)、Rt=2.2分。

例No. 153

【0221】

8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ [4.5] デカン-2-オン (例No. 153、非極性ジアステレオマー)

50

無水ジクロロメタン (50 mL) 中 8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (例 No. 251、非極性ジアステレオ異性体) (820 mg、2.09 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (5 mL) と混ぜ、3 h 室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、ジクロロメタン (30 mL) と混ぜ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3×20 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (530 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (18 g、20×2.0 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

例 No. 153 (非極性ジアステレオ異性体)

10

収量: 425 mg (70%)、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.46~1.56 (2H, m); 1.74~1.84 (2H, m); 1.86~2.09 (4H, m); 2.11 (6H, s); 2.115 (2H, s); 2.47 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$); 3.22 (2H, s); 5.78 (1H, br s); 6.61 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$); 6.67~6.69 (1H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 15.2; 32.6; 38.1; 38.8; 43.2; 52.7; 59.4; 124.5; 124.9; 137.9; 140.0; 177.4。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 293.3, Rt = 2.2 分。

例 No. 162

20

【0222】

ステップ1: 8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

0℃に冷却したテトラヒドロフラン中フェニルマグネシウムクロリドの2M溶液 (3 mL、6 mmol) へ、アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中 8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (536 mg、2.4 mmol) の懸濁液を滴下し、続いて18 h 室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (15 mL) を加えた後、相を分離し、水相を酢酸エチル (3×30 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

30

収量: 601 mg (92%)、白い固体 (粗生成物)

ジアステレオ異性体混合物: 比率 極性: 非極性 = 1:2。

ジアステレオ異性体の比率は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける 3.27 ppm (極性ジアステレオ異性体) または 3.02 ppm (非極性ジアステレオ異性体) での HN-CH₂ 基のシングレットに基づいて決定した。

【0223】

ステップ2: 8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

無水アセトニトリル (300 mL) および無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中 8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (4.60 g、16.9 mmol) の溶液を、無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中 ジ-tert-ブチルジカルボナート (4.05 g、18.6 mmol) の溶液および 4-ジメチルアミノピリジン (206 mg、1.69 mmol) と混ぜ、3 d 室温で攪拌した。反応が完全ではなかったので、もう一度、無水アセトニトリル (10 mL) 中 ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.00 g、9 mmol) の溶液を加え、3 h 50℃にて、および18 h 室温で攪拌した。続いて溶媒を真空中で除去し、残留物をジクロロメタン (100 mL) 中に溶かし、溶液を、水 (3×50 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (7.00 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (400 g、20×7.5 cm) により、酢酸エチル/メタノール (9:1) を用いて精製した。

40

50

非極性ジアステレオ異性体

収量：1.40 g (22%)、白い固体

融点：174~176℃

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34~1.42 (2H, m) ; 1.53 (9H, s) ; 1.72~1.82 (2H, m) ; 1.96~2.03 (2H, m) ; 2.04 (6H, s) ; 2.10~2.24 (2H, m) ; 2.25 (2H, s) ; 3.61 (2H, s) ; 7.26~7.31 (3H, m) ; 7.36~7.41 (2H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 28.1 ; 30.0 ; 32.2 ; 34.3 ; 38.0 ; 45.8 ; 56.6 ; 60.1 ; 82.8 ; 126.8 ; 127.4 ; 127.8 ; 150.1 ; 173.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 373.4、R_t = 2.6分。

極性ジアステレオ異性体

収量：1.26 g (20%)、白い固体

融点：176~181℃

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34~1.44 (2H, m) ; 1.48 (9H, s) ; 1.68~1.77 (2H, m) ; 1.90~2.03 (2H, m) ; 2.04 (6H, s) ; 2.15~2.30 (2H, m) ; 2.48 (2H, s) ; 3.36 (2H, s) ; 7.28~7.32 (3H, m) ; 7.36~7.42 (2H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 28.0 ; 29.8 ; 32.3 ; 34.5 ; 38.0 ; 44.9 ; 57.6 ; 60.3 ; 60.5 ; 82.7 ; 126.8 ; 127.5 ; 127.8 ; 136.2 ; 150.1 ; 173.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 373.4、R_t = 3.0分。

【0224】

ステップ3：8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン (非極性ジアステレオマー)

無水ジクロロメタン (50 mL) 中8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル (非極性ジアステレオ異性体) (1.46 g、3.9 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (5 mL) と混ぜ、3 h 室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン (50 mL) 中に溶かし、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3×20 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：1.03 g (96%)、白い固体

融点：>260℃

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.37~1.46 (2H, m) ; 1.76~1.84 (2H, m) ; 1.90~2.02 (2H, br s) ; 2.04 (6H, s) ; 2.06 (2H, s) ; 2.15~2.27 (2H, br s) ; 3.27 (2H, s) ; 5.60 (1H, s) ; 7.26~7.32 (3H, m) ; 7.36~7.42 (2H, m)。

【0225】

ステップ4：8-(ジメチルアミノ)-3-メチル-8-フェニル-3-アザスピロ [4.5] デカン-2-オン (例No. 162、非極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン (20 mL) および無水N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン (非極性ジアステレオマー) (150 mg、0.55 mmol) のスラリーを、カリウム-tert-ブチレート (74 mg、0.66 mmol) と混ぜ、30 min 室温で攪拌した。続いてヨウ化メチル (94 mg、41 μL、0.66 mmol) を加え、5 h 室温で攪拌した。続いて溶液を真空中で濃縮した。酢酸エチル (50 mL) を加えた後、混合物を水 (3×20 mL) によって洗浄した。続いて有機相を5%ギ酸 (3×20 mL) によって抽出した。まとめられた酸性水相を、5 N 水酸化ナトリウム溶液によって pH 10 に調整し、酢酸エチル (3×20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

例No. 162 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 120 mg (76%)、白い固体

融点: 145~148 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 1.33~1.42 (2H, m); 1.70~1.78 (2H, m); 1.85~2.02 (2H, m); 2.03 (6H, s); 2.12 (2H, s); 2.13~2.25 (2H, m); 2.83 (3H, s); 3.34 (2H, s); 7.24~7.31 (3H, m); 7.35~7.41 (2H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 29.7; 30.2; 33.1; 35.5; 38.0; 44.2; 60.1; 60.5; 126.7; 127.4; 127.7; 173.8。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287.4、Rt = 1.3分。

10

例No. 186

【0226】

ステップ1: 2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチルブチル]-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の粉末化し真空中で乾燥させた水酸化ナトリウム (106 mg、2.64 mmol) の懸濁液を、40 min 室温で撹拌した。その後これに、8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (例No. 152、ステップ3、非極性ジアステレオマー) (180 mg、0.66 mmol) を加え、その後、ジメチルスルホキシド (2 mL) 中 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル 4-メチルベンゼンスルホナート (272 mg、0.73 mmol) の溶液と混ぜ、2 h 室温で撹拌した。その後もう一度、ジメチルスルホキシド (2 mL) 中 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル 4-メチルベンゼンスルホナート (136 mg、0.37 mmol) の溶液を加え、18 h 室温で撹拌した。続いて混合物を、水 (100 mL) と混ぜ、酢酸エチル (4×20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、繰り返しトルエン (3×10 mL) 中に取り込み、その都度再び真空中で濃縮した。

20

粗生成物 (420 mg、>100%) を、事前に精製することなくさらに反応させた。

【0227】

30

ステップ2: 8-ジメチルアミノ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (例No. 186、非極性ジアステレオマー)

メタノール (20 mL) 中 2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチルブチル]-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (非極性ジアステレオマー) (420 mg、最大 0.66 mmol) の粗生成物の溶液を、2 N 塩酸 (7.5 mL) と混ぜ、2 h 室温で撹拌した。反応混合物を 1 M 炭酸カリウム溶液によってアルカリ性にし、メタノールを真空中で除去した。水性残留物をジクロロメタン (3×20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (18 g、20×2.0 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (4:1) を用いて精製した。

40

例No. 186 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 105 mg (44%)、白い固体

融点: 114~119 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 1.25 (6H, s); 1.30~1.41 (2H, m); 1.63~1.68 (2H, m); 1.69~1.79 (2H, m); 1.91~2.03 (2H, m); 2.02 (6H, s); 2.12 (2H, s); 2.13~2.24 (4H, m); 2.28~2.45 (1H, br s); 3.27 (2H, s); 3.37~3.42 (2H, m); 7.25~7.30 (3H, m); 7.35~7.40 (2

50

H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) : 29.6 ; 30.2 ; 32.8 ; 35.8 ; 38.0 ; 38.8 ; 40.1 ; 44.5 ; 58.3 ; 60.1 ; 69.5 ; 126.7 ; 127.4 ; 127.7 ; 136.4 ; 174.0。

LC-MS : m/z : [MH-HNMe₂]⁺ = 314.3 (82%) および [M+H]⁺ = 359.3 (100%)、Rt = 2.3分。

例No. 187

【0228】

ステップ1 : 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル]-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の粉末化し真空中で乾燥させた水酸化ナトリウム (106 mg、2.64 mmol) の懸濁液を、40 min 室温で撹拌した。その後これに、8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (180 mg、0.66 mmol) を加え、ジメチルスルホキシド (2 mL) 中 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル 4-メチルベンゼンスルホナート (272 mg、0.73 mmol) の溶液と混ぜ、室温で 2 h 後、もう一度、ジメチルスルホキシド (2 mL) 中 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル 4-メチルベンゼンスルホナート (136 mg、0.37 mmol) の溶液を加え、18 h 室温で撹拌した。続いて混合物を、水 (100 mL) と混ぜ、酢酸エチル (4 × 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、繰り返しトルエン (3 × 10 mL) 中に取り込み、その都度再び真空中で濃縮した。

20

粗生成物 (450 mg、>100%) を、事前に精製することなくさらに反応させた。

【0229】

ステップ2 : 8-ジメチルアミノ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (例No. 187、極性ジアステレオマー)

メタノール (20 mL) 中 2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル]-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (極性ジアステレオマー) (450 mg、最大 0.66 mmol) の粗生成物の溶液を、2 N 塩酸 (7.5 mL) と混ぜ、2 h 室温で撹拌した。続いて反応混合物を 1 M 炭酸カリウム溶液によってアルカリ性にし、メタノールを真空中で除去した。水性残留物をジクロロメタン (3 × 20 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (18 g、20 × 2.0 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (4:1) を用いて精製した。こうして獲得した生成物バッチ (150 mg) は、汚染物として 3-メチル-1, 3-ブタンジオールを含有しており、もう一度フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20 × 1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (9:1) を用いて精製した。

30

40

例No. 187 (極性ジアステレオ異性体)

収量 : 120 mg (51%)、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.21 (6H, s) ; 1.32~1.40 (2H, m) ; 1.56~1.61 (2H, m) ; 1.67~1.74 (2H, m) ; 1.88~2.00 (2H, m) ; 2.02 (6H, s) ; 2.15~2.29 (2H, m) ; 2.34 (2H, s) ; 3.02 (2H, s) ; 3.31~3.36 (2H, m) ; 7.24~7.30 (3H, m) ; 7.35~7.40 (2H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) : 29.5 ; 30.0 ; 33.0 ; 35.9 ; 38.0 ; 38.6 ; 40.0 ; 43.6 ; 59.2 ; 60.7 ; 69.5 ; 126.7 ; 127.6 ; 127.8 ; 136.2 ; 174.0。

50

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 314.3 (100%) および [M+H]⁺ = 359.4 (55%), R_t = 2.6 分。

例 No. 213

【0230】

ステップ1: 3-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピオン酸メチルエステル

無水テトラヒドロフラン(10 mL)中例 No. 21 (320 mg、1.2 mmol)の溶液へ、メチルアクリレート(2.00 g、2.16 mL、24 mmol)を加え、35°Cにて攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物(365 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(18 g、20×2.0 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)およびアンモニア(水中25%)0.5%を用いて精製した。

10

収量: 274 mg (65%)、無色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃): 1.33~1.41 (2H, m); 1.51 (2H, t, J = 6.8 Hz); 1.65~1.74 (2H, m); 1.87~2.00 (2H, m); 2.10 (8H, s); 2.44 (2H, s); 2.47~2.56 (4H, m); 2.70~2.75 (2H, m); 3.68 (3H, s); 6.85 (1H, d, J = 3.0 Hz); 7.03 (1H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.23 (1H, br d, J = 4.8 Hz)。

【0231】

ステップ2: 1-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-3-エチルペンタン-3-オール(例 No. 213、極性ジアステレオ異性体)

20

無水テトラヒドロフラン(5 mL)中3-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル)プロピオン酸メチルエステル(274 mg、0.78 mmol)の溶液を、アルゴン下で、チタンテトライソプロピレート(45 mg、48 μL、0.16 mmol)と混ぜた。続いて1 h以内に、ジエチルエーテル中エチルマグネシウムブロミド(7.8 mL、2.34 mmol)の0.3 M溶液をゆっくりと滴下し、一晩中室温で攪拌した。蜂蜜色の溶液を、5%硫酸水溶液(5 mL)と混ぜ、激しく攪拌した。2 M炭酸カリウム溶液を加えることでpH 10に調整し、混合物をジクロロメタン(3×30 mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(250 mg)を、フラッシュクロマトグラフィ(10 g、20×1.5 cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)およびアンモニア(水中25%)1%を用いて精製した。

30

例 No. 213 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 85 mg (29%)、オイル

¹H-NMR (CDCl₃): 0.84 (6H, t, J = 7.5 Hz); 1.31~1.58 (10H, m); 1.64~1.74 (2H, m); 1.88~1.98 (2H, m); 2.00~2.09 (2H, m); 2.10 (6H, s); 2.48 (2H, s); 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz); 2.64~2.69 (2H, m); 6.25 (1H, br s); 6.83 (1H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.02 (1H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.21 (1H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz)。

40

¹³C-NMR (CDCl₃): 8.1; 26.9; 30.9; 33.5; 33.9; 37.2; 38.1; 40.9; 52.2; 53.5; 59.6; 65.5; 74.9; 123.2; 124.8; 126.1; 143.1。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 379.4、R_t = 1.9 分。

例 No. 214

【0232】

ステップ1: 8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イルメチル-2-アザスピロ[4.5]デカ-1-オン

50

シュレンクフラスコ内で、高真空中で塩化リチウム（269 mg、6.33 mmol）をヒートガンを使って10 min加熱した。その後、マグネシウム（220 mg、9.05 mmol）を加え、混合物をもう一度ヒートガンを使って高真空中で10 min加熱した。続いて、水素化カルシウムによって蒸留したばかりの無水テトラヒドロフラン（1.5 mL）と、トルエン中25%水素化ジイソブチルアルミニウム溶液の液滴とを加え、5 min室温で攪拌した。その後、物質F（スキーム1、R1=R2=メチル）（400 mg、1.18 mmol）を加え、この懸濁液に、水素化カルシウムによって蒸留したばかりの無水テトラヒドロフラン（2 mL）中2-（ブロモメチル）チオフェン（1.18 g、6.66 mmol）の40 min間4 Å分子篩によって乾燥した溶液をゆっくりと滴下し、その際、溶液が温まって出発物質が溶けるのが観察された。反応混合物を、30 min室温で、続いて3 h 55 °Cにて攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム溶液（6 mL）をゆっくりと加え、16 h室温で攪拌した。2 M水酸化ナトリウム溶液（8 mL）および水（30 mL）を加えた後、酢酸エチル（2×100 mL）およびクロロホルム／メタノール（7：1、50 mL）によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液（30 mL）によって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥し、溶媒を真空中で除去した。残留物（706 mg）をジエチルエーテル（20 mL）中に取り込み、懸濁液を濾過し、濾過残留物をジエチルエーテルによって洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。この残留物を、フラッシュクロマトグラフィ（18 g、20×2 cm）により、酢酸エチル／メタノール（2：0.1→2：0.4）およびアンモニア（水中25%）1%を用いて精製した。

10

20

非極性ジアステレオ異性体

収量：240 mg（45%）、無色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.15（2H, d, J=13.1 Hz）；1.32（2H, t, J=14.1 Hz）；1.74~1.87（4H, m）；2.02~2.12（2H, m）；2.29（6H, s）；2.85（2H, s）；3.21（2H, t, J=7.1 Hz）；6.16（1H, s）；6.75（1H, d, J=2.8 Hz）；6.92（1H, dd, J=5.2および3.4 Hz）；7.12（1H, dd, J=5.2および1.2 Hz）。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z=293.3、Rt=2.2分。

極性ジアステレオ異性体

30

収量：20 mg（3.8%）無色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.46~1.63（4H, m）；1.70~1.85（4H, m）；2.00（2H, t, J=6.9 Hz）；2.31（6H, s）；3.10（2H, s）；3.28（2H, t, J=6.9 Hz）；6.25（1H, s）；6.86（1H, dd, J=3.4 Hz）；6.90（1H, dd, J=5.1 Hz）；7.13（1H, dd, J=5.1 Hz）。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z=293.3、Rt=0.6分。

【0233】

ステップ2：N, N-ジメチル-8-（チオフェン-2-イルメチル）-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン（非極性ジアステレオマー）

40

シュレンクフラスコ内で、アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン（5 mL）中水素化リチウムアルミニウム（150 mg、3.95 mmol）の懸濁液へ、0 °Cにて、無水テトラヒドロフラン（6 mL）中に溶けた8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イルメチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン（非極性ジアステレオ異性体）（230 mg、0.79 mmol）をゆっくりと加えた。続いて氷浴を取り除き、16 h 50 °Cにて攪拌した。その後、0 °Cにて、水（150 μL）、15%水酸化ナトリウム溶液（150 μL）、テトラヒドロフラン（10 mL）、および水（450 μL）を徐々に加え、懸濁液を1 h室温で攪拌した。懸濁液を硫酸ナトリウムによって濾過し、残留物をジクロロメタン（2×30 mL）によって洗浄し、濾過液を真空中で乾燥のために濃縮した。

収量：207 mg、（95%）、黄色のオイル

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20~1.28 (2H, m) ; 1.33~1.45 (4H, m) ; 1.60~1.71 (4H, m) ; 2.28 (6H, s) ; 2.65 (2H, s) ; 2.87~2.93 (4H, m) ; 6.76 (1H, dd, $J=3.4$ および 1.1 Hz) ; 6.92 (1H, dd, $J=5.2$ および 3.4 Hz) ; 7.12 (1H, dd, $J=5.2$ および 1.2 Hz)。

LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=279.3$ 、 $R_t=0.2$ 分。

【0234】

ステップ3 : 1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イルメチル-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル)-ブタン-1-オン (例No. 214、非極性ジアステレオマー)

10 mL シュレンクフラスコ内で、アルゴン下で、無水ジクロロメタン (5 mL) 中 N, N-ジメチル-8-(チオフェン-2-イルメチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン (非極性ジアステレオマー) (199 mg, 0.72 mmol) の溶液へ、室温で、最初にトリエチルアミン (116 mg, 160 μL , 1.14 mmol) を加え、その後、酪酸クロリド (99 mg, 96 μL , 0.93 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を、16 h 室温で攪拌し、続いて飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) と混ぜた。ジクロロメタン (10 mL) を加えた後、相を分離し、水相をジクロロメタン (2 $\times$ 25 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 mL)、0.2 M 水酸化ナトリウム溶液 (10 mL)、および飽和塩化ナトリウム溶液 (10 mL) によって徐々に洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥し、溶媒を真空中で

除去した。粗生成物 (264 mg) を、最初にフラッシュクロマトグラフィ (Puriflash PF-15S IHP, 8 g) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5 $\rightarrow$ 80 : 20) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製し、その後、改めてフラッシュクロマトグラフィ (7 g, 20 $\times$ 1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95 : 5 $\rightarrow$ 80 : 20) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

例No. 217 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 161 mg (65%)、黄色の固体

融点 : 86 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz) ; 1.21~1.47 (4H, m) ; 1.56 (1H, t, $J=7.3$ Hz) ; 1.60~1.77 (7H, m) ; 2.18 (2H, t, $J=7.5$ Hz) ; 2.27 および 2.28 (6H, s) ; 2.88 および 2.90 (2H, 2s) ; 3.16 (1H, s) ; 3.24 (1H, s) ; 3.38~3.46 (2H, m) ; 6.80~6.73 (1H, m) ; 6.91~6.94 (1H, m) ; 7.13 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

幾つかのシグナルは、二重のシグナルセットと見なすことができる (回転異性体)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 13.99 ; 14.01 ; 18.3 ; 18.4 ; 28.5 ; 29.0 ; 29.8 ; 30.1 ; 31.1 ; 31.3 ; 32.7 ; 34.9 ; 36.3 ; 36.7 ; 37.1 ; 37.1 ; 40.1 ; 42.0 ; 44.2 ; 45.3 ; 57.36 ; 57.38 ; 59.4 ; 123.9 ; 124.0 ; 126.3 ; 126.5 ; 126.45 ; 126.60 ; 126.7 ; 141.0 ; 141.2 ; 171.7 ; 171.8。

LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=349.3$ 、 $R_t=2.8$ 分。

例No. 234

【0235】

ステップ1 : シクロペンター-1-エン-マグネシウムブロミド

セキア化した機器内で、マグネシウム (1.70 g, 70 mmol) およびヨード結晶を、ヨードガスが発生するように加熱した。混合物を室温に冷却し、続いて無水テトラヒドロフラン (17 mL) およびさらなるヨード結晶と混ぜた。続いて無水テトラヒドロフラン (23 mL) 中 1-プロモシクロペンテン (10.3 g, 70 mmol) の溶液を、反応混合物が沸騰し始めるように滴下した。混合物を、さらに 1 h 還流下で攪拌し、続い

て室温に冷却した。こうして得られた溶液を次のステップで用いた。

【0236】

ステップ2：(8-シクロペンタ-1-エニル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン

ステップ1の溶液(最大70mmol)へ、無水テトラヒドロフラン(40mL)中8-(ジメチルアミノ)-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(6.05g、28.7mmol)の溶液を滴下した。混合物を、一晩中室温で、続いて2h60℃にて攪拌し、その後、氷冷下で、飽和塩化アンモニウム溶液(50mL)および水(50mL)と混ぜた。混合物のpH値を4N水酸化ナトリウム溶液によって9にした。相を分離し、水相を酢酸エチル(3×50mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ(400g、20×7.5cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5)およびアンモニア(水中25%)1%を用いて精製した。

収量：2.54g(35%)、黄色のオイル

¹H-NMR(CDC13)：1.50~1.60(2H, m)；1.70~1.94(8H, m)；2.20(6H, s)；2.24~2.30(2H, m)；2.31~2.39(2H, m)；3.88~3.96(4H, m)；5.53(1H, m)。

¹³C-NMR(CDC13)：23.6；29.0；31.4；32.2；33.1；38.5；58.4；64.1；109.0；128.2；143.8。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z=252.3、Rt=1.9分。

【0237】

ステップ3：(8-シクロペンチル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン

無水メタノール(220mL)中(8-シクロペンタ-1-エニル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン(2.53g、10mmol)の溶液を、活性酸化アルミニウム上5%ロジウム(2.05g、1mmol)と混ぜた。懸濁液を、18h、50℃、水素圧力4barで攪拌し、続いて、予めメタノールで洗浄したセライトによって濾過した。濾過液を真空中で濃縮した。

収量：2.51g(100%)、黄色のオイル

¹H-NMR(CDC13)：1.20~1.34(2H, m)；1.38~1.64(10H, m)；1.68~1.78(2H, m)；1.82~1.94(2H, m)；2.07(1H, m)；2.27(6H, s)；3.91~3.94(4H, m)。

¹³C-NMR(CDC13)：25.0；28.0；28.5；30.0；37.8；43.8；57.5；64.1；109.6。

【0238】

ステップ4：4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノン

1M硫酸水溶液(150mL)中(8-シクロペンチル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン(5.21g、20.5mmol)の溶液を、48h室温で攪拌した。混合物をジクロロメタン(2×70mL)によって洗浄した。水相を、4N水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、ジクロロメタン(4×50mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：3.52g(82%)、黄色のオイル

¹H-NMR(CDC13)：1.18~1.34(2H, m)；1.40~1.80(8H, m)；1.96~2.08(2H, m)；2.10~2.22(3H, m)；2.34(6H, s)；2.51~2.63(2H, m)。

¹³C-NMR(CDC13)：24.9；28.6；30.1；36.6；37.2；38.0；43.4；57.5。

カルボニル炭素は、gHMBCスペクトルにより212ppmで検出された。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z=210.3、Rt=0.8分。

【0239】

ステップ5：（4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキシリデン）-酢酸エチルエステル

無水N，N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中ホスホ酢酸トリエチルエステル（6.74 g、5.98 mmol、30.1 mmol）の溶液を、カリウム-tert-ブタノラート（2.99 g、26.7 mmol）と混ぜ、1 h 50 °Cにて攪拌した。溶液を室温に冷却し、続いて無水N，N-ジメチルホルムアミド（50 mL）中4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノン（3.96 g、18.9 mmol）の溶液と混ぜた。反応混合物を、20 h室温で攪拌し、続いて冷水（75 g）中に注いだ。懸濁液をジエチルエーテル（4×40 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、最初は繰り返しトルエンと混ぜ、その都度再び真空中で濃縮し、その後、この手順をシクロヘキサンの繰り返しで繰り返した。この残留物（5.49 g）を酢酸エチル（30 mL）中に取り込み、溶液を10%ギ酸水溶液（5×30 mL）によって抽出した。まとめられた酸性水相を、4 N水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、ジクロロメタン（5×30 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：4.36 g（77%）、無色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.14~1.70（13 H，m）；1.78~2.40（5 H，m）；2.32（6 H，s）；2.57（1 H，br t，J=13.9 Hz）；3.55（1 H，br d，J=12.6 Hz）；4.13（2 H，q，J=7.0 Hz）；5.58（1 H，s）。

【0240】

ステップ6：（4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチルシクロヘキシル）-酢酸エチルエステル

無水テトラヒドロフラン（37 mL）中（4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキシリデン）-酢酸エチルエステル（4.35 g、15.6 mmol）およびテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物（5.36 g、17 mmol）の混合物を、ニトロメタン（1.22 mL、1.07 mL、20 mmol）と混ぜた。溶液を、7.5 h 70 °Cにて、続いて18 h 45 °Cにて攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物（9.9 g）を、フラッシュクロマトグラフィ（400 g、20×7.5 cm）により、シクロヘキサン/酢酸エチル（1：4）を用いて精製した。

収量：3.04 g（57%）、黄色っぽいオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.26（0.3 H，t，J=7.0 Hz）；1.27（2.7 H，t，J=7.1 Hz）；1.30~1.75（16 H，m）；2.06（1 H，m）；2.24（6 H，s）；2.46（0.2 H，s）；2.59（1.8 H，s）；4.15（2 H，q，J=7.1 Hz）；4.58（1.8 H，s）；4.81（0.2 H，s）

¹³C-NMR（CDCl₃）：14.2；25.05；24.14；25.4；28.1；28.45；28.50；35.0；36.8；37.7；43.6；44.0；44.1；57.4；60.1；60.2；84.3；171.3。

ジアステレオ異性体混合物である。

【0241】

ステップ7：8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

メタノール（50 mL）中（4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチルシクロヘキシル）-酢酸エチルエステル（3.04 g）の溶液を、ラネーニッケルの50%水性懸濁液（1.15 mL）と混ぜた。懸濁液を、5 h、60 °C、水素圧力5 barで攪拌した。懸濁液をセライトによって濾過し、濾過残留物をメタノール（2×10 mL）によって洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。

収量：2.36 g（100%）、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.16~1.80 (16H, m) ; 2.05 (1H, m) ; 2.12 (0.3H, s) ; 2.20 (1.7H, s) ; 2.26 (6H, s) ; 3.09 (1.7H, s) ; 3.18 (0.3H, s) ; 6.04 (1H, br s)。

約7:1の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0242】

ステップ8: 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル

無水アセトニトリル (60 mL) 中8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (2.36 g、8.92 mmol) の溶液を、無水アセトニトリル (20 mL) 中ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.14 g、9.83 mmol) の溶液および4-ジメチルアミノピリジン (69 mg、0.87 mmol) と混ぜ、続いて一晩中50℃にて攪拌した。反応 ($^1\text{H-NMR}$) が完全ではなかったので、さらなるジ-tert-ブチルカルボナート (2.14 g、9.83 mmol) を加え、さらに18h 50℃にて攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン (100 mL) 中に取り込んだ。溶液を、水 (3×80 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (2×50 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (3.54 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (200 g、20×5.7 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (98:2~95:5) を用いて精製した。

収量:

非極性ジアステレオ異性体

収量: 1.74 g (53%)、黄色っぽい固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.16~1.36 (6H, m) ; 1.38~1.63 (6H, m) ; 1.51 (9H, s) ; 1.64~1.80 (4H, m) ; 2.05 (1H, m) ; 2.26 (6H, s) ; 2.40 (2H, s) ; 3.44 (2H, s)。

極性ジアステレオ異性体

収量: 408 mg (12%)、黄色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10~1.85 (25H, m) ; 2.06 (1H, m) ; 2.25 (6H, s) ; 2.32 (2H, s) ; 3.54 (2H, s)。

【0243】

ステップ9: 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (非極性ジアステレオ異性体)

無水ジクロロメタン (75 mL) 中8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル-非極性ジアステレオ異性体 (1.74 g、4.77 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (10 mL) と混ぜ、一晩中室温で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン (150 mL) 中に取り込み、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3×50 mL) によって洗浄した。水相をジクロロメタン・イソプロパノール混合物 (4:1、3×50 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量: 1.08 g (86%)、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.16~1.82 (16H, m) ; 2.06 (1H, m) ; 2.21 (2H, s) ; 2.26 (6H, s) ; 3.10 (2H, s) ; 5.86 (1H, br s)。

【0244】

ステップ10: 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (極性ジアステレオ異性体)

無水ジクロロメタン (35 mL) 中8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル-極性ジアステレオ異性体 (446 mg、最大1.22 mmol、汚染されている) の

溶液を、トリフルオロ酢酸（3.38 mL）と混ぜ、4 h 室温で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン（40 mL）中に取り込み、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（3×30 mL）によって洗浄した。水相をジクロロメタン・イソプロパノール混合物（4：1、3×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物（326 mg）を、フラッシュクロマトグラフィ（38 g、20×2.5 cm）により、ジクロロメタン／メタノール（95：5）およびアンモニア（水中25%）1%を用いて精製した。

収量：176 mg（54%）、白い固体

¹H-NMR（CDCl₃）：1.16～1.32（4H, m）；1.36～1.62（8H, m）；1.63～1.82（4H, m）；2.06（1H, m）；2.14（2H, s）；2.26（6H, s）；3.20（2H, s）；5.81（1H, br s）。

【0245】

ステップ11：8-シクロペンチル-3-（2-シクロプロピルエチル）-8-（ジメチルアミノ）-3-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン（例No. 234、非極性ジアステレオ異性体）

無水ジメチルスルホキシド（5 mL）中水酸化ナトリウム（96 mg、2.39 mmol）の懸濁液を、40 min 室温で攪拌し、その後、8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（非極性ジアステレオ異性体）（158 mg、0.6 mmol）と混ぜ、続いて無水ジメチルスルホキシド（2 mL）中2-シクロプロピルエチル4-メチルベンゼンスルホナート（144 mg、0.6 mmol）の溶液と混ぜ、4 h 室温で攪拌した。反応混合物を、改めて無水ジメチルスルホキシド（2 mL）中2-シクロプロピルエチル4-メチルベンゼンスルホナート（72 mg、0.3 mmol）の溶液と混ぜ、さらに18 h 室温で攪拌した。混合物を、水（150 mL）と混ぜ、酢酸エチル（3×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物（300 mg）を、フラッシュクロマトグラフィ（18 g、20×2.0 cm）により、ジクロロメタン／メタノール（98：2）を用いて精製した。これにより純粋な目標化合物60 mgを得た。フラッシュクロマトグラフィによって得られた汚染された生成物（90 mg）を、酢酸エチル（10 mL）中に取り込み、溶液を10%ギ酸水溶液（4×20 mL）によって抽出した。まとめられた酸性水相を、4 N 水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、ジクロロメタン（4×20 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

例No. 234（非極性ジアステレオ異性体）

収量：131 mg（66%）、黄色っぽいオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：0.00～0.05（2H, m）；0.38～0.45（2H, m）；0.61（1H, m）；1.10～1.80（18H, m）；2.03（1H, m）；2.24（6H, s）、2.25（2H, s）；3.08（2H, s）；3.29（2H, t, J = 7.2 Hz）。

¹³C-NMR（CDCl₃）：4.2；8.5；25.1；25.4；25.8；26.0；26.9；28.5；31.6；32.3；32.4；36.3；37.8；42.4；42.5；44.2；57.7；61.1；173.7。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z = 333.4、Rt = 2.6分。

例No. 272

【0246】

ステップ1：3-（8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）プロピオン酸メチルエステル

無水テトラヒドロフラン（20 mL）中N, N-ジメチル-8-フェニル-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-8-アミン（600 mg、2.32 mmol）の溶液へ、メチルアクリレート（4.18 g、4.20 mL、46 mmol）を加え、18 h 50℃にて攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物（767 mg）を、フラッシュクロマトグ

10

20

30

40

50

ラフィ（38 g、20×2.5 cm）により、ジクロロメタン／メタノール（95：5）およびアンモニア（水中25%）0.5%を用いて精製した。

【0247】

ステップ2：4-（8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカー-2-イル）-2-メチルブタン-2-オール（例No. 272）

無水テトラヒドロフラン（5 mL）中3-（8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカー-2-イル）プロピオン酸メチルエステル（150 mg、0.44 mmol）の溶液を、アルゴン下で、トルエン／テトラヒドロフラン（3：1）中メチルマグネシウムブロミド（1.26 mL、1.76 mmol）の1.4 M溶液と混ぜ、一晩中室温で撹拌した。溶液を、5%硫酸水溶液（5 mL）と混ぜ、激しく撹拌した。2 M炭酸カリウム溶液を加えることでpH 10に調整し、混合物をジクロロメタン（3×30 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物（130 mg）を酢酸エチル（30 mL）中に取り込み、続いて溶液を5%ギ酸水溶液（3×20 mL）によって抽出した。まとめられた酸性水相を、5 M水酸化ナトリウム溶液によってpH 10に調整し、酢酸エチル（3×30 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

10

【0248】

例272の分析データ：

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.22（6H, s）；1.23～1.30（2H, m）；1.44（2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$ ）；1.56～1.60（2H, m）；1.60～1.70（2H, m）；1.80～1.97（2H, m）；2.01（6H, s）；2.10～2.26（2H, m）；2.52（2H, s）；2.57（2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$ ）；2.70～2.75（2H, m）；6.10～6.80（1H, br s）；7.22～7.30（3H, m）；7.32～7.39（2H, m）。

20

$^{13}\text{C-NMR}$ （ CDCl_3 ）：29.6；31.0；34.2；37.7；38.0；38.3；41.2；52.8；53.4；60.5；65.4；71.0；126.4；127.6；127.61。

LC-MS（方法1）： m/z ：[M+H] $^+$ = 345.4、 R_t = 0.4分。

例No. 275

30

【0249】

3-（2-シクロプロピルエチル）-8-メチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン（例No. 275、非極性ジアステレオ異性体）

無水アセトニトリル（10 mL）中3-（2-シクロプロピルエチル）-8-（ジメチルアミノ）-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン（例No. 184、非極性の系列、350 mg、1.03 mmol）の溶液を、N-ヨードスクシンイミド（348 mg、1.55 mmol）と混ぜ、5 h室温で撹拌した。続いて反応溶液を、4 M水酸化ナトリウム溶液（3 mL）と混ぜ、20 min室温で撹拌した。相を分離し、水相をジクロロメタン（2×10 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を真空中で濃縮した。残留物（550 mg）をメタノール（5 mL）中に取り込み、溶液を、2 M塩酸（2 mL）と混ぜ、1 h室温で撹拌した。続いて溶液を、水（10 mL）によって希釈し、ジエチルエーテル（3×10 mL）によって洗浄した。水溶液を、2 M水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性（pH約10）にし、ジクロロメタン（3×20 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物（240 mg）を、PharmPrep 60CC（12 g、18×1.5 cm）でのフラッシュクロマトグラフィにより、ジクロロメタン／メタノール（50：1）+アンモニア（水中25%）0.5%を用いて精製し、続いて改めてPharmPrep 60CC（4 g、14×1.0 cm）でのフラッシュクロマトグラフィにより、メタノールを用いて精製した。

40

例No. 275（非極性ジアステレオ異性体）

50

収量：155 mg (46%)、無色の樹脂

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.04~0.08 (2H, m) ; 0.42~0.49 (2H, m) ; 0.59~0.70 (1H, m) ; 1.42 (2H, dd, $J=14.4$ および 7.0 Hz) ; 1.45~1.53 (2H, m) ; 1.73~1.99 (7H, m) ; 2.00 (3H, s) ; 2.24 (2H, s) ; 3.22 (2H, s) ; 3.32~3.37 (2H, m) ; 7.18~7.28 (1H, m) ; 7.32~7.39 (4H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 4.3 ; 8.6 ; 28.6 ; 31.9 ; 32.4 ; 32.5 ; 35.8 ; 38.0 ; 42.6 ; 56.9 ; 59.7 ; 125.9 ; 126.5 ; 128.4 ; 173.5。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.3$ 、 $R_t = 2.6$ 分。

例 No. 337

【0250】

ステップ1 : 8-ジメチルアミノ-8-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中 2-アザスピロ[4.5]デカン-3, 8-ジオン (500 mg, 3 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン中 2 M ジメチルアミン溶液 (1.8 mL, 3.6 mmol)、1, 2, 3-トリアゾール (228 mg, 191 μL , 3.3 mmol)、および 4 Å 分子篩 (1.00 g) と混ぜ、18 h 室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。

収量：704 mg (89%)、白い固体

【0251】

ステップ2 : 8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

テトラヒドロフラン中 5-クロロ-2-チエニルマグネシウムブロミド (45 mL, 22.5 mmol) の 0.5 M 懸濁液へ、室温で、無水テトラヒドロフラン (60 mL) 中 8-ジメチルアミノ-8-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (2.10 g, 最大 8 mmol) の懸濁液を滴下し、その後、6 h 50 °C にて、および 18 h 室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) を加えた後、相を分離し、水相を酢酸エチル (3×30 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

収量：1.95 g (>100%)、茶色の固体

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3) は、ジアステレオ異性体混合物のすべての必要なシグナルを示す。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.2$ 、 $R_t = 2.3$ 分。

【0252】

ステップ3 : 8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル (極性および非極性のジアステレオ異性体)

無水テトラヒドロフラン (30 mL) および無水アセトニトリル (50 mL) 中 8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (1.70 g, 最大 8 mmol) の溶液を、ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.92 g, 8.8 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (100 mg, 0.8 mmol) と混ぜ、18 h 室温で攪拌した。4 h 後および 1 d 後にそれぞれジ-tert-ブチルジカルボナート (1.92 g, 8.8 mmol) およびジメチルアミノピリジン (100 mg, 0.8 mmol) を加え、続いて 4 d 室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン (100 mL) 中に取り込み、溶液を、水 (3×50 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (1.70 g) を、

フラッシュクロマトグラフィ（100 g、20×4.0 cm）により、酢酸エチル／メタノール（30：1）を用いて精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量：224 mg（7%）、茶色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.42～1.50（3H, m）；1.52（9H, s）；1.75～1.83（2H, m）；1.90～2.03（3H, m）；2.12（6H, s）；2.32（2H, s）；3.56（2H, s）；6.60（1H, d, J=3.8 Hz）；6.85（1H, d, J=3.8 Hz）。

極性ジアステレオ異性体

収量：260 mg（8%）、茶色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.44～1.50（3H, m）；1.50（9H, s）；1.70～1.78（2H, m）；1.88～2.03（3H, m）；2.11（6H, s）；2.43（2H, s）；3.44（2H, s）；6.61（1H, d, J=3.8 Hz）；6.85（1H, d, J=3.8 Hz）。

【0253】

ステップ4：8-（5-クロロチオフエン-2-イル）-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン

無水ジクロロメタン（20 mL）中8-（5-クロロチオフエン-2-イル）-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル（非極性ジアステレオ異性体）（224 mg、0.54 mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸（2 mL）と混ぜ、3 h室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン（20 mL）と混ぜ、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（3×20 mL）によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

非極性ジアステレオ異性体

収量：126 mg（74%）、茶色の固体

融点：170～175℃

¹H-NMR（CDCl₃）：1.46～1.55（2H, m）；1.76～1.85（2H, m）；1.90～2.01（4H, m）；2.11（6H, s）；2.14（2H, s）；3.22（2H, s）；5.55（1H, br s）；6.61（1H, d, J=3.8 Hz）；6.85（1H, d, J=3.8 Hz）。

【0254】

無水ジクロロメタン（20 mL）中8-（5-クロロチオフエン-2-イル）-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル（極性ジアステレオ異性体）（155 mg、0.37 mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸（2 mL）と混ぜ、2 h室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、ジクロロメタン（20 mL）と混ぜ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（3×20 mL）によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

極性ジアステレオ異性体

収量：66 mg（56%）、茶色の固体

¹H-NMR（CDCl₃）：1.46～1.54（2H, m）；1.75～1.83（2H, m）；1.89～2.03（4H, m）；2.12（6H, s）；2.25（2H, s）；3.10（2H, s）；5.48（1H, br s）；6.61（1H, d, J=3.8 Hz）；6.85（1H, d, J=3.8 Hz）。

【0255】

ステップ5：8-（5-クロロチオフエン-2-イル）-8-（ジメチルアミノ）-3-（3-メトキシ-3-メチルブチル）-3-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン（例No. 460、非極性ジアステレオ異性体）

無水ジメチルスルホキシド（10 mL）中の粉末化し真空中で乾燥させた水酸化ナトリ

ウム（96 mg、2.4 mmol）の懸濁液を、40 min 室温で攪拌し、その後、8-（5-クロロチオフェン-2-イル）-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（非極性の系列、126 mg、0.41 mmol）および3-メトキシ-3-メチルブター-1-イルートシラート（136 mg、0.5 mmol）と混ぜた。その後、反応混合物を1 d 室温で攪拌した。水（50 mL）を加えた後、反応混合物を酢酸エチル（3×30 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、繰り返しトルエンと混ぜ、その都度真空中で濃縮した。粗生成物（152 mg）を、フラッシュクロマトグラフィ（10 g、20×1.5 cm）により、ジクロロメタン／メタノール（95：5）およびアンモニア（水中25%）0.5%を用いて精製した。

10

例No. 337（非極性ジアステレオ異性体）

収量：98 mg（58%）、黄色の固体

融点：86～90℃

¹H-NMR（CDCl₃）：1.18（6H, s）；1.41～1.49（2H, m）；1.62～1.69（2H, m）；1.70～1.79（2H, m）；1.91～2.00（4H, m）；2.10（6H, s）；2.18（2H, s）；3.19（3H, s）；3.20（2H, s）；3.28～3.34（2H, m）；6.60（1H, d, J = 3.8 Hz）；6.84（1H, d, J = 3.8 Hz）。

¹³C-NMR（CDCl₃）：24.9；32.4；32.6；35.5；36.8；38.0；38.2；44.3；49.2；58.0；59.6；73.5；124.2；124.5；127.8；173.2。

20

LC-MS：m/z：[M+H]⁺ = 414.3、Rt = 2.8分。

例No. 364

【0256】

ステップ1：（8-ブチル-2-アザスピロ〔4.5〕デカ-8-イル）-ジメチルアミン

ベークアウト処理した機器内で、無水テトラヒドロフラン（50 mL）中水素化リチウムアルミニウム（3.01 g、79.2 mmol）のスラリーを、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン（50 mL）中例No. 19（5.00 g、19.8 mmol）の溶液と混ぜ、18 h 50℃にて、続いて72 h 室温で攪拌した。反応混合物へ氷冷下で、水（3 mL）、15%水酸化ナトリウム溶液（3 mL）、改めて水（9 mL）を滴下し、2 h 室温で攪拌した。続いて懸濁液を海砂によって濾過し、残留物をテトラヒドロフランによって洗浄し、濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を複数回ジクロロメタン中に取り込み（3×25 mL）、溶液をその都度再び真空中で再び濃縮した。

30

収量：4.71 g（100%）、黄色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：0.87（3H, t, J = 7.1 Hz）；1.14～1.33（10H, m）；1.44～1.57（8H, m）；2.13（6H, s）；2.80（2H, t, J = 7.1 Hz）；3.65（1H, br s）。

【0257】

40

ステップ2：1-（8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-イル）-2-シクロプロピルエタノン（例No. 364、極性ジアステレオ異性体）

無水テトラヒドロフラン（10 mL）中シクロプロピル酢酸（137 mg、1.4 mmol）の溶液を、N, N'-カルボニルジイミダゾール（122 mg、0.8 mmol）と混ぜ、2 h 還流下で攪拌した。その後、無水テトラヒドロフラン（10 mL）中（8-ブチル-2-アザスピロ〔4.5〕デカ-8-イル）-ジメチルアミン（238 mg、1.0 mmol）の溶液を加え、さらに2 h 還流下で攪拌した。続いて反応溶液を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル（40 mL）中に取り込んだ。得られた溶液を、1 M炭酸カリウム溶液（2×20 mL）、水（3×20 mL）、および飽和塩化ナトリウム溶液（2

50

0 mL) によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (210 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20×1.5 cm) により、酢酸エチル/メタノール (9:1) を用いて精製した。

例 No. 364 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 93 mg (33%)、黄色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃): 0.13~0.17 (2H, m); 0.52~0.57 (2H, m); 0.91 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.04~1.13 (1H, m); 1.16~1.46 (10H, m); 1.50~1.67 (4H, m, 水シグナルの重畳); 1.72 (0.8H, t, J=7.2 Hz); 1.78 (1.2H, t, J=7.1 Hz); 2.19 (2H, m); 2.21 (3H, s); 2.22 (3H, s); 3.18 (1H, s); 3.30 (1H, s); 3.43 (0.8H, t, J=7.1 Hz); 3.52 (1.2H, t, J=7.2 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 4.42; 4.44; 6.9; 7.0; 14.17; 14.20; 23.76; 23.81; 26.2, 26.6, 28.1; 28.9; 30.2; 30.5, 30.6; 30.8; 33.8; 36.3; 37.3; 37.4; 39.5; 39.9; 40.3; 42.2; 44.2; 45.3; 56.4; 56.5; 58.8; 171.40; 171.44。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺=321.4 (100%)、Rt=2.8分。

例 No. 408

【0258】

ステップ1: ジメチルー(8-フェニルー2-アザスピロ[4.5]デカー8-イル)アミン

無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (114 mg、3 mmol) のスラリーへ、アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中例 431 (8-ジメチルアミノ-8-フェニルー2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン) (非極性ジアステレオ異性体 327 mg、1.2 mmol) の溶液を滴下し、続いて18 h 室温で攪拌した。反応が完全ではなかったため、混合物を、50℃に温め、さらに3 h 攪拌した。水 (200 μL)、1 M 水酸化ナトリウム溶液 (500 μL)、および水 (500 μL) を加えた後、1 h 攪拌し、懸濁液を海砂によって濾過した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量: 310 mg (100%)、無色のオイル

¹H-NMR (CDCl₃): 1.23~1.32 (2H, m); 1.54~1.62 (2H, m); 1.65 (2H, t, J=7.1 Hz); 1.85~1.96 (2H, m); 2.04 (6H, s); 2.05~2.11 (1H, m); 2.23~2.35 (2H, m); 2.53 (2H, s); 2.95 (2H, t, J=7.1 Hz); 7.26~7.32 (3H, m); 7.34~7.40 (2H, m)。

【0259】

ステップ2: 2-シクロプロピルー1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニルー3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン (例 No. 408、非極性ジアステレオ異性体)

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中シクロプロピル酢酸 (100 mg、96 μL、1 mmol) の溶液を、N, N'-カルボニルジイミダゾール (130 mg、0.8 mmol) と混ぜ、2 h 還流下で攪拌した。無水テトラヒドロフラン (5 mL) 中ジメチルー(8-フェニルー2-アザスピロ[4.5]デカー8-イル)アミン (155 mg、0.6 mmol) を加えた後、溶液をさらに2 h 還流下で攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル (30 mL) 中に取り込み、溶液を、2 M 炭酸カリウム溶液 (3×30 mL)、水 (3×30 mL)、および飽和の塩化ナトリウム溶液 (30 mL) によって洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。粗生成物 (210 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (10 g、20×1.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモ

10

20

30

40

50

ニア（水中 25%）0.5%を用いて精製した。

例 No. 408（非極性ジアステレオ異性体）

収量：65mg（32%）、無色のオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：0.06～0.16（2H, m）；0.47～0.57（2H, m）；0.97～1.12（1H, m）；1.24～1.40（3H, m）；1.60～1.70（3H, m）；1.80（1H, t, J=7.2Hz）；1.88（1H, t, J=7.1Hz）；2.04（6H, s）；2.07～2.22（4H, m）；3.06および3.18（2H, 2s）；3.46（1H, t, J=7.1Hz）；3.54（1H, t, J=7.2Hz）；7.26～7.32（3H, m）；7.33～7.41（2H, m）。

¹³C-NMR（CDCl₃）：4.36；4.42；30.4；30.5；31.1；34.2；38.1；39.4；39.8；40.3；42.3；44.2；45.3；58.0；60.6；126.7；127.4；127.5；127.7；171.4。
LC-MS：m/z：[M+H]⁺=341.3、Rt=2.8分。

例 No. 417

【0260】

ステップ1：[4-ジメチルアミノ-4-（5-フルオロチオフエン-2-イル）-シクロヘキシリデン]-酢酸エチルエステル

無水N, N-ジメチルホルムアミド（15mL）中ホスホノ酢酸トリエチルエステル（2.73g、2.42mmol、12.2mmol）の溶液を、カリウム-tert-ブタノラート（1.21g、10.8mmol）と混ぜ、1h50℃にて攪拌した。溶液を室温に冷却し、続いて無水N, N-ジメチルホルムアミド（20mL）中4-（ジメチルアミノ）-4-（5-フルオロチオフエン-2-イル）シクロヘキサノン（1.85g、7.66mmol）の溶液と混ぜた。反応混合物を、20h室温で攪拌し、続いて冷水（30g）中に注いだ。懸濁液をジエチルエーテル（4×20mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、繰り返しトルエンと、続いて繰り返しシクロヘキサンと混ぜ、その都度再び真空中で濃縮した。残留物（2.42g）を酢酸エチル（30mL）中に取り込み、溶液を10%ギ酸水溶液（5×30mL）によって抽出した。まとめられた酸性水相を、4N水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、ジクロロメタン（5×30mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：2.0g（84%）、黄色っぽいオイル

¹H-NMR（CDCl₃）：1.27（3H, t, J=7.1Hz）；1.90～2.08（2H, m）；2.09～2.28（4H, m）；2.17（6H, s）；2.82～2.96（1H, m）；3.00～3.15（1H, m）；4.14（2H, q, J=7.1Hz）；5.62（1H, s）；6.38（1H, dd, J=3.9および1.6Hz）；6.47（1H, t, J=3.5Hz）。

【0261】

ステップ2：[4-ジメチルアミノ-4-（5-フルオロチオフエン-2-イル）-1-ニトロメチルシクロヘキシル]-酢酸エチルエステル

テトラヒドロフラン（30mL）中[4-ジメチルアミノ-4-（5-フルオロチオフエン-2-イル）-シクロヘキシリデン]-酢酸エチルエステル（500mg、1.6mmol）の溶液を、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物（555mg、1.8mmol）およびニトロメタン（5.40g、4.79mL、88mmol）と混ぜ、3h70℃にて、その後、18h45℃にて攪拌した。続いて反応溶液を真空中で濃縮し、残留物（1.31g）を、球状シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（Puriflash PF-50S IHP、50μm、100g、20×4.0cm）により、シクロヘキサン/酢酸エチル（2：1→1：1）を用いて精製した。目標化合物はジアステレオ異性体混合物（約1：1）として生じる。

収量：415mg（70%）、淡黄色の粘性の強いオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 および 1.26 (3H, 2t, $J=7.1\text{ Hz}$) ; 1.46~1.53 (2H, m) ; 1.77~1.86 (2H, m) ; 1.93~2.01 (4H, m) ; 2.10 (6H, s) ; 2.48 (1H, s) ; 2.60 (1H, s) ; 4.12 および 4.16 (2H, 2q, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 4.64 (1H, s) ; 4.76 (1H, s) ; 6.38~6.43 (2H, m)。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.32$ (55%) および $[\text{MH}-\text{NHMe}_2]^+ = 328.2$ (100%)、 $R_t = 2.7$ および 2.9 分。

【0262】

ステップ3 : 8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン

鉄粉 (307 mg、5.5 mmol)、塩化アンモニウム (1.42 g、28 mmol)、および水 (1.1 mL) から成る混合物へ、エタノール (10 mL) 中 [4-ジメチルアミノ-4-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-1-ニトロメチルシクロヘキシル]-酢酸エチルエステル (415 mg、1.1 mmol) の溶液を加え、続いて 4 h 80 °C にて攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をエタノールによって洗浄した。エタノール溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、エタノールを真空中で除去した。水性懸濁液をジクロロメタン (3×20 mL) によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) によって洗浄し、相分離濾紙によって濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。粗生成物 (306 mg) は完全に環化された。

【0263】

ステップ4 : 8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン

無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中ステップ3 (900 mg、3.0 mmol) の溶液を、カリウム-tert-ブチレート (419 mg、3.7 mmol) と混ぜ、18 h 一晚中室温で攪拌した。続いて反応溶液を、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) と混ぜ、真空中で濃縮し、残留物を水 (50 mL) と混ぜた。水溶液をジクロロメタン (4×30 mL) によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液 (30 mL) によって洗浄し、相分離濾紙によって濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。

収量 : 662 mg (66%)、淡黄色で粘性の強いフォーム

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47~1.54 (2H, m) ; 1.75~1.83 (2H, m) ; 1.90~2.00 (4H, m) ; 2.116 (3H, s) ; 2.119 (3H, s) ; 2.14 (1H, s) ; 2.25 (1H, s) ; 3.10 (1H, s) ; 3.22 (1H, s) ; 5.55 (1H, br s) ; 6.38~6.40 (1H, m) ; 6.42~6.44 (1H, m)。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297.3$ (60%) および $[\text{MH}-\text{NHMe}_2]^+ = 252.2$ (100%)、 $R_t = 1.8$ 分。

約 1 : 1 の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0264】

ステップ5 : 8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-3-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル (極性および非極性のジアステレオ異性体)

無水テトラヒドロフラン (25 mL) および無水アセトニトリル (25 mL) の混合物中 8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン (660 mg、粗生成物、最大 2.2 mmol) の溶液を、ジ-tert-ブチルジカルボナート (528 mg、2.4 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (25 mg、0.2 mmol) と混ぜ、18 h 50 °C にて攪拌した。続いて反応溶液を真空中で濃縮し、ジアステレオ異性体混合物 (890 mg) を、球状シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (Puriflash PF-50S IHP、50 μm、38 g、20×2.5 cm) により、メタノール 1% を含有する酢酸エチルを用いて分離した。

非極性ジアステレオ異性体

収量：447mg（51%）、淡黄色の固体

融点：130～132℃

¹H-NMR（CDCl₃）：1.43～1.51（2H，m）；1.53（9H，s）；1.75～1.81（2H，m）；1.89～2.02（4H，m）；2.12（6H，s）；2.33（2H，s）；3.56（2H，s）；6.39（1H，dd，J=1.6および4.1Hz）；6.42～6.43（1H，m）。

極性ジアステレオ異性体

収量：337mg（41%）、淡黄色の固体

融点：152～155℃

¹H-NMR（CDCl₃）：1.46～1.51（2H，m，重畳）；1.51（9H，s）；1.71～1.77（2H，m）；1.88～2.03（4H，m）；2.11（6H，s）；2.43（2H，s）；3.45（2H，s）；6.39（1H，dd，J=1.5および4.1Hz）；6.42～6.44（1H，m）。

【0265】

ステップ6：8-ジメチルアミノ-8-（5-フルオロチオフェン-2-イル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（非極性ジアステレオ異性体）

無水ジクロロメタン（10mL）中8-ジメチルアミノ-8-（5-フルオロチオフェン-2-イル）-3-オキシ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル（非極性の系列、430mg、1.1mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸（2.5mL、25%v/v）と混ぜ、1h室温で攪拌した。続いて反応溶液を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン（50mL）中に取り込んだ。溶液を、1M炭酸カリウム溶液（3×30mL）および飽和塩化ナトリウム溶液（30mL）によって洗浄し、相分離濾紙によって濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。

非極性ジアステレオ異性体：

収量：248mg（77%）、淡いピンク色の固体

融点：198～204℃

¹H-NMR（CDCl₃）：1.48～1.54（2H，m）；1.76～1.83（2H，m）；1.91～1.97（4H，m）；2.11（6H，s）；2.14（2H，s）；3.22（2H，s）；5.70（1H，br s）；6.39（1H，dd，J=1.7および4.0Hz）；6.42～6.44（1H，m）。

¹³C-NMR（CDCl₃）：32.0；32.1；32.4；38.0；38.9；43.0；52.5；59.5；106.3；106.4；121.1；162.5；165.4；177.2。

LC-MS：m/z：[M+H]⁺=297.2（72%）および[MH-NHMe]⁺=252.2（100%）、Rt=1.7分。

【0266】

ステップ7：1-〔8-ジメチルアミノ-8-（5-フルオロチオフェン-2-イル）-3-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-イル〕-3-メトキシ-3-メチルブタン-1-オン（例No. 549、非極性ジアステレオ異性体）

無水ジメチルスルホキシド（5mL）中の粉末化し真空中で乾燥させた水酸化ナトリウム（70mg、1.8mmol）の懸濁液を、20min室温で攪拌した。続いてここへ、無水ジメチルスルホキシド（5mL）中8-ジメチルアミノ-8-（5-フルオロチオフェン-2-イル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（非極性ジアステレオ異性体、130mg、0.44mmol）の溶液およびジメチルスルホキシド（5mL）中3-メトキシ-3-メチルブタン-1-イルトシラート（144mg、0.53mmol）の溶液を加え、4h80℃にて攪拌した。その後、反応溶液を、水（50mL）と混ぜ、酢酸エチル（4×20mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液（20mL）によって洗浄し、相分離濾紙によって濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。残留物を、相次いで、複数回トルエンおよびジクロロメタン（それぞれ3×1

10

20

30

40

50

0 mL) と混ぜ、ジメチルスルホキシドを残らず除去するためにその都度再び真空中で 60 °C にて濃縮した。粗生成物 (154 mg) を、球状シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (Puriflash PF-50S IHP、50 μm、5 g、15 × 0.9 cm) により、酢酸エチル/メタノール (9 : 1) を用いて精製した。

例 No. 417 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 116 mg (67%)、白い固体

融点 : 93 °C

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.18 (6H, m) ; 1.43~1.49 (2H, m) ; 1.64~1.68 (2H, m) ; 1.71~1.77 (2H, m) ; 1.91~1.97 (4H, m) ; 2.11 (6H, s) ; 2.19 (2H, s) ; 3.19 (3H, s) ; 3.21 (2H, s) ; 3.30~3.34 (2H, m) ; 6.39 (1H, dd, J = 1.7 および 3.9 Hz) ; 6.41~6.43 (1H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 24.9 ; 32.2 ; 32.6 ; 35.5 ; 36.8 ; 38.0 ; 38.3 ; 44.4 ; 49.2 ; 59.5 ; 73.6 ; 106.3 ; 106.4 ; 121.1 ; 162.5 ; 165.4 ; 173.3。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 397.3 (100%) および [MH-NHMe₂]⁺ = 352.3 (35%)、Rt = 2.6 分。

例 No. 424

【0267】

ステップ1 : 8-シクロペンター-1-エニル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4.5] デカン-1-オン

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中 8-(ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニトリル (958 mg、4.32 mmol) の溶液を、シクロペンテニルマグネシウムブロミド (最大 17 mmol) の溶液と一滴ずつ混ぜ、1 h 室温で攪拌した。混合物を 60 °C に温め、1 h この温度で攪拌した。懸濁液を氷冷下で、飽和塩化アンモニウム溶液 (25 mL) および水 (20 mL) と混ぜた。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 30 mL) によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。残留物 (900 mg) を、フラッシュクロマトグラフィ (85 g、4.0 × 20 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (9 : 1) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

収量 : 527 mg (46%)、白い固体

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.18~1.26 (2H, m) ; 1.31~1.41 (2H, m) ; 1.75~1.85 (2H, m) ; 1.97 (2H, t, J = 6.9 Hz) ; 2.01~2.10 (2H, m) ; 2.11~2.20 (2H, m) ; 2.18 (6H, s) ; 2.22~2.36 (4H, m) ; 3.25~3.30 (2H, m) ; 5.44 (1H, m) ; 6.38 (1H, br s)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 23.6 ; 28.2 ; 29.1 ; 31.9 ; 32.9 ; 34.0 ; 38.3 ; 38.6 ; 38.8 ; 43.2 ; 56.9 ; 125.8 ; 146.0 ; 183.2。

LC-MS : [M+H]⁺ : m/z = 263.4、Rt = 2.3 分。

【0268】

ステップ2 : 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4.5] デカン-1-オン

無水メタノール (20 mL) 中 8-シクロペンター-1-エニル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4.5] デカン-1-オン (2.5 g、9.5 mmol) の溶液を、酸化アルミニウム上 5% ロジウム (960 mg、0.47 mmol) と混ぜ、3 h 水素圧力 2 bar で攪拌した。混合物を、改めてメタノール (20 mL) と混ぜ、さらに 2 h 水素圧力 2 bar で攪拌した。反応物がまだ反応していなかったため、反応混合物を、メタノール (110 mL) によって希釈し、改めて酸化アルミニウム上 5% ロジウム (1.92 g、0.95 mmol) と混ぜ、20 h 水素圧力 4 bar で水素化した。懸濁液をセライ

トによって濾過し、残留物をメタノールによって洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルと10%クエン酸溶液（それぞれ40 mL）の間で分配した。有機相を10%クエン酸溶液（3×80 mL）によって洗浄した。まとめられた酸性水相を、4 M水酸化ナトリウム溶液によってアルカリ性にし、ジクロロメタン（4×50 mL）によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ（85 g、20×4.0 cm）により、ジクロロメタン/メタノール（95：5）およびアンモニア（水中25%）1%を用いて精製した。

収量：757 mg（30%）、白い固体

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.14（2H, dd, $J=11.8$ および 1.2 Hz）；1.20～1.34（4H, m）；1.40～1.63（6H, m）；1.73（2H, dd, $J=14.9$ および 2.8 Hz）；1.98～2.14（5H, m）；2.28（6H, s）；3.29～3.30（2H, m）；6.20（1H, s）。

$^{13}\text{C-NMR}$ （ CDCl_3 ）：25.0；26.5；27.3；28.3；31.9；37.9；38.9；44.2；44.4；57.4；183.4。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z = 265.4, Rt = 2.2 分。

【0269】

ステップ3：8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン

無水テトラヒドロフラン（10 mL）中水素化リチウムアルミニウム（542 mg、4.3 mmol）の懸濁液を、氷冷下で、無水テトラヒドロフラン（30 mL）中8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン（758 mg、2.8 mmol）の溶液と一滴ずつ混ぜた。懸濁液を4 h 50℃にて攪拌した。混合物を氷冷下で、水（560 μL ）、1 M水酸化ナトリウム溶液（1.1 mL）、改めて水（1.1 mL）と混ぜた。懸濁液を、1 h 室温で攪拌し、続いて硫酸ナトリウムによって濾過した。残留物をテトラヒドロフランによって洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。

収量：689 mg（96%）、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.11～1.20（2H, m）；1.22～1.36（4H, m）；1.40～1.70（12H, m）；1.98（1H, br s）；2.05（1H, m）；2.26（6H, s）；2.61（2H, s）；2.93（2H, t, $J=7.0$ Hz）。

LC-MS：[M+H]⁺：m/z = 251.4, Rt = 0.3 分。

例No. 425

【0270】

ステップ1：8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン

テトラヒドロフラン中5-クロロ-2-チエニルマグネシウムブロミド（5.29 g、48 mL、23.9 mmol）の0.5 Mスラリーへ、アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン（75 mL）中8-(ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル（1.76 g、7.9 mmol）のスラリーをゆっくりと滴下し、その際、澄んだ溶液ができた。続いて一晩中50℃にて攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液（100 mL）を加えた後、テトラヒドロフランを真空中で除去した。得られた水溶液をジクロロメタン（3×50 mL）によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液（50 mL）によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物（2.45 g）を、フラッシュクロマトグラフィ（100 g、20×4.0 cm）により、酢酸エチル/メタノール（97：3）を用いて精製した。

収量：1.47 g（59%）、黄色の固体

融点：198～201℃

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）：1.28～1.34（2H, m）；1.61～1.68（

10

20

30

40

50

2 H, m) ; 2. 0 1 (2 H, t, J = 6. 9 H z) ; 2. 1 2 (6 H, s) ; 2. 1 7 (2 H, d t, J = 1 3. 1 および 3. 1 H z) 、 2. 3 2 ~ 2. 4 0 (2 H, m) ; 3. 2 8 ~ 3. 3 2 (2 H, m) ; 5. 9 0 (1 H, b r s) ; 6. 6 0 (1 H, d, J = 3. 8 H z) ; 6. 8 3 (1 H, d, J = 3. 8 H z) 。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 27. 9 ; 31. 5 ; 32. 7 ; 37. 9 ; 38. 7 ; 43. 1 ; 58. 9 ; 123. 1 ; 125. 2, 127. 4 ; 144. 4 ; 182. 4。

LC-MS : m/z : [MH-HNMe₂]⁺ = 268. 2、Rt = 2. 6 分。

【0271】

ステップ2 : [8-(5-クロロ-2-チオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン (例No. 425)

無水テトラヒドロフラン (150 mL) 中 8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4. 5]デカン-4-オン (1. 34 g、4. 3 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン中ボラン・ジメチルスルフィド錯体の 2 M 溶液 (6. 42 mL、12. 8 mmol) と混ぜ、4 h 還流下で、および一晩中 50 °C にて攪拌した。反応がまだ完全ではなかったので、もう一度、同量の 2 M ボラン・ジメチルスルフィド錯体を加え、さらに 6 h 還流下で、および週末の間室温で攪拌した。反応溶液を、水 (100 mL) と混ぜ、真空中で濃縮した。残留物を、相次いで、トルエン、メタノール、およびジクロロメタン (それぞれ 3 × 30 mL) と混ぜ、ここでも真空中で濃縮した。粗生成物を、精製することなくさらに反応させた。

収量 : 1. 95 g (151%)、粘性の強い黄色のオイル

¹H-NMR スペクトルは、すべての予測されたシグナルを示す。

LC-MS : m/z : [MH-HNMe₂]⁺ = 254. 3、Rt = 2. 7 分。

生成物の含有率は最大 66% である。

例No. 426

【0272】

ステップ1 : 8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4. 5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル

ベークアウト処理した機器内で、-78 °C にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中 8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4. 5]デカン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (例No. 79) (1. 55 g、4. 3 mmol) の溶液へ、ヘキサン中 n-ブチルリチウムの 2. 5 M 溶液 (2. 2 mL、5. 5 mmol) を滴下し、30 min この温度で攪拌した。溶液は黄色くなった。ここへ、無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中 N-ベンゾールスルホニル-N-フルオロベンゾールスルホンアミド (1. 74 g、5. 5 mmol) の溶液を滴下し、続いてゆっくりと室温に温め、この温度で 18 h さらに攪拌した。溶液は赤くなった。飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加えた後、テトラヒドロフランを真空中で除去した。得られた水溶液をジクロロメタン (3 × 30 mL) によって抽出し、まとめられた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物 (2. 50 g) を、球状シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (Pharm Prep 60 CC、40 ~ 63 μm、100 g、20 × 4. 0 cm) により、酢酸エチル/イソプロパノール (99 : 1) を用いて精製した。

収量 : 純度の異なる様々な混合画分が得られたので決定不可、オレンジ色の粘性の強いオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 1. 34 ~ 1. 42 (2 H, m) ; 1. 46 (9 H, s) ; 1. 57 ~ 1. 66 (4 H, m) ; 1. 78 ~ 1. 97 (4 H, m) ; 2. 11 (2 H, s) ; 2. 13 (4 H, s) ; 3. 18 (0. 7 H, s) ; 3. 22 (1. 3 H, s) ; 3. 32 (0. 7 H, t, J = 7. 1 H z) ; 3. 37 (1. 3 H, t, J = 7. 1 H z) ; 6. 35 ~ 6. 40 (1 H, m) ; 6. 42 (1 H, t, J = 3. 5 H z) 。

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : 28. 6 ; 31. 3 ; 32. 1 ; 32. 9 ; 36. 6 ; 37. 0 ; 38. 1 ; 40. 7 ; 41. 5, 44. 0 ; 44. 4 ; 55. 6, 60. 0

2 ; 79 . 1 ; 106 . 3 ; 121 . 3 ; 154 . 8 ; 162 . 5 ; 165 . 4。

幾つかのCシグナルはアミド構造に基づき二重になっている（回転異性体）。この理由からC-F結合定数も決定されなかった。

LC-MS : m/z : [MH-NHMe₂]⁺ = 383 . 4、Rt = 3 . 3分。

【0273】

ステップ2 : [8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-ジメチルアミン (例426)

無水ジクロロメタン (60 mL) 中8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル (1.35 g、最大3.5 mmol、少し汚染されている) の溶液を、トリフル
10
オロ酢酸 (15 mL) と混ぜ、1 h 室温で攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン (50 mL) と混ぜた。得られた溶液を、飽和炭酸水素カリウム溶液 (3×30 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL) によって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、精製することなくさらに反応させた。

収量 : 738 mg (粗生成物)、オレンジ色の粘性の強いオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.43 (2H, ddd, J = 13.1, 8.1 および 4.9 Hz) ; 1.61 (2H, t, J = 7.3 Hz) ; 1.68~1.74 (2H, m) ; 1.86~1.99 (4H, m) ; 2.10 (6H, s) ; 2.88 (2H, s) ; 3.09 (2H, t, J = 7.3 Hz) ; 5.02 (1H, br. s) ; 6.38 (1H, ddd, J = 4.0 および 1.7 Hz) ; 6.42 (1H, ddd, J = 4.0 および 3.1 Hz)。
20

例No. 427

【0274】

ステップ1 : 2-[4-(アゼチジン-1-イル)-4-(2-チエニル)シクロヘキシリデン]-酢酸エチルエステル

無水N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中ホスホノ酢酸トリエチルエステル (5.60 g、4.8 mL、25.1 mmol) の溶液を、アルゴン下で、カリウム-tert-ブチラート (2.82 g、25.1 mmol) と混ぜ、10 min 室温で攪拌した。続いて混合物を、無水N,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中4-(アゼチジン-1-イル)-4-(チオフェン-2-イル)シクロヘキサノン (3.96 g、16.8 mmol) の溶液と混ぜ、1 h 室温で攪拌し、その後、冷水 (80 g) 中に注いだ。水性懸濁液をジエチルエーテル (4×40 mL) によって抽出した。まとめられた有機抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。
30

収量 : 4.79 g (93%)、茶色っぽいオイル

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz) ; 1.76~1.85 (m, 2H) ; 1.87~2.02 (m, 4H) ; 2.12~2.20 (m, 1H) ; 2.44~2.57 (m, 1H) ; 2.89~3.05 (m, 2H) ; 3.11 (t, 4H, J = 6.9 Hz) ; 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz) ; 5.61 (br. s, 1H) ; 6.89 (d, 1H, J = 3.5 Hz) ; 7.08 (dd, 1H, J = 5.1
40
, 1.5 Hz) ; 7.25~7.28 (m, 1H, CDCl₃シグナルの重畳)。

【0275】

ステップ2 : 2-[4-(アゼチジン-1-イル)-1-(ニトロメチル)-4-(2-チエニル)シクロヘキシル]-酢酸エチルエステル

テトラヒドロフラン (150 mL) 中2-[4-(アゼチジン-1-イル)-4-(2-チエニル)シクロヘキシリデン]-酢酸エチルエステル (4.79 g、15.7 mmol) およびテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (5.43 g、17.2 mmol) の混合物を、ニトロメタン (1.24 g、1.09 mL、20.3 mmol) と混ぜ、6 h 70 °C にて、および18 h 45 °C にて攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物 (12.0 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (200 g、20×
50

5. 7 cm) により、酢酸エチル／シクロヘキサン (9 : 1) を用いて精製した。

収量：4. 18 g (74%)、黄色っぽいオイル

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1. 10~1. 24 (m, 3H) ; 1. 37~1. 47 (m, 2H) ; 1. 63~1. 86 (m, 8H) ; 2. 42 および 2. 46 (2s, 2H) ; 2. 92~2. 99 (m, 4H) ; 3. 98~4. 05 (m, 2H) ; 4. 68 および 4. 69 (2s, 2H) ; 6. 96 (dt, 1H, J = 3. 5, 1. 1 Hz) ; 7. 09~7. 12 (m, 1H) ; 7. 47 (dd, 1H, J = 5. 1, 1. 0 Hz) 。

約 2 : 3 の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

【0276】

ステップ 3 : 8 - (アゼチジン-1-イル) - 8 - (2-チエニル) - 3-アザスピロ [4. 5] デカン-2-オン

鉄粉 (2. 84 g、53 mmol)、塩化アンモニウム (14. 2 g、265 mmol)、および水 (10 mL) から成る混合物へ、エタノール (100 mL) 中 2 - [4 - (アゼチジン-1-イル) - 1 - (ニトロメチル) - 4 - (2-チエニル) シクロヘキシル] - 酢酸エチルエステル (3. 90 g、10. 7 mmol) から成る溶液を加え、続いて 4 h 80 °C にて攪拌した。混合物を濾過し、残留物をエタノールによって洗浄した。濾過液を、5%炭酸水素ナトリウム溶液 (8 mL) を加えることでアルカリ性にし、その後、真空中で濃縮した。粗生成物 (6. 30 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (200 g、20 × 5. 7 cm) により、ジクロロメタン／メタノール (95 : 5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。非極性および極性のジアステレオ異性体から成る単離された混合物 (1. 60 g) を、puriflash カートリッジ (PF-15S IHP、40 g、15 μm) および 2 puriflash カートリッジ (PF-15S IHP、120 g、15 μm) での 8~10 bar の中圧クロマトグラフィにより、ジクロロメタン／イソプロパノール (9 : 1) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量：504 mg (16%)、白い固体

融点：180~183 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1. 31~1. 40 (m, 2H) ; 1. 63~1. 77 (m, 8H) ; 2. 02 (s, 2H) ; 2. 93 (s, 2H) ; 2. 96 (t, 4H, J = 6. 9 Hz) ; 6. 95 (d, 1H, J = 3. 5 Hz) ; 7. 10 (dd, 1H, J = 8. 6, 3. 5 Hz) ; 7. 41 (br s, 1H) ; 7. 46 (d, 1H, J = 5. 1 Hz) 。

極性ジアステレオ異性体

収量：772 mg (25%)、白い固体

融点：170~172 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1. 30~1. 40 (m, 2H) ; 1. 62~1. 82 (m, 8H) ; 1. 93 (s, 2H) ; 2. 96 (t, 4H, J = 6. 9 Hz) ; 3. 03 (s, 2H) ; 6. 95 (dd, 1H, J = 3. 5 Hz, 1. 1 Hz) ; 7. 10 (dd, 1H, J = 5. 1, 3. 5 Hz) ; 7. 45 (br s, 1H) ; 7. 46 (dd, 2H, J = 5. 1 Hz, 1. 0 Hz) 。

【0277】

ステップ 4 : 8 - (アゼチジン-1-イル) - 8 - (2-チエニル) - 3-アザスピロ [4. 5] デカン (極性ジアステレオマー) (例 427)

無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中 8 - (アゼチジン-1-イル) - 8 - (2-チエニル) - 3-アザスピロ [4. 5] デカン-2-オン (極性ジアステレオ異性体) (765 mg、2. 63 mmol) の溶液を、0 °C にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中水素化リチウムアルミニウム (500 mg、13. 1 mmol) のスラリーへ滴下し、その後、60 °C にて一晩中攪拌した。水 (500 μL)、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1. 3 mL) を加え、もう一度、水 (1. 3 mL) を加えた後、混合物を、

1時間室温で攪拌し、その後、海砂によって濾過し、濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：696mg（96%）、無色のオイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (ddd, 2H, $J=13.1, 9.4, 3.7$ Hz) ; 1.40~1.46 (m, 3H) ; 1.60~1.90 (m, 8H) ; 2.75 (s, 2H) ; 2.89 (t, 2H, $J=7.1$ Hz) ; 3.07 (t, 4H, $J=7.0$ Hz) ; 6.88 (dd, 1H, $J=3.5, 1.1$ Hz) ; 7.09 (dd, 1H, $J=5.1, 3.5$ Hz) ; 7.27 (dd, 1H, $J=5.1, 1.1$ Hz)。

例No. 428

【0278】

8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン(非極性ジエステロマー)(例No. 428)

無水テトラヒドロフラン(50mL)中8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン(非極性ジエステロ異性体)(504mg、1.73mmol)の溶液を、0℃にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン(20mL)中水素化リチウムアルミニウム(330mg、8.65mmol)のスラリーへ滴下し、その後、一晩中60℃にて攪拌した。水(300μL)、1N水酸化ナトリウム溶液(800μL)を加え、もう一度、水(800μL)を加えた後、混合物を、1h室温で攪拌し、その後、海砂によって濾過した。濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：414mg（87%）、オイル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (ddd, 2H, $J=13.4, 9.9, 3.7$ Hz) ; 1.56~1.64 (m, 3H) ; 1.70~1.93 (m, 8H) ; 2.55 (s, 2H) ; 2.94 (t, 2H, $J=7.1$ Hz) ; 3.08 (t, 4H, $J=7.1$ Hz) ; 6.87 (dd, 1H, $J=3.5, 1.1$ Hz) ; 7.08 (dd, 1H, $J=5.1, 3.5$ Hz) ; 7.27 (dd, 1H, $J=5.1, 1.1$ Hz)。

例No. 429

【0279】

ステップ1：(4-アゼチジン-1-イル-4-フェニルシクロヘキシリデン)酢酸エチルエステル

無水N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)中ホスホノ酢酸トリエチルエステル(7.03g、6.2mL、31.4mmol)の溶液を、アルゴン下で、カリウム-tert-ブチラート(3.52g、31.4mmol)と混ぜ、10min室温で攪拌した。続いて混合物を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(60mL)中4-(アゼチジン-1-イル)-4-フェニルシクロヘキサノン(4.81g、21mmol)の溶液と混ぜ、1h室温で攪拌し、その後、冷水(80g)中に注いだ。水性懸濁液をジエチルエーテル(4×40mL)によって抽出した。まとめられた有機抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：6.30g（100%）、黄色っぽいオイル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.18 (t, 3H, $J=7.1$ Hz) ; 1.65 (五重線, 2H, $J=7.0$ Hz) ; 1.75~1.90 (m, 2H) ; 1.96~2.10 (m, 3H) ; 2.73~2.82 (m, 2H) ; 2.88~2.96 (m, 1H) ; 2.90 (t, 4H, $J=6.9$ Hz) ; 4.05 (q, 2H, $J=7.1$ Hz) ; 5.62 (s, 1H) ; 7.23~7.45 (m, 5H)。

【0280】

ステップ2：(4-アゼチジン-1-イル-1-ニトロメチル-4-フェニルシクロヘキシル)酢酸エチルエステル

テトラヒドロフラン(150mL)中(4-アゼチジン-1-イル-4-フェニルシクロヘキシリデン)酢酸エチルエステル(6.30g、21mmol)およびテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物(7.26g、23mmol)の混合物を、ニト

10

20

30

40

50

ロメタン (1.65 g、1.45 mL、27.1 mmol) と混ぜ、6 h 70 °C にて、および 18 h 45 °C にて攪拌した。反応が完全ではなかったのもう一度、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (2.42 g、7.6 mmol) およびニトロメタン (550 mg、483 μL、9 mmol) を加え、さらに 5 h 70 °C にて、および 18 h 45 °C にて攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物 (17.0 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (200 g、20 × 5.7 cm) により、酢酸エチル/メタノール (95:5) を用いて精製した。

収量: 4.92 g (65%)、茶色っぽいオイル

¹H-NMR (DMSO-*d*6): 1.10 および 1.18 (2 t, 3 H, J = 7.1 Hz); 1.30 ~ 1.42 (m, 2 H); 1.62 (t, 2 H, J = 6.8 Hz); 1.70 ~ 1.80 (m, 4 H); 1.85 ~ 1.95 (m, 2 H); 2.36 (s, 1 H); 2.84 (t, 4 H, J = 6.8 Hz); 3.95 ~ 4.08 (m, 2 H); 4.63 および 4.73 (m, 2 H); 7.26 ~ 7.45 (m, 5 H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 361.4, R_t = 2.6 および 2.7 分。

4:3 の比率でのジアステレオ異性体混合物が提供されている。

【0281】

ステップ3: 8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン

鉄粉 (3.58 g、67 mmol)、塩化アンモニウム (17.9 g、334 mmol)、および水 (13 mL) から成る混合物へ、エタノール (130 mL) 中 (4-アゼチジン-1-イル-1-ニトロメチル-4-フェニルシクロヘキシル) 酢酸エチルエステル (4.92 g、13.5 mmol) から成る溶液を加え、続いて 4 h 80 °C にて、および一晩中 65 °C にて攪拌した。混合物を濾過し、濾過残留物をエタノールによって洗浄した。濾過液を、5% 炭酸水素ナトリウム溶液 (8 mL) を加えることでアルカリ性にし、その後、真空中で濃縮した。残留物 (10.0 g) を、フラッシュクロマトグラフィ (400 g、20 × 7.5 cm) により、ジクロロメタン/メタノール (95:5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。非極性および極性のジアステレオ異性体から成る単離された混合物 (1.80 g) を、Pharm Prep を備えた2つのカラム (40 ~ 63 μm、200 g、20 × 5.7 cm) でのフラッシュクロマトグラフィにより、およびその際に得られた混合画分 (670 mg) を puriFlash カートリッジ (PF-15 S IHP、200 g、15 μm) でのフラッシュクロマトグラフィにより、それぞれジクロロメタン/エタノール (95:5) およびアンモニア (水中 25%) 1% を用いて精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量: 719 mg (19%)、白い固体

融点: 180 ~ 187 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*6): 1.21 ~ 1.31 (m, 2 H); 1.56 ~ 1.84 (m, 8 H); 2.06 (s, 2 H); 2.85 (t, 4 H, J = 6.8 Hz); 2.88 (s, 2 H); 7.22 ~ 7.46 (m, 6 H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 285.4, R_t = 1.9 分。

極性ジアステレオ異性体

収量: 907 mg (24%)、白い固体

融点: 150 ~ 155 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*6): 1.20 ~ 1.33 (m, 2 H); 1.58 ~ 1.87 (m, 8 H); 1.88 (s, 2 H); 2.84 (t, 4 H, J = 6.8 Hz); 3.07 (s, 2 H); 7.25 ~ 7.49 (m, 6 H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 285.4, R_t = 1.8 分。

【0282】

ステップ4: 8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5] デカン (極性ジアステレオ異性体) (例 429)

無水テトラヒドロフラン（80 mL）中 8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン（極性ジアステレオ異性体）（892 mg、3. 14 mmol）の溶液を、0℃にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン（20 mL）中水素化リチウムアルミニウム（599 mg、15. 7 mmol）のスラリーへ滴下し、その後、60℃にて一晩中撹拌した。水（500 μL）、1 N水酸化ナトリウム溶液（1. 3 mL）を加え、もう一度、水（1. 3 mL）を加えた後、混合物を、1時間室温で撹拌し、その後、海砂によって濾過し、濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：830 mg（98%）、無色のオイル

¹H-NMR（DMSO-d₆）：1. 12~1. 22（m, 2H）；1. 23~1. 30（m, 2H）；1. 52~1. 66（m, 4H）；1. 70~1. 81（m, 3H）；2. 53（s, 2H）；2. 70（t, 2H, J=7. 1 Hz）；2. 82（t, 4H, J=6. 8 Hz）；3. 34~3. 42（m, 2H）；7. 24~7. 34（m, 3H）；7. 37~7. 43（m, 2H）。

LC-MS：m/z：[M+H]⁺=271. 4、Rt=0. 4分。

例No. 430

【0283】

8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ [4. 5] デカン（非極性ジアステレオマー）

無水テトラヒドロフラン（100 mL）中 8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン（非極性ジアステレオ異性体）（701 mg、2. 46 mmol）の溶液を、0℃にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン（20 mL）中水素化リチウムアルミニウム（470 mg、12. 3 mmol）のスラリーへ滴下し、その後、60℃にて一晩中撹拌した。水（500 μL）、1 N水酸化ナトリウム溶液（1. 3 mL）を加え、もう一度、水（1. 3 mL）を加えた後、混合物を、1時間室温で撹拌し、その後、海砂によって濾過し、濾過液を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：663 mg（95%）、無色のオイル

¹H-NMR（DMSO-d₆）：1. 10~1. 20（m, 2H）；1. 48（t, 2H, J=7. 0 Hz）；1. 50~1. 66（m, 4H）；1. 70~1. 80（m, 3H）；2. 34（s, 2H）；2. 74（t, 2H, J=7. 0 Hz）；2. 84（t, 4H, J=6. 8 Hz）；3. 20~3. 40（m, 2H）；7. 23~7. 34（m, 3H）；7. 36~7. 42（m, 2H）。

LC-MS：m/z：[M+H]⁺=271. 4、Rt=0. 2分。

例No. 431

【0284】

8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン（極性ジアステレオマー）

無水ジクロロメタン（50 mL）中 8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル（極性ジアステレオ異性体）（1. 28 g、3. 43 mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸（5 mL）と混ぜ、3h室温で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン（50 mL）中に溶かし、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（3×20 mL）によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

収量：875 mg（94%）、白い固体

融点：220~222℃

¹H-NMR（CDCl₃）：1. 34~1. 44（2H, m）；1. 72~1. 81（2H, m）；1. 86~2. 02（2H, br s）；2. 04（6H, s）；2. 16~2. 29（2H, m）；2. 30（2H, s）；3. 01（2H, s）；5. 60（1H, s）；7. 26~7. 32（3H, m）；7. 36~7. 41（2H, m）。

例No. 432および433

【0285】

ステップ1：8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

無水テトラヒドロフラン中n-ブチルマグネシウムクロリドの2M溶液(20mL、40mmol)へ、0℃にてアルゴン下で、無水テトラヒドロフラン(140mL)中8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(2.21g、10mmol)の懸濁液を滴下し、20h室温で攪拌した。続いて溶液を飽和塩化アンモニウム溶液(50mL)と混ぜた。相を分離し、水相をジクロロメタン(3×20mL)によって抽出した。まとめられた有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(3.97g)をジクロロメタン中に取り込み、懸濁液を炭酸カリウム溶液によって洗浄した。続いて有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

10

収量：1.88g(75%)、無色のオイルであり、時間と共に結晶化した

¹H-NMR(CDC13)：0.90および0.91(3H, 2t, J=7.2Hz)；1.14~1.47(10H, m)；1.51~1.61(2H, m)；1.67~1.82(2H, m)；2.18および2.19(2H, 2s)；2.21(s, 6H)；3.15および3.18(2H, 2s)；5.90および5.93(1H, br s)。約1:1の比率でのジアステレオ異性体混合物である。

LC/MS：m/z：[M+H]⁺=253.3、Rt=1.3分。

20

【0286】

ステップ2：8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル(極性および非極性のジアステレオ異性体)

無水アセトニトリル(60mL)および無水テトラヒドロフラン(20mL)中8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(1.84g、7.3mmol)の溶液を、ジ-tert-ブチルジカルボナート(2.71g、12.4mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(90mg、0.75mmol)と混ぜた。反応混合物を72h50℃にて攪拌した。続いてそれを真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン(100mL)中に取り込み、溶液を、水(3×80mL)および飽和塩化ナトリウム溶液(50mL)によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物(2.37g)を、フラッシュクロマトグラフィ(220g、20×5.7cm)により、ジクロロメタン/メタノール(95:5-9:1-4:1)を用いて精製した。

30

非極性ジアステレオ異性体：

収量：819mg(32%)、オレンジ色の固体

¹H-NMR(CDC13)：0.90(3H, t, J=7.1Hz)；1.17~1.40(10H, m)；1.51(9H, s)；1.54~1.76(4H, m)；2.21(6H, s)；2.39(2H, s)；3.49(2H, s)。

極性ジアステレオ異性体：

40

収量：647mg(25%)、黄色のオイル

¹H-NMR(CDC13)：0.90(3H, t, J=7.1Hz)；1.22~1.48(10H, m)；1.53(9H, s)；1.58~1.76(4H, m)；2.25(6H, s)；2.39(2H, s)；3.52(2H, s)。

混合画分：

収量：310mg(12%)、黄色のオイル

【0287】

ステップ3：8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(極性ジアステレオ異性体)(例No. 432)

無水ジクロロメタン(50mL)中8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2

50

ーアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル- 極性ジステレオ異性体 (603 mg、1. 71 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (12. 5 mL) と混ぜ、4 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン中に取り込み (50 mL)、溶液を 25 % 炭酸カリウム溶液 (3 × 20 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

極性ジステレオ異性体：

収量：365 mg (85%)、黄色っぽい固体

¹H-NMR (CDCl₃) : 0. 90 (3H, t, J = 7. 2 Hz) ; 1. 11 ~ 1. 48 (10H, m) ; 1. 53 ~ 1. 64 (2H, m) ; 1. 69 ~ 1. 79 (2H, m) ; 2. 17 (2H, s) ; 2. 21 (6H, s) ; 3. 17 (2H, s) ; 6. 10 (br s, 1H)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 14. 1 ; 23. 7 ; 26. 5 ; 28. 3 ; 30. 7 (2C) ; 31. 9 (2C) ; 37. 3 (2C) ; 39. 0 ; 44. 0 ; 52. 6 ; 56. 2 ; 177. 9。

【0288】

ステップ4：8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (非極性ジステレオ異性体) (例 No. 433)

無水ジクロロメタン (50 mL) 中 8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸-tert-ブチルエステル-非極性ジステレオ異性体 (740 mg、2. 09 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (12. 5 mL) と混ぜ、2 h 室温で攪拌した。続いて反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタン中に取り込み (50 mL)、溶液を 25 % 炭酸カリウム溶液 (3 × 20 mL) によって洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空中で濃縮した。

非極性ジステレオ異性体：

収量：416 mg (79%)、黄色の固体

¹H-NMR (CDCl₃) : 0. 90 (3H, t, J = 7. 2 Hz) ; 1. 16 ~ 1. 43 (10H, m) ; 1. 58 ~ 1. 78 (4H, m) ; 2. 19 (2H, s) ; 2. 22 (6H, s) ; 3. 14 (2H, s) ; 5. 97 (br s, 1H)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 14. 1 ; 23. 8 ; 26. 6 ; 28. 6 ; 30. 6 (2C) ; 31. 8 (2C) ; 37. 3 (2C) ; 39. 1 ; 42. 1 ; 54. 6 ; 177. 7。

【0289】

示した一般的な合成指示に対応して、また例として挙げた具体的な合成例に倣って、極性および非極性の前駆物質 (8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、(8-ベンジル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-ジメチル-アミン、8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、8-(ジメチル-アミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-2-オン、8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、ジメチル-(8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-アミン、8-(ジメチル-アミノ)-8-チオフエン-2-イル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-3-オン、8-(ジメチル-アミノ)-8-(5-メチル-チオフエン-2-イル)-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、ジメチル-[8-(5-メチル-チオフエン-2-イル)-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル]-アミン、ジメチル-(8-フェニル-3-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-アミン、8-(シクロヘキシル-メチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、8-(シクロペンチル-メチル)-N, N-ジメチル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-8-アミン、8-シクロペンチル-N, N-ジメ

チル-2-アザスピロ [4. 5] デカン-8-アミン、8-(アゼチジン-1-イル)-8-(チオフエン-2-イル)-2-アザスピロ [4. 5] デカン、8-(アゼチジン-1-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ [4. 5] デカン、8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ [4. 5] デカン-2-オン) から、アシル化、アリール化、アルキル化、還元的アミノ化、またはアミドの還元により、以下の例を製造した。

【0290】

【表 2】

例 No.	ジアステレオマー*	ビルディングブロック/方法/収率	LC-MS [M+H] ⁺ / RT	NMR スペクトル
36	1	例 No. 31/ アシル化/ 19%	[M+H] ⁺ = 361.2, Rt = 3.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.37 (2 H, m); 1.53-1.65 (4 H, m); 1.81-1.93 (4 H, m); 2.10 (9 H, m); 2.29 (2 H, m); 2.44 (3 H, s); 3.14 (2 H, m); 3.32 (2 H, m); 3.43 (2 H, t); 6.60 (2 H, m).
37	1	例 No. 31/ アシル化/ 18%	[M+H] ⁺ = 347.1, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.73 (2 H, m); 0.96 (2 H, m); 1.40-1.46 (2 H, m); 1.56-1.73 (5 H, m); 1.89 (2 H, m); 2.09 (4 H, s); 2.12 (4 H, s); 2.45 (3 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.49 (3 H, t); 3.62 (1 H, t); 6.65 (2 H, m).
38	1	例 No. 31/ アシル化/ 18%	[M+H] ⁺ = 349.2, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.10 (6 H, d); 1.37-1.44 (2 H, m); 1.57-1.71 (4 H, m); 1.80-1.94 (2 H, m); 2.01 (1 H, m); 2.11 (7 H, m); 2.45 (3 H, s); 2.59 (1 H, m); 3.33 (2 H, m); 3.45 (2 H, m); 6.64 (2 H, m).
39	1	例 No. 31/ アシル化/ 28%	[M+H] ⁺ = 363.2, Rt = 3.3 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.94 (6 H, m); 1.40 (2 H, m); 1.56-1.69 (4 H, m); 1.95 (2 H, m); 2.05 (3 H, m); 2.12 (8 H, m); 2.45 (3 H, s); 3.30 (1 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.45 (2 H, m); 6.62 (1 H, m); 6.67 (1 H, m).
40	1	例 No. 31/ アシル化/ 27%	[M+H] ⁺ = 335.2, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12 (3 H, t); 1.39 (2 H, m); 1.58 (4 H, m); 1.84 (2 H, m); 2.06 (4 H, s); 2.09 (4 H, s); 2.22 (2 H, m); 2.43 (3 H, s); 3.25 (1 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.40 (2 H, m); 6.62 (2 H, m).
42	1	例 No. 18/ アシル化/ 90%	[M+H] ⁺ = 337.2, Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.39 (2 H, m); 1.60-1.70 (4 H, m); 1.94 (2 H, m); 2.09 (7 H, m); 2.15 (1 H, b s); 3.28 (1 H, s); 3.42 (5 H, m); 3.51 (1 H, s); 3.99 (2 H, s); 6.84 (1 H, s); 7.03 (1 H, s); 7.22 (1 H, s).
43	1	例 No. 18/ アシル化/ 88%	[M+H] ⁺ = 347.2, Rt = 1.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32 (2 H, m); 1.52 (1 H, t); 1.58 (3 H, t); 1.62-1.93 (4 H, m); 2.00-2.12 (10 H, m); 2.29 (2 H, m); 3.09 (2 H, m); 3.28 (1 H, m); 3.38 (1 H, t); 6.77 (1 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.16 (1 H, m).
44	1	例 No. 18/ アシル化/ 37%	[M+H] ⁺ = 333.2, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.73 (2 H, m); 0.98 (2 H, m); 1.40-1.75 (6 H, b m); 1.94 (2 H, b s); 2.09 (2 H, s); 2.12 (4 H, s); 2.20 (2 H, b s); 3.38 (1 H, s); 3.49 (2 H, m); 3.64 (1 H, t); 6.86 (1 H, m); 7.04 (1 H, m); 7.27 (1 H, m).
45	1	例 No. 18/ アシル化/ 57%	[M+H] ⁺ = 335.2, Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.04 (6 H, m); 1.35 (2 H, m); 1.53 (1 H, t); 1.63 (3 H, m); 1.88 (2 H, m); 2.03 (6 H, m); 2.11 (2 H, m); 2.55 (1 H, m); 3.28 (2 H, m); 3.41 (2 H, m); 6.78 (1 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.16 (1 H, m).
46	1	例 No. 18/ アシル化/ 51%	[M+H] ⁺ = 349.2, Rt = 2.2 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.93 (6 H, m); 1.37 (2 H, m); 1.56 (1 H, t); 1.63 (3 H, m); 1.89 (2 H, m); 2.01-2.17 (11 H, b m); 3.27 (1 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.41 (2 H, m); 6.08 (1 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.18 (1 H, m).

10

20

30

40

47	1	例 No. 70/ 還元/ 90%	[M+H] ⁺ = 323.2, Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.36 (2 H, m); 1.50 (2 H, t); 1.68 (2 H, m); 1.89 (2 H, m); 2.08 (8 H, s); 2.46 (2 H, s); 2.54 (2 H, t); 2.60 (2 H, t); 3.33 (3 H, s); 3.46 (2 H, t); 6.82 (1 H, m); 7.01 (1 H, m); 7.20 (1 H, m).
49	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化/ 69%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 274.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 319.3 (40 %), Rt = 0.4 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.10–0.15 (2 H, m); 0.43–0.50 (2 H, m); 0.82–0.92 (1 H, m); 1.27–1.35 (2 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.62–1.71 (2 H, m); 1.82–2.01 (4 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.30–2.45 (2 H, m); 2.51–2.56 (2 H, m); 2.63–2.72 (2 H, m); 6.92 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.41 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 3.6; 8.7; 32.7; 33.0; 36.0; 37.7; 40.5; 41.3; 41.6; 52.9; 58.6; 59.9; 65.0; 123.5; 124.7; 126.3; 143.2.
50	1	例 No. 18/ アシル化/ 48%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 316.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361.4 (65 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.44 (2 H, m); 1.59 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 1.62–1.75 (5 H, m); 1.77–2.01 (4 H, m); 2.02–2.24 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.33–2.38 (2 H, m); 2.66–2.78 (1 H, m); 3.29 (1.2 H, s); 3.34 (0.8 H, s); 3.42 (0.8 H, t, J = 7.6 Hz); 3.45 (1.2 H, t, J = 7.8 Hz); 6.82–6.86 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.20–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.71; 18.74; 28.5; 28.6; 31.1; 31.2; 32.3; 32.8; 33.5; 35.6; 37.0; 38.08; 38.09; 40.1; 41.2; 41.7; 42.0; 43.7; 45.1; 53.4; 55.3; 56.5; 59.8; 123.3; 123.5; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 142.1; 143.7; 171.0; 171.1.
51	1	例 No. 48/ 還元/ 55%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 288.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 333.4 (25 %), Rt = 0.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.01–0.06 (2 H, m); 0.38–0.44 (2 H, m); 0.59–0.72 (1 H, m); 1.34–1.43 (4 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.66–1.74 (2 H, m); 1.84–1.99 (2 H, m); 2.05–2.18 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (2 H, s); 2.47–2.57 (4 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 9.1; 33.7; 34.3; 38.2; 40.9; 54.0; 56.9; 59.6; 65.5; 123.2; 125.0; 126.2.
52	1	例 No. 50/ 還元/ 65%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 302.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 347.4 (25 %), Rt = 1.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.3, 10.0 および 3.5 Hz); 1.50 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.54–1.64 (4 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.78–1.96 (4 H, m); 1.98–2.16 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20–2.30 (3 H, m); 2.41 (2 H, s); 2.49 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.7; 28.4; 33.7; 34.5; 36.1; 38.2; 40.8; 54.0; 54.8; 59.6; 65.8; 123.2; 124.9; 126.1.

10

20

30

40

53	1	例 No. 43/ 還元/ 60%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 288.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 333.4 (20 %), Rt = 1.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.38–1.48 (2 H, m); 1.60–1.82 (8 H, m); 1.85–1.94 (1 H, m); 1.94–2.04 (2 H, m); 2.06–2.18 (4 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.55–2.95 (6 H, m); 6.85 (1 H, br d, J = 3.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22–7.24 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.7; 27.8; 30.3; 33.3; 33.6; 36.9; 38.1; 41.1; 53.5; 59.9; 62.2; 64.4; 123.6; 125.3; 126.3.	
54	1	例 No. 18/ アシレヒ/ 55%	[M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (6 H, t, J = 6.1 Hz); 1.34–1.45 (2 H, m); 1.50–1.73 (8 H, m); 1.80–2.08 (2 H, m); 2.09 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.15–2.26 (3 H, m); 3.30 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.41–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.23–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.3; 22.38; 22.41; 27.9; 28.0; 31.1; 31.2; 32.4; 32.8; 33.4; 33.7; 33.8; 35.6; 37.2; 38.1; 40.1; 42.0; 44.0; 45.0; 55.5; 56.5; 59.9; 123.3; 123.5; 124.8; 125.0; 126.1; 126.3; 172.17; 172.2.	10
55	1	例 No. 18/ アシレヒ/ 36%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 315.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 360.2 (10 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.38–1.46 (2 H, m); 1.60 および 1.61 (6 H, 2 s); 1.65 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 1.68–1.81 (3 H, m); 1.93–2.09 (3 H, m); 2.10 および 2.11 (6 H, 2 s); 3.43 (0.7 H, s); 3.63 (1.3 H, 3 s); 3.55 (1.3 H, t, J = 7.5 Hz); 3.83 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.07; 25.1; 30.4; 31.2; 33.0; 33.1; 34.0; 36.7; 38.0; 38.1; 39.2; 43.0; 46.2; 46.4; 57.9; 59.8; 121.7; 121.8; 123.4; 124.8; 124.9; 126.2; 126.3; 165.9.	20
56	1	例 No. 18/ アシレヒ/ 50%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 332.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 377.3 (50 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.45 (2 H, m); 1.50–1.74 (5 H, m); 1.76–2.06 (3 H, m); 2.09 および 2.10 (6 H, 2 s); 2.12–2.40 (2 H, m); 2.30–2.40 (2 H, m); 2.66–2.76 (1 H, m); 3.28 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.40–3.50 (3 H, m); 3.70–3.78 (1 H, m); 3.82–3.89 (1 H, m); 3.93–4.00 (1 H, m); 6.84 (1 H, dt, J = 3.7 および 1.1 Hz); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.22 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.24 (0.6 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.1; 31.2; 32.3; 32.83; 32.85; 33.4; 35.3; 35.5; 37.0; 38.1; 38.5; 40.1; 42.1; 43.9; 45.1; 55.4; 56.4; 59.8; 67.6; 73.31; 73.33; 123.3; 123.5; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 143.6; 170.40; 170.44.	30 40

57	1	例 No. 18/ ア シル化/41%	[M+H] ⁺ = 349.3, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.44 (2 H, m); 1.60–1.72 (5 H, m); 1.85–2.08 (2 H, m); 2.09 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.11–2.18 (1 H, m); 3.06 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.40 (0.8 H, s); 3.52 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.87–3.98 (1 H, m); 4.74–4.81 (2 H, m); 4.90–4.96 (2 H, m); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.9; 31.2; 32.9; 32.3; 35.0; 36.9; 38.04; 38.09; 38.3; 38.5; 40.1; 42.1; 44.2; 44.3; 55.6; 55.9; 59.8; 73.01; 73.03; 123.4; 123.5; 124.9; 125.0; 126.2; 126.3; 169.6; 169.7.	10
58	1	例 No. 18/ ア シル化/23%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 313.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 358.2 (6 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.38–1.54 (4 H, m); 1.55–1.81 (8 H, m); 1.95–2.08 (2 H, m); 2.10 および 2.12 (6 H, 2 s); 3.38 (0.8 H, s); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.71 (1.2 H, s); 3.90 (0.8 H, t, J = 1.1 Hz); 6.86 (1 H, br d, J = 3.5 Hz); 7.03–7.07 (1 H, m); 7.23–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.3; 16.7; 30.7; 31.1; 33.2; 38.07; 38.1; 39.9; 42.5; 45.7; 46.1; 120.3; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 163.0.	10
59	1	例 No. 18/ ア シル化/84%	[M+H] ⁺ = 393.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (2.4 H, s); 1.16 (3.6 H, s); 1.30–1.46 (2 H, m); 1.60 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 1.63–1.74 (2.8 H, m); 1.80–2.02 (4 H, m); 2.04–2.22 (8 H, m); 2.23–2.30 (2 H, m); 3.16 (1.2 H, s); 3.18 (1.8 H, s); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.44–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.7; 25.0; 28.7; 29.1; 31.0; 31.1; 32.7; 33.4; 34.0; 34.2; 35.6; 37.1; 38.1; 40.0; 42.0; 44.0; 45.0; 49.1; 53.4; 55.5; 56.4; 59.8; 73.90; 73.94; 123.2; 124.7; 126.0; 126.2; 171.91; 171.94.	20
60	1	例 No. 18/ ア シル化/57%	[M+H] ⁺ = 377.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.56–1.74 (7 H, m); 1.84–2.02 (4 H, m); 2.09 および 2.12 (6 H, 2 s); 2.16–2.26 (1 H, m); 2.52–2.61 (1 H, m); 3.34–3.54 (6 H, m); 3.99–4.05 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.27 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.58; 28.6; 31.0; 31.2; 32.8; 33.4; 35.5; 37.1; 38.1; 39.6; 39.8; 39.9; 42.0; 44.2; 44.7; 55.6; 56.0; 59.8; 67.3; 123.3; 123.6; 124.8; 125.1; 126.1; 126.4; 173.0; 173.1.	30

61	1	例 No. 18/ ア シル化/68%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 327.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 372.3 (5 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.37–1.46 (2 H, m); 1.63–1.78 (4 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.12– 2.15 (1 H, m); 2.20–2.33 (1 H, m); 2.53–2.68 (2 H, m); 2.72–2.82 (2 H, m); 3.35 (1.2 H, s); 3.42 (0.8 H, s); 3.51–3.57 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.04 (1 H, td, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22– 7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.5; 30.5; 30.6; 31.2; 33.0; 33.1; 34.4; 37.2; 38.0; 38.1; 38.8; 39.0; 39.8; 42.7; 44.9; 45.5; 56.7; 57.1; 59.8; 120.8; 120.9; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 164.4; 164.7.
62	1	例 No. 18/ ア シル化/61%	[M+H] ⁺ = 361.3, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.03–0.08 (2 H, m); 0.38–0.45 (2 H, m); 0.66–0.76 (1 H, m); 1.34–1.45 (2 H, m); 1.50–1.64 (3 H, m); 1.64–1.72 (3 H, m); 1.85–2.02 (3 H, m); 2.03 および 2.12 (6 H, 2 s); 2.14–2.25 (1 H, m); 2.31–2.38 (2 H, m); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.34–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01– 7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.5; 10.7; 28.5; 30.12; 30.15; 31.1; 31.2; 32.8; 33.4; 34.4; 34.8; 35.6; 37.1; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.3; 56.5; 59.9; 123.3; 123.5; 124.9; 125.1; 126.1; 126.3; 143.6; 171.87; 171.9.
63	1	例 No. 18/ ア シル化/67%	[M+H] ⁺ = 365.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.44 (8 H, m); 1.53–1.58 (1 H, m); 1.64–1.75 (3 H, m); 1.95–2.09 (3 H, m); 2.10 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.12–2.18 (1 H, m); 3.18 および 3.19 (3 H, 2 s); 3.42 (0.7 H, s); 3.57 (1.3 H, t, J = 7.4 Hz); 3.62 (1.3 H, s); 3.73 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.7 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.1; 30.3; 30.6; 31.4; 32.9; 33.1; 34.0; 38.07; 38.1; 38.6; 42.4; 45.4; 45.8; 51.57; 51.59; 56.8; 57.7; 59.9; 79.5; 79.8; 123.3; 124.8; 126.1; 126.3; 172.6; 172.9.
64	1	例 No. 18/ ア シル化/58%	[M+H] ⁺ = 377.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.45 (2 H, m); 1.51–1.73 (6 H, m); 1.84–2.00 (4 H, m); 2.09 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.13–2.23 (2 H, m); 2.34–2.43 (1 H, m); 2.57– 2.65 (1 H, m); 3.28–3.40 (2 H, m); 3.40–3.55 (2 H, m); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.82–3.90 (1 H, m); 4.25– 4.32 (1 H, m); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.63; 25.66; 31.1; 31.15; 31.2; 31.5; 31.6; 32.8; 32.9; 33.3; 38.1; 40.1; 40.5; 40.9; 42.0; 43.9; 45.2; 55.4; 56.6; 59.9; 67.81; 67.84; 75.99; 76.0; 123.3; 124.8; 126.1; 126.3; 169.5; 169.6.

10

20

30

40

65	1	例 No. 18/ ア シル化/28%	$[MH-HNMe_2]^+ = 334.3$, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl₃): 1.22 (2.6 H, s); 1.23 (3.4 H, s); 1.32–1.47 (2 H, m); 1.57–1.74 (4 H, m); 1.83 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.87–2.02 (2 H, m); 2.02–2.24 (2 H, m); 2.08 (2.6 H, s); 2.11 (3.4 H, s); 2.36–2.44 (2 H, m); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.43–3.50 (2 H, m); 6.84 (0.4 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 6.85 (0.6 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.02 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.05 (0.6 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.25 (0.6 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). OH シグナルは同定できなかった。 13C-NMR (CDCl₃): 29.1; 29.4; 29.5; 31.1; 31.2; 32.7; 33.4; 35.5; 37.2; 38.1; 40.0; 42.1; 44.1; 45.2; 55.7; 56.7; 59.7; 69.51; 69.55; 123.2; 123.4; 124.7; 125.1; 126.0; 126.2; 172.6; 172.7.	10
66	1	例 No. 18/ ア シル化/50%	$[M+H]^+ = 363.2$ (4 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 318.3$ (100 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (DMSO-d₆): 1.22–1.32 (2 H, m); 1.41–1.48 (1 H, m); 1.52–1.66 (6 H, m); 1.68–1.77 (1 H, m); 1.99 (4 H, s); 2.00 (2 H, s); 1.94–2.06 (4 H, m, 重畳); 2.45–2.52 (2 H, m, DMSO シグナルの重畳); 3.17 (0.8 H, s); 3.32 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz, 水シグナルの重畳); 3.35 (1.2 H, s); 3.54 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 5.747 (0.3 H, s); 5.754 (0.7 H, s); 6.92–6.94 (1 H, m); 7.04–7.07 (1 H, m); 7.40–7.42 (1 H, m). 13C-NMR (DMSO-d₆): 12.2; 29.9; 30.0; 30.7; 32.4; 32.5; 33.4; 33.6; 37.7; 38.7; 41.5; 44.4; 44.5; 54.8; 59.0; 59.1; 75.2; 75.5; 123.6; 124.8; 124.9; 126.3; 171.1; 171.2.	20
67	1	例 No. 18/ ア シル化/30%	$[MH-HNMe_2]^+ = 327.2$ (100 %) $[M+H]^+ = 372.3$ (98 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl₃): 0.95–1.02 (2 H, m); 1.32–1.37 (2 H, m); 1.37–1.46 (2 H, m); 1.61–1.75 (4 H, m); 1.87–2.06 (3 H, m); 2.10 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.13–2.22 (1 H, m); 2.45 (2 H, s); 3.29 (1.1 H, s); 3.39 (0.9 H, s); 3.46 (0.9 H, t, J = 7.1 Hz); 3.52 (1.1 H, t, J = 7.3 Hz); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.02 (0.5 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.04 (0.5 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (0.5 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.24 (0.5 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl₃): 6.6; 6.7; 14.0; 31.0; 31.1; 32.8; 33.3; 35.4; 36.9; 38.1; 38.1; 39.3; 39.7; 40.1; 42.3; 44.2; 45.2; 55.6; 56.5; 59.8; 59.8; 123.1; 123.2; 123.3; 123.6; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 143.5; 167.2; 167.2.	30

68	1	例 No. 18/ ア シル化/44%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 341.2 (95 %) [M+H] ⁺ = 386.3 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.60–1.75 (4 H, m); 1.85–2.06 (4 H, m); 2.08 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.16–2.30 (4 H, m); 2.58–2.67 (2 H, m); 2.69 (0.8 H, s); 2.70 (1.2 H, s); 3.30 (1.2 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.45 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.84 (0.4 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 6.86 (0.6 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.02 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.05 (0.6 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.25 (0.6 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz).
69	1	例 No. 18/ ア シル化/32%	[M+H] ⁺ = 375.3, Rt = 3.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.45 (2 H, m); 1.46–1.76 (10 H, m); 1.78–1.96 (3 H, m); 1.96–2.09 (3 H, m); 2.09 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.16–2.32 (3 H, m); 3.29 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.40–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.09 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.2; 18.29; 18.30; 27.8; 27.9; 27.96; 28.0; 31.1; 31.2; 31.5; 31.7; 31.97; 31.99; 32.04; 32.5; 32.8; 33.4; 35.2; 35.5; 35.7; 35.73; 37.1; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.4; 56.4; 59.9; 77.2; 77.5; 123.3; 123.5; 124.9; 125.1; 126.1; 126.3; 171.9; 172.0.
70	1	例 No. 57/ 還 元/44%	[M+H] ⁺ = 335.3, Rt = 0.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.40 (2 H, m); 1.48 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.63–1.71 (2 H, m); 1.75–2.00 (3 H, m); 2.00–2.08 (1 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.35 (2 H, s); 2.46 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.73 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.13–3.22 (1 H, m); 4.42 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.0 Hz); 6.84 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, d, J = 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.8; 33.6; 34.3; 34.7; 38.1; 41.0; 53.8; 59.6; 59.8; 65.7; 76.5; 123.2; 124.9; 126.1.
71	1	例 No. 13/ 還 元/77%	[M+H] ⁺ = 259.2, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.31 (2 H, m); 1.43 (2 H, m); 1.63 (2 H, m); 1.91 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.24 (2 H, m); 2.84 (2 H, s); 2.95 (2 H, m); 7.25–7.39 (5 H, m).
72	1	例 No. 71/ ア シル化/86%	[M+H] ⁺ = 329.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.23–1.35 (m, 2H); 1.52–1.74 (m, 8H); 2.02 および 2.04 (2 s, 6H); 2.18–2.26 (m, 3H); 2.23–2.41 (br s, 1H); 3.34 および 3.41 (2 s, 2H); 3.39–3.48 (m, 2H); 7.23–7.42 (m, 5H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 14.0; 18.4; 18.5; 18.9; 30.1; 30.9; 31.2; 31.5; 36.4; 36.9; 37.8; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.1; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.67; 127.7; 171.9; 172.0.
73	1	例 No. 71/ ア シル化/56%	[M+H] ⁺ = 301.2, Rt = 1.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.30 (2 H, m); 1.54 (1 H, m); 1.62 (3 H, m); 1.83–1.96 (2 H, m); 2.00–2.03 (9 H, m); 2.19 (1 H, m); 2.32 (1 H, m); 3.32–3.45 (4 H, m); 7.23–7.39 (5 H, m).

10

20

30

40

74	1	例 No. 71/ 還元的アミノ化/ 83%	$[M+H]^+ = 315.3$, Rt = 1.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t); 1.30 (4 H, m); 1.44 (4 H, m); 1.66 (2 H, m); 1.85 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.26 (2 H, m); 2.37 (2 H, m); 2.46 (4 H, m); 7.29 (5 H, m).
75	1	例 No. 71/ アシル化/ 51%	$[M+H]^+ = 371.4$, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.34 (2 H, m); 1.51–1.70 (5 H, m); 1.83–1.98 (4 H, m); 2.03 および 2.05 (6 H, 2 s); 2.09–2.25 (2 H, m); 2.25–2.45 (2 H, m); 2.59 (0.6 H, d, J = 6.9 Hz); 2.63 (0.4 H, d, J = 6.9 Hz); 3.33–3.53 (4 H, m); 3.69–3.77 (1 H, m); 3.81–3.91 (1 H, m); 4.24–4.33 (1 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 30.0; 30.1; 30.7; 31.16; 31.2; 31.4; 31.5; 31.57; 31.6; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.4; 40.5; 40.9; 42.3; 43.9; 45.2; 55.1; 56.5; 60.9; 67.81; 67.85; 76.0; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 127.8; 137.4; 169.7; 169.7.
76	1	例 No. 71/ アシル化/ 29%	$[MH-HNMe_2]^+ = 335.3$ (22 %) $[M+H]^+ = 380.4$ (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.36 (2 H, m); 1.56 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.62 (3 H, m); 1.83–2.11 (9 H, m); 2.15–2.31 (4 H, m); 2.33–2.44 (1 H, m); 2.59–2.68 (2 H, m); 2.69 (0.8 H, s); 2.71 (1.2 H, s); 3.34 (1.2 H, s); 3.41 (0.8 H, s); 3.43–3.51 (2 H, m); 7.24–7.33 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 17.1; 30.0; 30.8; 31.2; 31.4; 32.5; 33.2; 33.3; 35.9; 37.5; 38.0; 38.1; 40.4; 41.5; 42.0; 42.5; 43.9; 45.2; 55.3; 56.2; 60.8; 124.5; 124.5; 126.5; 126.9; 127.6; 127.6; 127.7; 127.8; 137.5; 167.0; 167.1.
77	1	例 No. 71/ アシル化/ 25%	$[MH-HNMe_2]^+ = 321.3$ (16 %) $[M+H]^+ = 366.3$ (100 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.96–1.02 (2 H, m); 1.25–1.37 (4 H, m); 1.57 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.62–1.70 (3 H, m); 1.83–1.99 (2 H, m); 2.03 (2.6 H, s); 2.04 (3.4 H, s); 2.16–2.25 (1 H, m); 2.29–2.38 (1 H, m); 2.45 (0.8 H, s); 2.46 (1.2 H, s); 3.32 (1.2 H, s); 3.43 (0.8 H, s); 3.41–3.53 (2 H, s); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 6.7; 6.7; 14.0; 30.1; 30.8; 31.1; 31.4; 35.8; 37.5; 38.0; 38.1; 39.3; 39.7; 40.4; 42.5; 44.2; 45.2; 55.4; 56.4; 60.8; 123.1; 123.2; 126.5; 126.8; 127.6; 127.6; 127.7; 127.8; 137.3; 167.2; 167.2.

10

20

30

78	1	例 No. 71/ ア シル化/25%	[M+H] ⁺ = 357.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.26–1.36 (2 H, m); 1.55 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.59–1.70 (3 H, m); 1.82–2.00 (2 H, m); 2.02 および 2.05 (6 H, 2 s); 2.13–2.40 (2 H, m); 2.67 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.34 (1.1 H, s); 3.37 (0.9 H, s); 3.38–3.46 (3 H, m); 4.38–4.44 (2 H, m); 4.90 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.3 Hz); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 20.1; 30.1; 30.8; 31.1; 31.4; 31.5; 31.6; 35.8; 37.4; 37.9; 38.0; 38.1; 38.5; 39.8; 40.4; 42.3; 43.8; 44.9; 55.1; 56.3; 60.7; 77.4; 77.5; 126.5; 126.7; 127.5; 127.54; 127.6; 127.7; 137.3; 169.5; 169.6.	10
79	1	例 No. 71/ ア シル化/58%	[M+H] ⁺ = 357.4, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 および 0.92 (6 H, 2 d, J = 6.3 Hz); 1.24–1.36 (2 H, m); 1.50–1.70 (7 H, m); 1.77–1.99 (2 H, m); 2.02 および 2.04 (6 H, 2 s); 2.16–2.27 (3 H, m); 2.29–2.40 (1 H, m); 3.40 (1.2 H, s); 3.34 (0.8 H, s); 3.41–3.48 (2 H, m); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.37; 22.4; 27.9; 28.0; 31.0; 30.9; 31.2; 31.5; 32.4; 32.9; 33.8; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.3; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.7; 127.8; 172.19; 172.2.	20
80	1	例 No. 71/ ア シル化/58%	[M+H] ⁺ = 354.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.38 (2 H, m); 1.54–1.58 (1 H, m); 1.58 および 1.60 (6 H, 2 s); 1.62–1.73 (3 H, m); 1.88–2.00 (2 H, m); 1.98 および 2.02 (6 H, 2 s); 2.17–2.30 (2 H, m); 3.45 (0.7 H, s); 3.65 (1.3 H, s); 3.51 (1.3 H, t, J = 7.0 Hz); 3.79 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 7.23–7.31 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.01; 25.07; 30.2; 30.5; 30.6; 31.4; 34.4; 36.6; 37.9; 38.0; 39.3; 43.2; 46.1; 46.3; 57.5; 57.9; 60.6; 121.6; 121.8; 126.5; 126.6; 127.4; 127.5; 127.7; 165.6; 165.9.	30
81	1	例 No. 71/ ア シル化/40%	[M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.35 (2 H, m); 1.52–1.68 (6 H, m); 1.80–1.98 (4 H, m); 2.02 および 2.04 (6 H, 2 s); 2.15–2.43 (2 H, m); 2.51–2.61 (1 H, m); 3.36–3.51 (6 H, m); 3.98–4.05 (2 H, m); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.6; 30.1; 31.0; 31.1; 31.4; 35.7; 37.6; 38.0; 39.6; 39.8; 40.1; 42.3; 44.1; 44.6; 55.4; 55.9; 60.7; 67.3; 67.32; 126.5; 126.7; 127.5; 127.6; 127.8; 135.2; 137.4; 173.0; 173.1.	

82	1	例 No. 71/ ア シル化/14%	[M+H] ⁺ = 373.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23 (2.4 H, s); 1.24 (3.6 H, s); 1.27–1.35 (2 H, m); 1.51–1.57 (1.2 H, m); 1.59– 1.70 (2.8 H, m); 1.81–1.98 (4 H, m); 2.03 (2.4 H, s); 2.06 (3.6 H, s); 2.16–2.45 (4 H, m); 3.35 (1.2 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.41–3.49 (2 H, m); 7.23–7.41 (5 H, m). OH シグナルは同定できなかった。 DMSO-d ₆ での 1H-NMR スペクトルは、OH シグ ナルを 4.22ppm および 4.25ppm で示している。 13C-NMR (CDCl ₃): 27.6; 29.1; 29.4; 29.5; 30.0; 30.7; 31.2; 31.3; 35.9; 37.2; 37.4; 37.9; 38.0; 40.3; 42.2; 44.2; 45.0; 55.3; 56.2; 60.7; 69.4; 74.7; 74.8; 75.2; 126.4; 126.9; 127.5; 127.7; 129.9; 137.4; 172.5; 172.6.	10
83	1	例 No. 71/ ア シル化/77%	[M+H] ⁺ = 387.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (2.6 H, s); 1.17 (3.4 H, s); 1.27–1.36 (2 H, m); 1.51–1.57 (1.2 H, m); 1.59– 1.70 (2.8 H, m); 1.80–1.99 (4 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.03 (3.4 H, m); 2.16–2.40 (4 H, m); 3.16 (1.3 H, s); 3.18 (1.7 H, s); 3.35 (1.2 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.41– 3.48 (2 H, m); 7.23–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 25.0; 28.7; 29.1; 30.1; 30.7; 31.3; 31.5; 34.0; 34.0; 34.2; 35.9; 37.5; 38.0; 40.4; 42.3; 44.0; 44.9; 49.1; 55.3; 56.2; 60.7; 73.90; 73.94; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 171.92; 171.94.	20
84	1	例 No. 71/ ア シル化/54%	[M+H] ⁺ = 357.3 (29 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 312.3 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.13–1.24 (2 H, m); 1.42– 1.49 (2 H, m); 1.53–1.63 (2 H, m); 1.68–1.78 (1 H, m); 1.90 (4 H, s); 1.92 (2 H, s); 1.82–1.91 (1 H, m, 重畳); 1.95–2.13 (6 H, m); 2.46–2.54 (2 H, m, DMSO シグナルの重畳); 3.21 (0.8 H, s); 3.24 (1.2 H; t, J = 7.1 Hz, 水シグナルの重畳); 3.39 (1.2 H; s); 3.52 (0.8 H; t, J = 7.1 Hz); 5.70 (0.3 H, s); 5.77 (0.7 H, s); 7.23–7.26 (1 H, m); 7.31–7.39 (4 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 12.2; 29.9; 30.2; 30.9; 33.4; 33.6; 37.7; 41.7; 44.4; 59.8; 60.0; 75.2; 75.5; 126.2; 127.2; 127.4; 171.1; 171.3.	30
85	1	例 No. 71/ ア シル化/70%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.10–0.19 (2 H, m); 0.51–0.58 (2 H, m); 1.08 (1 H, m); 1.22–1.35 (2 H, m); 1.50– 1.67 (4 H, m); 1.75–1.98 (2 H, m); 2.02 (2.4 H, s); 2.03 (3.6 H, s); 3.31 (1.2 H, s); 2.17 (0.8 H, d, J = 6.7 Hz); 2.20 (1.2 H, d, J = 6.7 Hz); 2.18–2.40 (2 H, m); 3.38 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.41 (0.8 H, s); 3.46 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.22–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 6.9; 30.1; 30.9; 31.2; 31.3; 35.9; 37.7; 37.9; 38.1; 39.5; 39.9; 40.2; 42.3; 43.9; 44.9; 55.0; 56.3; 60.8; 126.3; 126.7; 127.4; 127.5; 127.6; 135.6; 137.4; 171.38; 171.44.	40

86	1	例No. 71/ ア シル化/79%	[M+H] ⁺ = 355.4, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.35 (2 H, m); 1.53 (1 H, m); 1.56–1.76 (5 H, m); 1.78–1.98 (4 H, m); 2.02 (2.5 H, s); 2.04 (3.5 H, s); 2.10–2.24 (3 H, m); 2.30–2.42 (3 H, m); 2.74 (1 H, m); 3.33 (1.8 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.38–3.46 (2 H, m); 7.22–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 28.6; 30.0; 30.8; 31.2; 31.3; 32.2; 32.4; 35.8; 37.5; 38.0; 38.1; 40.2; 41.3; 41.6; 42.3; 43.6; 45.1; 53.4; 55.1; 56.3; 60.8; 126.3; 126.7; 127.6; 171.06; 171.09.	
87	1	例No. 83/ 還 元/ 55%	[M+H] ⁺ = 373.4, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.13 (6 H, s); 1.20–1.32 (2 H, m); 1.40–1.55 (6 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.75–1.92 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.27 (2 H, br s); 2.34–2.40 (2 H, m); 2.48–2.54 (4 H, m); 3.17 (3 H, s); 7.24–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 23.2; 24.9; 31.0; 34.7; 37.6; 38.1; 38.2; 41.0; 49.1; 53.4; 53.9; 57.4; 60.4; 65.4; 74.3; 126.4; 127.4; 127.6.	10
88	3	例No. 425/ ア シル化/ 41%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 324.3, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.96 (3 H, dt, J = 7.4 および 2.8 Hz); 1.34–1.44 (2 H, m); 1.61–1.73 (6 H, m); 1.83–2.02 (4 H, m); 2.10 (3 H, s); 2.12 (3 H, s); 2.21 (2 H, dt, J = 7.8 および 1.9 Hz); 3.29 (1 H, s); 3.36 (1 H, s); 3.46 (2 H, td, J = 14.6 および 7.2 Hz); 6.61 (1 H, t, J = 4.0 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 10.5 および 3.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.3; 18.4; 31.0; 31.2; 32.4; 33.0; 35.5; 36.3; 36.8; 37.2; 37.9; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.2; 55.5; 124.3; 124.5; 125.4; 125.6; 127.7; 127.9; 142.7.	20
89	3	例No. 425/ 還 元的アミノ化/ 44%	[M-HNMe ₂] ⁺ = 310.3, Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.28–1.35 (2 H, m); 1.37–1.41 (2 H, m); 1.43–1.47 (2 H, m); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.71 (2 H, m); 1.81–1.87 (2 H, m); 1.98–2.06 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.34–2.38 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.50 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 6.60 (1 H, dd, J = 3.8 および 0.9 Hz); 6.83 (1 H, dd, J = 3.8 および 0.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 20.9; 31.0; 33.3; 33.8; 34.4; 38.1; 38.2; 40.8; 53.9; 56.8; 60.1; 124.3; 125.4; 126.1; 127.5.	30
90	1	例No. 426/ ア シル化/ 42%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 308.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.96 (3 H, dt, J = 7.4 および 2.6 Hz); 1.35–1.44 (2 H, m); 1.61–1.73 (6 H, m); 1.81–1.99 (4 H, m); 2.10 (3 H, s); 2.12 (3 H, s); 2.19–2.23 (2 H, m); 3.28 (1 H, s); 3.36 (1 H, s); 3.46 (2 H, td, J = 14.6 および 7.2 Hz); 6.38 (1 H, ddd, J = 12.6, 4.0 および 1.7 Hz); 6.42 (1 H, ddd, J = 4.8, 4.0 および 3.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.0; 18.3; 18.4; 31.0; 31.2; 32.1; 32.8; 35.6; 36.3; 36.8; 37.2; 37.9; 38.05; 38.06; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.0; 60.1; 106.0; 106.2; 160.3; 160.4; 121.0; 121.1; 121.3; 162.5; 165.4; 171.87; 171.91.	40

91	1	例 No. 426/ 還元のアミノ化 49%	$[M+H]^+ = 294.3$, Rt = 1.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.28–1.48 (6 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.64–1.70 (2 H, m); 1.83 (2 H, t, J = 11.4 Hz); 1.93–2.04 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.34–2.38 (2 H, m); 2.40 (2 H, s); 2.50 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 6.37 (1 H, dd, J = 4.0 および 1.7 Hz); 6.42 (1 H, dd, J = 4.0 および 3.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 20.9; 31.0; 33.1; 34.4; 38.0; 38.1; 40.8; 53.9; 56.8; 59.9; 65.6; 106.1 (d, J = 11 Hz); 121.1; 127.3; 129.2; 132.7; 133.1; 163.8 (d, J = 289 Hz).
94	3	例 No. 93/ 還元 72%	$[M+H]^+ = 335.3$, 低 UV 活性	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 0.92–1.00 (2 H, m); 1.06–1.75 (25 H, m); 2.17 (6 H, s); 2.30–2.39 (4 H, m); 2.53 (2 H, t, J = 6.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 20.9; 26.2; 26.7; 29.4; 31.0; 33.1; 33.5; 36.1; 36.3; 37.3; 37.8; 41.0; 54.4; 56.8; 56.9; 68.3.
96	3	例 No. 95/ 還元 66%	$[M+H]^+ = 321.3$, 低 UV 活性	1H-NMR (CDCl ₃): 0.89 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.00–1.10 (2 H, m); 1.22–1.84 (23 H, m); 2.18 (6 H, s); 2.30–2.40 (4 H, m); 2.55 (2 H, t, J = 6.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 20.9; 25.0; 29.5; 30.8; 33.3; 35.1; 36.0; 36.3; 36.7; 37.1; 37.3; 41.0; 54.2; 56.6; 56.7; 68.1.
97	3	例 No. 424/ アシル化 89%	$[M+H]^+ = 321.4$, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.948 および 0.953 (3 H, 2 t, J = 7.4); 1.10–1.39 (6 H, m); 1.40–1.84 (14 H, m); 2.00–2.12 (1 H, m); 2.16–2.23 (2 H, m); 2.25 (2.4 H, s); 2.26 (3.6 H, s); 3.15 (1.2 H, s); 3.22 (0.8 H, s); 3.46 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz).
98	3	例 No. 97/ 還元 84%	$[M+H]^+ = 307.4$, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.20–1.36 (8 H, m); 1.38–1.70 (14 H, m); 2.04 (1 H, t, J = 10.9 および 7.6 Hz); 2.26 (6 H, s); 2.30–2.40 (4 H, m); 2.57 (2 H, t, J = 6.5 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 20.7; 25.0; 27.2; 28.4; 30.7; 33.1; 34.9; 38.0; 41.5; 44.5; 54.6; 56.9; 57.6; 69.2.
99	3	例 No. 424/ アシル化 86%	$[M+H]^+ = 333.4$, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12–1.38 (6 H, m); 1.40–2.18 (17 H, m); 2.25 (2 H, s); 2.26 (4 H, s); 2.28–2.37 (2 H, m); 3.05 (1.3 H, s); 3.15 (1 H, m); 3.21 (0.7 H, s); 3.37 (0.7 H, t, J = 7.1 Hz); 3.49 (1.3 H, t, J = 7.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.0; 18.1; 24.7; 25.0; 25.1; 26.9; 27.1; 28.48; 28.53; 29.8; 29.9; 31.7; 33.4; 37.7; 37.9; 38.0; 38.4; 40.5; 42.5; 44.0; 44.1; 44.5; 44.7; 57.8; 57.8; 58.8; 59.4; 173.1; 173.3.

10

20

30

40

100	3	例No. 424/ ア シル化 75%	[M+H] ⁺ = 319.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.68–0.75 (2 H, m); 0.94–1.00 (2 H, m); 1.14–1.40 (6 H, m); 1.41–1.78 (12 H, m); 1.84 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.07 (1 H, m); 2.26 (3.6 H, s); 2.28 (2.4 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.35 (1.2 H, s); 3.51 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz); 3.66 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.2; 12.0; 12.3; 25.0; 25.2; 27.05; 27.1; 27.6; 28.51; 28.54; 29.7; 29.8; 32.1; 33.4; 37.7; 37.9; 37.8; 40.6; 42.4; 44.2; 44.3; 44.8; 45.3; 57.7; 57.9; 59.2; 60.3; 172.0; 172.1.	
101	3	例No. 100/ 還 元 84%	[M+H] ⁺ = 305.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.07–0.13 (2 H, m); 0.44–0.50 (2 H, m); 0.90 (1 H, m); 1.20–1.35 (6 H, m); 1.38–1.74 (12 H, m); 2.04 (1 H, tt, J = 10.8 および 7.6 Hz); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, d, J = 6.6 Hz); 2.42 (2 H, s); 2.63 (2 H, t, J = 6.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.8; 9.7; 25.0; 27.2; 28.4; 33.0; 34.9; 37.9; 41.5; 44.3; 54.6; 57.7; 61.8; 69.4.	10
102	3	例No. 99/ 還 元 89%	[M+H] ⁺ = 319.4, Rt = 1.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.18–1.34 (6 H, m); 1.40–1.92 (16 H, m); 1.98–2.10 (3 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.44 (2 H, d, J = 6.9 Hz); 2.48–2.60 (3 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 25.0; 27.2; 27.7; 28.4; 33.1; 34.9; 35.4; 37.9; 41.6; 44.3; 54.8; 57.6; 63.3; 69.3.	20
103	3	例No. 424/ ア シル化 68%	[M+H] ⁺ = 333.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.11–0.16 (2 H, m); 0.46–0.60 (2 H, m); 1.08 (1 H, m); 1.12–1.84 (18 H, m); 2.05 (1 H, tt, J = 11.0 および 7.6 Hz); 2.17 (2 H, dd, J = 6.7 および 4.8 Hz); 2.24 (2.5 H, s); 2.25 (3.5 H, s); 3.13 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.42 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.51 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.4; 6.9; 7.0; 25.10; 25.12; 26.9; 27.1; 28.46; 28.50; 29.8; 29.79; 29.83; 31.9; 33.6; 37.81; 37.83; 39.3; 39.7; 40.4; 42.6; 44.0; 44.1; 44.3; 45.4; 53.4; 57.76; 57.85; 58.8; 60.3; 171.1; 171.2.	30
104	3	例No. 103/ 還 元 58%	[M+H] ⁺ = 319.4, Rt = 1.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.00–0.05 (2 H, m); 0.32–0.44 (2 H, m); 0.64 (1 H, m); 1.20–1.70 (20 H, m); 2.04 (1 H, tt, J = 10.7 および 7.6 Hz); 2.26 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.42–2.48 (2 H, m); 2.54 (2 H, t, J = 6.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 9.2; 25.0; 27.2; 28.4; 33.2; 34.0; 35.1; 37.9; 41.3; 44.3; 54.6; 57.0; 57.7; 69.5.	
105	3	例No. 424/ ア シル化 54%	[M+H] ⁺ = 347.4, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.13–1.95 (20 H, m); 2.00–2.19 (3 H, m); 2.25 (2.7 H, s); 2.27 (3.3 H, s); 2.34 (1.2 H, d, J = 7.4 Hz); 2.35 (0.8 H, d, J = 7.4 Hz); 2.73 (1 H, m); 3.16 (1.2 H, s); 3.20 (0.8 H, s); 3.46 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.48 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 18.8; 25.11; 25.15; 26.9; 27.1; 28.48; 28.54; 28.6; 29.7; 32.1; 32.37; 32.39; 33.6; 37.7; 37.9; 40.6; 41.1; 41.5; 42.4; 44.0; 44.1; 44.3; 45.6; 57.7; 57.8; 58.5; 60.3; 170.8; 171.0.	40

108	1	例No. 427/ ア シル化/ 68%	[M+H] ⁺ = 347.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.97 および 0.975 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.30–1.42 (m, 2H); 1.58 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 1.61–2.00 (m, 11H); 2.18–2.25 (m, 2H); 3.05 および 3.06 (2 t, 4H, J = 7.0 Hz); 3.30 および 3.36 (2 s, 2H); 3.40–3.49 (m, 2H); 6.87 および 6.89 (2 t, 1H, J = 3.6 Hz); 7.07 および 7.11 (2 dd, 1H, J = 5.1, 1.5 Hz); 7.26 および 7.29 (2 dd, 1H, J = 5.1, 1.5 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 14.0; 15.9; 16.1; 18.3; 18.4; 18.9; 30.8; 31.0; 31.04; 31.7; 36.4; 36.9; 37.8; 40.2; 42.2; 43.9; 45.0; 46.7; 46.8; 55.6; 56.7; 58.7; 59.0; 123.5; 123.7; 124.6; 125.0; 126.4; 126.6; 171.8; 171.9.	10
109	2	例No. 428/ ア シル化/ 70%	[M+H] ⁺ = 347.2, Rt = 1.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.87–0.99 (m, 3H); 1.33–1.42 (m, 2H); 1.57–1.87 (m, 12H); 2.14 (t, 1H, J = 7.6 Hz); 2.20 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 3.07 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.11 (s, 1H); 3.20 (s, 1H); 3.44–3.58 (m, 2H); 6.84 (d, 0.5H, J = 3.5 Hz); 6.87 (d, 0.5H, J = 3.5 Hz); 7.05–7.11 (m, 1H); 7.24–7.30 (m, 1H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.96; 14.0; 15.9; 18.4; 30.76; 30.81; 36.3; 36.7; 40.1; 42.2; 44.0; 45.1; 46.71; 46.72; 123.6; 124.7; 126.4; 126.5; 171.8.	20
110	1	例No. 429/ ア シル化/ 73%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.92–1.00 (m, 3H); 1.21–1.32 (m, 2H); 1.50 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 1.58–1.82 (m, 9H); 1.94–2.14 (m, 2H); 2.17–2.26 (m, 2H); 2.92–2.98 (m, 4H); 3.25 (s, 1H); 3.38–3.48 (m, 3H); 7.26–7.34 (m, 3H); 7.36–7.46 (m, 2H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 14.01; 14.04; 16.5; 16.8; 18.3; 18.5; 18.9; 28.5; 29.4; 30.9; 31.2; 36.3; 36.9; 37.7; 40.4; 42.4; 43.8; 45.0; 46.6; 46.7; 55.3; 56.6; 59.3; 59.6; 126.5; 126.7; 127.5; 127.7; 127.87; 127.94; 171.8; 171.9.	30
194	2	例No. 430/ ア シル化/ 60%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.89 および 0.94 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.25–1.35 (m, 2H); 1.54–2.00 (m, 12H); 2.10 および 2.19 (2 t, 2H, J = 7.5 Hz); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.14 および 3.05 (2s, 2H); 3.49 (td, 2H, J = 14.0, 7.1 Hz); 7.25–7.34 (m, 3H); 7.36–7.45 (m, 2H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.9; 14.0; 16.6; 18.4; 28.8; 28.9; 30.88; 30.9; 34.4; 36.3; 36.7; 40.4; 42.4; 44.1; 45.2; 46.6; 56.1; 57.7; 59.3; 126.6; 126.7; 127.5; 127.6; 127.8; 127.9; 137.6; 171.8.	40
112	1	例No. 429/ 還 元的アミノ化/ 52%	[M+H] ⁺ = 327.4, Rt = 0.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.28–1.43 (m, 4H); 1.55–1.66 (m, 4H); 1.72–1.86 (m, 6H); 2.05 (brs, 2H); 2.66–2.73 (m, 2H); 2.80 (s, 2H); 2.83–2.90 (m, 2H); 3.10 (t, 4H, J = 7.0 Hz); 7.31–7.38 (m, 3H); 7.42–7.49 (m, 2H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.8; 16.4; 20.4; 29.0; 29.2; 33.2; 41.5; 46.9; 56.4; 64.5; 127.4; 127.7; 128.3.	

113	2	例 No. 430/ 還元的アミノ化 42%	$[M+H]^+ = 327.4$, Rt = 1.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.78–0.94 (m, 3H); 1.20–1.50 (m, 6H); 1.54–1.80 (m, 8H); 1.90–2.10 (m, 2H); 2.17 (s, 2H); 2.28–2.43 (m, 2H); 2.46–2.58 (m, 2H); 2.93–3.00 (m, 4H); 7.25–7.34 (m, 3H); 7.40 (t, 2H, J = 7.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.0; 16.7; 20.8; 26.9; 27.0; 29.1; 30.9; 34.2; 41.3; 46.7; 54.4; 56.7; 126.5; 127.8; 127.9.	
114	3	例 No. 17/ アルキル化 56%	$[M+H]^+ = 293.3$, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.28 (m, 2H); 1.68 (dt, 2H, J = 3.0 および 14.0 Hz); 1.89 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 2.11 (s, 6H); 2.20 (dt, 2H, J = 3.1 および 13.0 Hz); 2.45 (br d, 2H, J = 13.8 Hz); 2.85 (s, 3H); 3.23–3.28 (m, 2H); 6.85 (br d, 1H, J = 3.4 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6 および 5.1 Hz); 7.20 (dd, 1H, J = 1.0 および 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.3 (2C); 29.8 (2C); 30.3; 31.7; 38.0 (2C); 44.3; 46.1; 58.4; 122.7; 123.6; 125.9; 145.8; 178.9.	10
115	3	例 No. 17/ アルキル化 67%	$[M+H]^+ = 335.3$, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.92 (dt, 3H, J = 7.4 Hz); 1.20–1.35 (m, 4H); 1.44–1.53 (m, 2H); 1.61–1.73 (m, 2H); 1.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.10 (m, 6H); 2.20 (dt, 2H, J = 13.1 Hz); 2.44 (d, 2H, J = 2.6 および 13.6 Hz); 3.21–3.30 (m, 4H); 6.83–6.86 (m, 1H); 6.99–7.03 (m, 1H); 7.18–7.21 (m, 1H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 19.9; 28.2 (2C); 29.3; 30.4; 31.8 (2C); 37.9 (2C); 42.2; 43.7; 44.6; 58.4; 122.7; 123.6; 125.9; 145.9; 178.7.	20
116	3	例 No. 17/ アルキル化 18%	$[M+H]^+ = 361.3$, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16 (m, 4H); 1.47–1.58 (m, 2H); 1.60–1.74 (m, 6H); 1.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.11 (s, 6H); 2.12–2.25 (m, 3H); 2.45 (d, 2H, J = 13.8 Hz); 3.21 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 3.25–3.30 (m, 2H); 6.86 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6 および 5.1 Hz); 7.20 (dd, 1H, J = 1.1 および 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1 (2C); 28.2; 30.3 (2C); 30.6; 31.8; 37.9 (2C); 38.0; 44.1; 44.6; 47.5; 58.5; 122.8; 123.6; 126.0; 178.8.	30
118	2	例 No. 2/ アルキル化 71%	$[M+H]^+ = 301.3$, Rt = 2.4 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.93 (d, 2H, J = 13.0 Hz); 1.04 (dt, 2H, J = 14.0, 3.3 Hz); 1.45 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.71 (dd, 2H, J = 14.8, 2.6 Hz); 1.82 (dt, 2H, J = 13.6, 3.0 Hz); 2.25 (s, 6H); 2.58 (s, 2H); 2.65 (s, 3H); 3.06–3.11 (m, 2H); 7.12–7.20 (m, 3H); 7.23–7.29 (m, 2H). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 26.7; 27.9; 28.8; 29.1; 36.2; 36.8; 43.5; 45.1; 56.6; 125.5; 127.6; 130.5; 139.0; 177.7.	40

119	1	例 No. 1 / アルキルヒ 45%	[M+H] ⁺ = 301.3, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.52–1.60 (m, 4H); 1.67–1.75 (m, 2H); 1.83–1.94 (m, 4H); 2.28 (s, 6H); 2.78 (s, 3H); 2.79 (s, 2H); 3.21–3.42 (m, 2H); 7.14–7.20 (m, 1H); 7.21–7.25 (m, 4H). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.4; 29.4; 29.6; 32.8; 36.8; 37.4; 42.6; 46.0; 57.6; 125.7; 127.7; 130.7; 139.2; 179.0.
120	2	例 No. 2 / アルキルヒ 34%	[M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.02 (d, 2H, J = 13.3 Hz); 1.13 (dt, 2H, J = 14.0, 3.3 Hz); 1.26 (qd, 2H, J = 14.0, 7.3 Hz); 1.39–1.48 (m, 2H); 1.58 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 1.71–1.78 (m, 2H); 2.10 (dt, 2H, J = 13.4, 2.9 Hz); 2.30 (s, 6H); 2.61 (s, 2H); 3.11 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 3.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 7.09–7.13 (m, 2H); 7.15–7.28 (m, 3H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 19.9; 27.2; 28.6; 29.3; 29.6; 36.9; 37.0; 42.1; 43.6; 44.8; 57.2; 125.6; 127.6; 127.7; 130.7; 139.5; 179.0.
121	1	例 No. 1 / アルキルヒ 35%	[M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.23–1.34 (m, 2H); 1.41–1.61 (m, 6H); 1.69–1.77 (m, 2H); 1.82–1.92 (m, 4H); 2.28 (s, 6H); 2.81 (s, 2H); 3.19–3.25 (m, 4H); 7.13–7.19 (m, 1H); 7.20–7.25 (m, 4H). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.8; 20.0; 28.5; 29.3; 29.4; 32.7; 36.9; 37.5; 42.1; 43.1; 43.6; 57.6; 125.7; 127.8; 130.8; 139.4; 178.8.
222	2	例 No. 2 / アルキルヒ 31%	[M+H] ⁺ = 369.3, Rt = 3.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.00–1.20 (m, 6H); 1.45–1.65 (m, 8H); 1.70–1.78 (m, 2H); 2.00–2.20 (m, 3H); 2.31 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 3.11–3.18 (m, 4H); 7.09–7.28 (m, 5H). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 27.1; 28.6; 29.7; 30.2; 36.9; 37.0; 44.1; 44.7; 47.5; 57.3; 125.6; 127.7; 130.7; 139.4; 179.2.
123	1	例 No. 1 / アルキルヒ 16%	[M+H] ⁺ = 369.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.26 (m, 2H); 1.48–1.80 (m, 13H); 1.84–1.94 (m, 3H); 2.09–2.18 (m, 1H); 2.29 (s, 6H); 2.83 (s, 2H); 3.17 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 3.26 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 7.15–7.29 (m, 5H). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 28.6; 29.4; 30.3; 32.7; 37.0; 37.6; 38.0; 43.2; 44.0; 47.4; 57.7; 125.7; 127.8; 130.8; 139.4; 179.0.
215124	1	例 No. 24a / アルキルヒ 38%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 248.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 293.3 (70 %), Rt = 1.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.51 (m, 2H); 1.73–1.82 (m, 2H); 1.96–2.09 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.18 (s, 2H); 2.83 (s, 3H); 3.21 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.7; 32.7; 32.9; 35.3; 38.0; 44.0; 59.3; 62.4; 123.4; 124.9; 126.3; 173.8.

10

20

30

40

125	1	例 No. 24a / アルキル化/ 52%	[M+H] ⁺ = 335.3, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.26– 1.36 (m, 2H); 1.42–1.52 (m, 4H); 1.72–1.81 (m, 2H); 1.95–2.09 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.18 (s, 2H); 3.20 (s, 2H); 3.25 (t, 2H, J = 7.3 Hz); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.8; 20.0; 29.3; 32.7; 32.8; 35.5; 38.1; 42.1; 44.3; 57.9; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 142.5; 173.5.
126	1	例 No. 24a / アルキル化/ 33%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 316.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361.4 (70 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.26 (m, 2H); 1.42–1.59 (m, 4H); 1.60–1.82 (m, 7H); 1.97–2.17 (m, 4H); 2.12 (s, 6H); 2.19 (s, 2H); 3.19 (d, 2H, J = 7.9 Hz); 3.24 (s, 2H); 6.87 (br s, 1H); 7.03–7.07 (m, 1H); 7.23–7.28 (m, 1H). 1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.09–1.19 (m, 2H); 1.30– 1.38 (m, 2H); 1.44–1.74 (m, 9H); 1.77–1.94 (m, 2H); 2.01 (s, 6H); 2.08 (s, 2H); 2.09–2.18 (m, 2H); 3.07 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 3.16 (s, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.04–7.08 (m, 1H); 7.40–7.45 (m, 1H). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 24.6; 29.7; 32.0; 35.1; 37.3; 37.6; 38.9; 43.0; 46.3; 57.8; 58.7; 123.5; 124.7; 126.3; 143.3; 172.4.
127	2	例 No. 24b / アルキル化/ 25%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 316.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361.4 (8 %), Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12–1.22 (m, 2H); 1.42–1.56 (m, 4H); 1.57–1.70 (m, 4H); 1.73–1.81 (m, 2H); 2.01–2.17 (m, 5H); 2.18 (s, 6H); 2.36 (s, 2H); 3.06 (s, 2H); 3.15 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 6.91 (br d, 1H, J = 3.4 Hz); 7.07 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.29 (br d, 1H, 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 30.4; 32.4; 32.8; 35.6; 38.0; 38.1; 43.4; 47.4; 59.0; 124.2; 125.8; 126.5; 173.6.
128	1	例 No. 24a / アルキル化/ 61%	[M+H] ⁺ = 361.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.41–1.50 (2 H, m); 1.55–1.70 (5 H, m); 1.72–1.91 (4 H, m); 1.93–2.04 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.25 (1 H, td, J = 15.6 お よび 7.9 Hz); 3.14–3.20 (4 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 28.2; 32.7; 32.8; 33.7; 34.3; 35.5; 38.1; 40.5; 44.3; 58.2; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 173.4.
129	2	例 No. 24b / アルキル化/ 50%	[M+H] ⁺ = 361.3, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.65 (6 H, m); 1.70–1.91 (4 H, m); 1.93–2.09 (6 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.22 (1 H, td, J = 15.6 および 7.9 Hz); 2.31 (2 H, s); 3.03 (2 H, s); 3.13 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.5; 28.2; 32.7; 32.9; 33.6; 34.2; 35.5; 38.1; 40.5; 43.8; 58.7; 59.5; 123.4; 125.0; 126.2; 173.4.

10

20

30

40

130	1	例 No. 24a / アルキル化/ 58%	[M+H] ⁺ = 347.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.03–0.09 (2 H, m); 0.44–0.49 (2 H, m); 0.60–0.70 (1 H, m); 1.38–1.50 (4 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.90–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.23 (2 H, s); 3.34 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 8.6; 32.5; 32.7; 32.8; 35.5; 38.0; 42.6; 44.3; 58.5; 59.3; 123.4; 124.8; 126.3; 173.5.
131	2	例 No. 24b / アルキル化/ 38%	[M+H] ⁺ = 347.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.02 (2 H, q, J = 5.4 Hz); 0.39–0.45 (2 H, m); 0.55–0.65 (1 H, m); 1.36 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.0 Hz); 1.42–1.51 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.92–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.08 (2 H, s); 3.30 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.8 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 8.6; 32.4; 32.7; 32.9; 35.5; 38.1; 42.6; 43.9; 59.0; 59.5; 123.4; 124.9; 126.2; 173.5.
132	1	例 No. 24a / アルキル化/ 69%	[M+H] ⁺ = 347.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.63–1.78 (4 H, m); 1.85–2.09 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.52 (1 H, td, J = 15.6 および 7.8 Hz); 3.17 (2 H, s); 3.29 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 6.84 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.4; 26.4; 32.6; 32.8; 33.9; 35.7; 38.1; 44.1; 47.8; 58.2; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 173.6.
133	2	例 No. 24b / アルキル化/ 83%	[M+H] ⁺ = 347.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.48 (2 H, m); 1.63–1.77 (4 H, m); 1.80–2.09 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.47 (1 H, sept, J = 7.7 Hz); 3.01 (2 H, s); 3.25 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.4; 26.4; 32.7; 32.8; 33.9; 35.7; 38.1; 43.6; 47.8; 58.9; 59.6; 123.4; 125.0; 126.2; 173.6.
134	1	例 No. 24a / アルキル化/ 61%	[M+H] ⁺ = 333.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.18–0.23 (2 H, m); 0.49–0.55 (2 H, m); 0.83–0.94 (1 H, m); 1.44–1.52 (2 H, m); 1.74–1.83 (2 H, m); 1.90–2.08 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.13 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.32 (2 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 4.4 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.4; 9.1; 19.8; 32.7; 32.9; 35.6; 38.1; 44.2; 47.0; 58.2; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 173.4.

10

20

30

40

135	2	例 No. 24b/ アルキル化/ 40%	[M+H] ⁺ = 333.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.14–0.19 (2 H, m); 0.44–0.50 (2 H, m); 0.78–0.88 (1 H, m); 1.44–1.53 (2 H, m); 1.72–1.81 (2 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 3.10 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.16 (2 H, s); 6.86 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.4; 9.1; 32.7; 32.9; 35.7; 38.1; 43.7; 47.0; 58.7; 59.6; 123.4; 125.0; 126.2; 173.4.
136	1	例 No. 24a/ アルキル化/ 57%	[M+H] ⁺ = 377.3, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.52 (3 H, m); 1.63–1.93 (6 H, m); 1.95–2.08 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.20–3.27 (2 H, m); 3.28–3.41 (2 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.75–3.88 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.1 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 31.4; 32.67; 32.72; 32.74; 33.3; 35.6; 38.0; 40.0; 44.2; 58.4; 59.2; 67.7; 77.0; 123.4; 124.8; 126.2; 173.6.
137	2	例 No. 24b/ アルキル化/ 53%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 332.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 377.4 (10 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.39–1.50 (3 H, m); 1.60–1.80 (4 H, m); 1.80–1.90 (2 H, m); 1.94–2.09 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 3.05–3.12 (2 H, m); 3.24–3.38 (2 H, m); 3.64–3.71 (1 H, m); 3.72–3.85 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.1 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 31.4; 32.7; 32.73; 32.8; 33.2; 35.6; 39.9; 43.6; 58.9; 59.5; 67.7; 76.9; 123.4; 124.9; 126.2; 173.6.
138	1	例 No. 24a/ アルキル化/ 51%	[M+H] ⁺ = 377.4, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.28–1.40 (2 H, m); 1.43–1.53 (4 H, m); 1.62–1.90 (3 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 3.14 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.23 (2 H, s); 3.35 (2 H, dt, J = 11.8 および 1.9 Hz); 3.96 (2 H, br dd, J = 11.5 および 2.6 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.3 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 4.9 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 4.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.7; 32.7; 32.8; 33.7; 35.8; 38.0; 44.1; 48.4; 59.2; 59.9; 67.5; 67.7; 123.5; 124.8; 126.3; 174.1.
139	2	例 No. 24b/ アルキル化/ 45%	[M+H] ⁺ = 377.4, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.31 (2 H, ddd, J = 17.6, 11.8 および 4.4 Hz); 1.43–1.54 (4 H, m); 1.71–1.85 (3 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 3.05–3.12 (4 H, m); 3.32 (2 H, dt, J = 11.7 および 2.2 Hz); 3.91–3.97 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.7; 32.7; 32.9; 33.7; 35.8; 38.1; 43.3; 48.3; 59.6; 59.9; 67.5; 123.5; 125.0; 126.3; 174.1.

10

20

30

40

140	2	例 No. 24b / アルキル化/ 42%	[M+H] ⁺ = 377.2, 低 UV 活性	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.61 (5 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.91–2.09 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–1.26 (1 H, m); 2.32 (2 H, s); 3.05 (2 H, s); 3.24 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.32 (1 H, dd, J = 8.3 および 6.9 Hz); 3.72 (1 H, dd, J = 15.4 および 7.7 Hz); 3.79–3.90 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.7; 32.2; 32.7; 32.72; 32.9; 35.6; 36.9; 38.1; 41.3; 43.7; 58.6; 59.5; 67.8; 73.1; 123.5; 125.0; 126.2; 173.6.	10
141	1	例 No. 24a / アルキル化/ 49%	[M+H] ⁺ = 377.2, 低 UV 活性	1H-NMR (CDCl ₃): 1.41–1.70 (5 H, m); 1.72–1.81 (2 H, m); 2.00–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–1.18 (2 H, m); 2.19 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.28 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.36 (1 H, dd, J = 8.3 および 6.9 Hz); 3.71–3.78 (1 H, m); 3.82–3.93 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.7; 32.2; 32.7; 32.79; 35.6; 36.1; 36.9; 38.1; 41.4; 44.2; 58.1; 59.2; 67.9; 73.1; 123.5; 124.8; 126.3; 173.6.	20
142	1	例 No. 24a / アルキル化/ 25%	[M+H] ⁺ = 363.2, 低 UV 活性	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.57–1.67 (2 H, m); 1.73–1.82 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 2.47–2.56 (1 H, m); 3.19–3.26 (3 H, m); 3.36 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.47 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.3 Hz); 3.76 (1 H, td, J = 8.5 および 7.3 Hz); 3.82–3.91 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 32.6; 32.8; 35.8; 38.0; 38.1; 44.0; 45.3; 58.8; 59.2; 67.7; 71.4; 123.5; 124.8; 126.3; 174.0.	30
143	2	例 No. 24b / アルキル化/ 22%	[M+H] ⁺ = 363.2, 低 UV 活性	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.51 (2 H, m); 1.52–1.62 (1 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.89–2.09 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 2.42–2.50 (1 H, m); 3.07 (2 H, s); 3.18 (1 H, dd, J = 13.7 および 7.5 Hz); 3.31 (1 H, dd, J = 13.7 および 7.6 Hz); 3.42 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.2 Hz); 3.68–3.88 (3 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 32.7; 32.8; 35.8; 37.9; 38.1; 43.5; 45.2; 59.2; 59.5; 67.6; 71.3; 123.5; 125.0; 126.3; 174.0.	40

144	1	例 No. 24a / アルキル化 49%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 327.2 (95 %) [M+H] ⁺ = 372.2 (100 %), Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.87 (2 H, m); 1.26 (2 H, m); 1.44–1.52 (2 H, m); 1.70 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 1.76– 1.84 (2 H, m); 1.96–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.21 (2 H, s); 3.31 (2 H, s); 3.48 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 0.8 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.6; 14.1; 32.6; 32.7; 35.7; 38.0; 41.2; 44.0; 59.2; 123.0; 123.4; 124.8; 126.3; 174.1.
145	2	例 No. 24b / アルキル化 50%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 327.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 372.2 (90 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.85 (2 H, m); 1.23 (2 H, m); 1.49 (2 H, ddd, J = 13.2, 9.1 および 4.0 Hz); 1.66 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.92–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 3.16 (2 H, s); 3.44 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.5; 14.0; 32.5; 32.7; 32.9; 35.7; 38.1; 41.1; 43.4; 59.5; 122.9; 123.5; 125.0; 126.3; 174.1.
146	1	例 No. 24a / アルキル化 51%	[M+H] ⁺ = 349.2, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.53 (2 H, m); 1.73–1.85 (3 H, m); 1.97–2.08 (3 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.21 (2 H, d, J = 2.8 Hz); 2.41–2.52 (1 H, m); 2.62–2.70 (1 H, m); 3.34 (1 H, d, J = 10.1 Hz); 3.44–3.57 (3 H, m); 4.46–4.53 (1 H, m); 4.62–4.69 (1 H, m); 4.93– 5.00 (1 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.8; 32.6; 32.64; 32.7; 35.8; 38.0; 43.8; 48.1; 59.3; 60.0; 68.5; 81.3; 123.4; 124.8; 126.2; 142.8; 174.3.
147	2	例 No. 24b / アルキル化 32%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 304.2, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.41–1.56 (2 H, m); 1.64–1.83 (3 H, m); 1.90–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.35 (2 H, d, J = 5.0 Hz); 2.39–2.49 (1 H, m); 2.58–2.60 (1 H, m); 3.20 (1 H, d, J = 10.0 Hz); 3.32 (1 H, d, J = 10.0 Hz); 3.42–3.53 (2 H, m); 4.41–4.48 (1 H, m); 4.59–4.65 (1 H, m); 4.90–4.97 (1 H, m); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 お よび 3.5 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.8; 32.66; 32.7; 32.8; 35.9; 38.1; 43.4; 48.1; 59.5; 60.4; 68.5; 81.5; 123.4; 124.9; 126.2; 142.7; 174.3.

10

20

30

40

148	1	例 No. 24a / アルキル化 44%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 304.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 349.3 (100 %), Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.50 (2 H, m); 1.67 (1 H, br s); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.93–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.16 (2 H, s); 3.17–3.25 (1 H, m); 3.59 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.46 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.2 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.6; 32.7; 34.1; 35.9; 38.0; 43.9; 45.4; 59.2; 75.4; 123.5; 124.8; 126.3; 174.0.
149	2	例 No. 24b / アルキル化 46%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 304.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 349.2 (100 %), Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.62–1.77 (3 H, m); 1.90–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 3.13–3.21 (1 H, m); 3.55 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.42 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.74 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.2 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.7; 32.8; 34.0; 35.9; 38.1; 43.2; 45.4; 59.5; 75.4; 123.5; 125.0; 126.3; 174.0.
150	1	例 No. 24a / アルキル化 58%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 346.3 (95 %) [M+H] ⁺ = 386.3 (100 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.74–1.83 (2 H, m); 1.93–1.98 (2 H, m); 1.99–2.07 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.27 (6 H, m); 2.49–2.59 (2 H, m); 3.25 (2 H, s); 3.36–3.41 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.8; 32.1; 32.7; 33.8; 34.8; 35.6; 38.0; 39.0; 44.0; 58.5; 59.2; 123.4; 124.1; 124.8; 126.3; 174.0.
151	2	例 No. 24b / アルキル化 85%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 341.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 386.3 (85 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.52 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.89–1.94 (2 H, m); 1.95–2.07 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.12–2.23 (4 H, m); 2.33 (2 H, s); 2.47–2.56 (2 H, m); 3.11 (2 H, s); 3.33–3.38 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.8; 32.1; 32.7; 32.9; 33.8; 34.8; 35.7; 38.1; 39.0; 59.0; 59.6; 123.5; 124.1; 125.0; 126.3; 174.0.
154	2	例 No. 153 / アルキル化 64%	[M+H] ⁺ = 307.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.51 (2 H, m); 1.66–1.79 (2 H, m); 1.82–2.09 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.47 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 2.82 (3 H, s); 3.20 (2 H, s); 6.51 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 29.7; 32.6; 33.0; 35.3; 38.1; 44.1; 59.4; 60.5; 124.5; 124.9; 137.9; 173.8.
155	1	例 No. 152 / アルキル化 63%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 262.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 307.3 (10 %), Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.52 (2 H, m); 1.68–1.76 (2 H, m); 1.85–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.30 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 2.79 (3 H, s); 3.05 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.68 (1 H, m). 1H-NMR (CDCl ₃): 15.2; 29.6; 32.6; 33.1; 35.4; 38.2; 43.3; 59.6; 61.2; 124.4; 124.9; 137.8; 173.8.

10

20

30

40

156	2	例 No. 153 / アルキル化/ 68%	[M+H] ⁺ = 349.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.92 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.25–1.36 (2 H, m); 1.43–1.52 (4 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.85–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 3.19 (2 H, s); 3.25 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.8; 15.2; 20.0; 29.3; 32.7; 32.8; 35.5; 38.1; 42.0; 44.5; 57.8; 59.4; 124.5; 124.9; 137.8; 173.6.
157	1	例 No. 152 / アルキル化/ 68%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 304.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 349.4 (10 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.22–1.33 (2 H, m); 1.39–1.51 (4 H, m); 1.66–1.76 (2 H, m); 1.86–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.04 (2 H, s); 3.21 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.60 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.65–6.68 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 15.2; 20.0; 29.3; 32.6; 32.9; 35.6; 38.2; 42.0; 43.6; 58.7; 59.6; 124.4; 124.9; 137.8; 173.6.
158	2	例 No. 153 / アルキル化/ 13%	[M+H] ⁺ = 375.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.27 (2 H, m); 1.42–1.80 (11 H, m); 1.84–2.20 (12 H, m); 2.48 (3 H, s); 3.19 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 3.24 (2 H, br s); 6.63 (1 H, br s); 6.70 (1 H, br s). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.3; 25.1; 30.4; 32.3; 32.7; 35.5; 38.0; 47.4; 124.7; 173.6. . ほかのすべてのシグナルは、低試料濃度に基づき同定できなかった。
159	1	例 No. 152 / アルキル化/ 32%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 330.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 375.4 (10 %), Rt = 3.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.11–1.22 (2 H, m); 1.42–1.76 (10 H, m); 1.85–1.97 (2 H, m); 2.00–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.06 (2 H, s); 3.15 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.65–6.68 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 25.1; 30.4; 32.6; 32.9; 35.7; 38.0; 38.2; 43.5; 47.4; 59.1; 59.7; 126.4; 125.0; 137.8; 173.8.
160	1	例 No. 152 / アルキル化/ 66%	[M+H] ⁺ = 347.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.12–0.18 (2 H, m); 0.43–0.49 (2 H, m); 0.77–0.87 (1 H, m); 1.43–1.52 (2 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.85–2.08 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.45 (3 H, s); 3.08 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.14 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 6.65–6.69 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.4; 9.0; 15.2; 32.5; 32.9; 35.6; 38.1; 43.5; 46.9; 58.8; 59.6; 124.4; 124.9; 137.8; 173.4.

10

20

30

40

161	1	例 No. 152 / アルキルヒ 69%	$[M+H]^+ = 316.3$ (100 %) $[M+H]^+ = 361.3$ (10 %), Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.65–1.75 (4 H, m); 1.80–2.10 (8 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.30 (2 H, s); 2.42–2.51 (1 H, m); 2.47 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.01 (2 H, s); 3.25 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 18.4; 18.5; 24.8; 26.4; 26.5; 32.6; 32.8; 33.9; 35.7; 38.2; 43.4; 47.8; 59.0; 59.7; 124.4; 124.9; 137.8; 173.7.
163	2	例 No. 162 ス テップ3/ ア ルキルヒ 87%	$[M+H]^+ = 329.4$, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.93 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.27–1.42 (4 H, m); 1.45–1.53 (2 H, m); 1.70–1.78 (2 H, m); 1.85–2.20 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 2.14–2.25 (2 H, m); 3.23 (2 H, s); 3.26 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.8; 20.0; 29.4; 30.2; 32.9; 35.7; 38.0; 42.1; 44.6; 57.9; 60.2; 126.7; 127.4; 127.8; 173.6.
164	1	例 No. 431/ ア ルキルヒ 61%	$[M+H]^+ = 329.4$, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.88 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.22–1.46 (6 H, m); 1.66–1.75 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.31 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.97 (2 H, s); 3.20 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.7; 20.0; 29.3; 30.1; 30.11; 30.2; 30.25; 32.9; 33.0; 35.8; 38.0; 41.9; 43.6; 58.9; 60.5; 126.6; 126.7; 127.6; 127.7; 136.4; 173.6.
165	2	例 No. 162 ス テップ3/ ア ルキルヒ 26%	$[M+H]^+ = 355.4$, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14–1.27 (2 H, m); 1.33–1.43 (2 H, m); 1.50–1.80 (9 H, m); 1.90–2.20 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.08–2.20 (4 H, m); 3.19 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 3.26 (2 H, s); 7.27–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 30.2; 30.5; 32.8; 35.8; 38.0; 38.1; 44.5; 47.4; 58.3; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 173.8.
166	1	例 No. 431 ア ルキルヒ 27%	$[M+H]^+ = 355.4$, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.10–1.20 (2 H, m); 1.30–1.40 (2 H, m); 1.42–1.75 (8 H, m); 1.84–2.20 (3 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.10–2.30 (2 H, br s); 2.35 (2 H, s); 3.00 (2 H, s); 3.11 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 30.0; 30.2; 30.3; 33.0; 35.9; 37.9; 38.0; 43.6; 47.3; 59.2; 60.4; 126.6; 127.5; 127.7; 173.7.
167	2	例 No. 162 ス テップ3/ ア ルキルヒ 58%	$[M+H]^+ = 369.4$, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.39 (2 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.13–2.25 (2 H, m); 2.16 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 4.62 (2 H, s); 6.95–6.98 (2 H, m); 7.23–7.30 (4 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 32.7; 35.7; 38.0; 41.0; 44.6; 56.9; 60.1; 125.5; 126.72; 126.74; 126.8; 127.4; 127.8; 139.0; 173.4.

10

20

30

40

167	2	例 No. 162 ス テップ 3 / ア ルキルヒ 45%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.03–0.09 (2 H, m); 0.43–0.49 (2 H, m); 0.59–0.70 (1 H, m); 1.33–1.45 (4 H, m); 1.69–1.78 (2 H, m); 1.85–2.01 (2 H, m); 2.03 (6 H, d, J = 1.3 Hz); 2.13 (2 H, s); 2.15–2.26 (2 H, m); 3.26 (2 H, s); 3.34 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.27–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.7; 8.9; 30.6; 32.8; 33.4; 36.0; 38.3; 43.0; 44.9; 58.6; 60.4; 127.0; 127.7; 128.0; 173.9.	
168	1	例 No. 431 / アルキルヒ 50%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.01–0.04 (2 H, m); 0.38–0.44 (2 H, m); 0.54–0.64 (1 H, m); 1.30–1.40 (4 H, m); 1.66–1.76 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.16–2.32 (2 H, m);); 2.36 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 3.38 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34– 7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 8.6; 30.1; 32.4; 33.1; 35.8; 38.1; 42.6; 43.7; 59.2; 60.6; 126.6; 127.6; 127.7; 173.6.	10
169	2	例 No. 162 ス テップ 3 / ア ルキルヒ 64%	[M+H] ⁺ = 341.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.65–1.79 (5 H, m); 1.85–1.95 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.03– 2.09 (2 H, m); 2.12 (2 H, s); 2.12–2.27 (2 H, m); 2.53 (1 H, td, J = 15.6, 7.8 Hz); 3.20 (2 H, s); 3.29 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 7.26–7.30 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.4; 26.4; 30.3; 32.8; 34.0; 35.8; 38.0; 44.3; 47.9; 58.1; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 173.7.	20
170	1	例 No. 431 / アルキルヒ 45%	[M+H] ⁺ = 341.5, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.40 (2 H, m); 1.60–1.73 (4 H, m); 1.80–2.02 (6 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15– 2.33 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.45 (1 H, td, J = 15.6, 7.8 Hz); 2.95 (2 H, s); 3.24 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.3; 26.3; 30.1; 33.0; 33.8; 36.0; 38.1; 43.5; 47.8; 59.3; 60.5; 126.6; 127.6; 127.7; 173.7.	30
171	2	例 No. 162 ス テップ 3 / ア ルキルヒ 56%	[M+H] ⁺ = 327.4, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.18–0.23 (2 H, m); 0.49–0.55 (2 H, m); 0.83–0.94 (1 H, m); 1.35–1.43 (2 H, m); 1.71–1.79 (2 H, m); 1.85–2.02 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 2.16–2.30 (2 H, m); 3.13 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.35 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.36– 7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.4; 9.1; 30.3; 32.9; 35.8; 38.0; 44.6; 47.0; 57.9; 60.2; 126.7; 127.5; 127.7; 173.4.	40

172	1	例 No. 431 / アルキルヒ 58%	[M+H] ⁺ = 327.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.11–0.16 (2 H, m); 0.42–0.47 (2 H, m); 0.75–0.85 (1 H, m); 1.32–1.41 (2 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.33 (2 H, m); 2.36 (2 H, s); 3.05–3.10 (4 H, m); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.3; 9.0; 30.1; 33.0; 35.9; 38.0; 43.5; 46.9; 59.0; 60.4; 126.6; 127.5; 127.7; 173.4.
173	2	例 No. 162 ス テップ 3 / ア ルキルヒ 60%	[M+H] ⁺ = 355.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.56–1.68 (5 H, m); 1.68–2.02 (6 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.04–2.10 (2 H, m); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.30 (2 H, m); 3.14–3.20 (2 H, m); 3.22 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 28.2; 30.2; 32.9; 33.7; 34.3; 35.6; 38.0; 40.5; 44.6; 58.0; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 173.5.
174	1	例 No. 431 / アルキルヒ 51%	[M+H] ⁺ = 355.4, Rt = 3.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.31–1.40 (2 H, m); 1.47–1.53 (4 H, m); 1.66–1.85 (5 H, m); 1.88–2.02 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.14–2.30 (3 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.97 (2 H, s); 3.08–3.14 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.5; 28.2; 30.1; 33.1; 33.6; 34.2; 35.8; 38.1; 40.4; 43.7; 59.0; 60.5; 126.6; 127.6; 127.7; 173.5.
175	2	例 No. 162 ス テップ 3 / ア ルキルヒ 47%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 321.3 (20 %) [M+H] ⁺ = 366.3 (100 %), Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.87 (2 H, dd, J = 5.1 Hz); 1.26 (2 H, dd, J = 5.0 Hz); 1.35–1.44 (2 H, m); 1.71 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.74–1.82 (2 H, m); 2.03 (8 H, s); 2.10–2.21 (4 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.48 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 7.29 (3 H, d, J = 7.5 Hz); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.6; 14.1; 30.1; 32.6; 32.9; 35.8; 38.0; 41.2; 44.2; 58.9; 60.1; 123.0; 126.7; 127.4; 127.7; 174.2.
176	1	例 No. 431 / アルキルヒ 54%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 321.3 (25 %) [M+H] ⁺ = 366.3 (100 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.84 (2 H, dd, J = 5.2 Hz); 1.22 (2 H, dd, J = 4.9 Hz); 1.34–1.42 (2 H, m); 1.65 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.69–1.77 (2 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.18–2.33 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.42 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.5; 14.0; 30.1; 32.5; 33.1; 36.0; 38.0; 41.1; 43.4; 59.9; 60.5; 122.9; 126.7; 127.6; 127.8; 174.2.
177	2	例 No. 162 ス テップ 3 / ア ルキルヒ 58%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 335.3 (12 %) [M+H] ⁺ = 380.3 (100 %), Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.43 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.93–1.98 (2 H, m); 1.99–2.07 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.11–2.25 (7 H, m); 2.49–2.58 (2 H, m); 3.29 (2 H, s); 3.37–3.41 (2 H, m); 7.27–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.8; 30.1; 32.1; 32.9; 33.8; 34.9; 35.8; 38.0; 39.0; 44.3; 58.3; 60.2; 124.1; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.

10

20

30

40

178	1	例 No. 431 / アルキルヒ/ 65%	$[MH-HNMe_2]^+ = 335.3$ (20 %) $[M+H]^+ = 380.3$ (100 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.68–1.76 (2 H, m); 1.87–1.92 (2 H, m); 1.94–2.32 (8 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.37 (2 H, s); 2.46–2.55 (2 H, m); 3.04 (2 H, s); 3.30–3.36 (2 H, m); 7.28–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.8; 30.1; 32.1; 33.1; 33.8; 34.8; 36.0; 38.1; 39.0; 43.4; 59.3; 60.5; 124.1; 126.7; 127.6; 127.8; 174.1.
179	2	例 No. 162 ス テップ3/ ア ルキルヒ/ 83%	$[M+H]^+ = 357.3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 312.3$ (92 %), Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.37–1.43 (2 H, m); 1.49–1.59 (1 H, m); 1.72–1.81 (4 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.03–2.09 (5 H, m, 重畳); 2.18 (2 H, s); 2.12–2.22 (2 H, m, 重畳); 3.44 (2 H, s); 3.46 (2 H, s); 4.09 (1 H, s); 7.27–7.31 (3 H, m); 7.37–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.9; 30.1; 32.7; 34.5; 36.7; 38.0; 44.1; 51.7; 61.3; 75.6; 126.9; 127.4; 127.8; 176.3.
180	1	例 No. 431 / アルキルヒ/ 63%	$[M+H]^+ = 357.3$ (43 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 312.3$ (100 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.43 (2 H, m); 1.45–1.50 (1 H, m); 1.67–1.77 (4 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.00–2.08 (5 H, m, 重畳); 2.11–2.33 (2 H, m); 2.41 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.38 (2 H, s); 4.06 (1 H, br s); 7.28–7.30 (3 H, m); 7.36–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.9; 30.1; 32.9; 34.5; 36.8; 38.1; 43.2; 51.6; 62.3; 75.6; 126.7; 127.6; 127.8; 176.3.
181	2	例 No. 21/ ア ルキルヒ/ 78%	$[M+H]^+ = 345.4$, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23 (6 H, s); 1.36–1.46 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.90–2.01 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.04–2.16 (2 H, m); 2.18 (2 H, s); 3.26 (2 H, s); 3.45 (2 H, s); 3.53 (1 H, br s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.6; 29.9; 30.0; 32.7; 35.8; 36.3; 37.9; 43.9; 55.0; 60.0; 61.4; 71.9; 126.6; 127.3; 127.6; 136.3; 174.6; 175.7.
182	2	例 No. 162 ス テップ3/ ア ルキルヒ/ 55%	$[MH-HNMe_2]^+ = 328.3$ (72 %) $[M+H]^+ = 373.4$ (100 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.18 (6 H, s); 1.32–1.41 (2 H, m); 1.64–1.69 (2 H, m); 1.70–1.77 (2 H, m); 1.91–2.01 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.11 (2 H, s); 2.13–2.27 (2 H, m); 3.20 (3 H, s); 3.25 (2 H, s); 3.29–3.34 (2 H, m); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.9; 30.2; 32.9; 35.7; 36.7; 38.0; 38.2; 44.6; 49.2; 58.0; 60.2; 73.6; 126.7; 127.4; 127.7; 173.4.
183	1	例 No. 431 / アルキルヒ/ 82%	$[MH-HNMe_2]^+ = 328.3$ (100 %) $[M+H]^+ = 373.4$ (75 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14 (6 H, s); 1.31–1.40 (2 H, m); 1.57–1.62 (2 H, m); 1.67–1.74 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.14–2.29 (2 H, m); 2.34 (2 H, s); 3.00 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.23–3.29 (2 H, m); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.8; 30.1; 33.0; 35.8; 36.8; 38.1; 38.1; 43.7; 49.1; 59.1; 60.5; 73.5; 126.6; 127.6; 127.7; 173.5.

10

20

30

40

184	2	例 No. 162 ス テップ3/ ア ルキル化/ 47%	[M+H] ⁺ = 385.4 [MH-HNMe ₂] ⁺ = 340.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃) 1.32–1.44 (2 H, m); 1.52–1.66 (1 H, m); 1.69–1.80 (3 H, m); 1.82–1.93 (4 H, m); 1.94–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.07–2.18 (5 H, m); 2.19–2.31 (1 H, m); 3.15 (3 H, s); 3.23–3.30 (4 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.34–7.43 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.4; 30.2; 31.3; 31.8; 32.9; 35.6; 37.8; 38.0; 44.7; 49.3; 58.3; 60.2; 78.2; 126.7; 127.4; 127.7; 173.4.	
185	1	例 No. 431 / アルキル化/ 54%	[M+H] ⁺ = 385.4 [MH-HNMe ₂] ⁺ = 340.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃) 1.32–1.41 (2 H, m); 1.54 (1 H, dq, J = 11.6 および 8.9 Hz); 1.66–1.75 (3 H, m); 1.76–1.89 (4 H, m); 1.91–2.01 (2 H, m); 2.03–2.13 (8 H, m); 2.16–2.30 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 3.02 (2 H, s); 3.11 (3 H, s); 3.21 (2 H, ddd, J = 15.9, 7.9 および 5.1 Hz); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.4; 30.1; 31.2; 31.9; 33.1; 35.8; 37.7; 38.1; 43.7; 49.3; 59.4; 60.5; 78.2; 126.6; 127.6; 127.7; 136.4; 173.5.	10
188	1	例 No. 71/ ア シル化/57%	[M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.34 (2 H, m); 1.50–1.68 (5 H, m); 1.78–1.98 (2 H, m); 2.01 および 2.03 (6 H, 2 s); 2.10–2.23 (2 H, m); 2.29–2.40 (3 H, m); 2.64–2.76 (1 H, m); 3.31 (1 H, s); 3.36–3.47 (4 H, m); 3.70–3.78 (1 H, m); 3.81–3.89 (1 H, m); 3.93–4.00 (1 H, m); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.33–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 30.8; 31.1; 31.2; 31.4; 32.3; 35.3; 35.33; 35.8; 37.5; 38.0; 38.04; 38.06; 38.5; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.7; 67.6; 73.29; 73.31; 126.5; 126.7; 127.5; 127.6; 127.65; 127.7; 135.6; 137.4; 170.39; 170.4.	20
189	1	例 No. 71/ ア シル化/35%	[M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.35 (2 H, m); 1.54–1.67 (4 H, m); 1.70–2.02 (2 H, m); 2.03 および 2.04 (6 H, 2 s); 2.05–2.36 (2 H, m); 3.09 (1.2 H, s); 3.20 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.43 (0.8 H, s); 3.49 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.87–3.98 (1 H, m); 4.73–4.83 (2 H, m); 4.91–4.96 (2 H, m); 7.26–7.34 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 30.8; 31.0; 31.4; 35.5; 38.0; 38.1; 38.3; 38.5; 40.4; 42.3; 44.16; 44.2; 55.4; 55.7; 60.7; 73.03; 73.04; 126.5; 126.8; 127.5; 127.6; 127.7; 127.8; 169.6; 169.7.	30

190	1	例 No. 71/ ア シル化/66%	[M+H] ⁺ = 359.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.35 (2 H, m); 1.41 および 1.42 (6 H, 2 s); 1.49 (1 H, t, J = 7.4 Hz); 1.55–1.70 (3 H, m); 1.85–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.16– 2.34 (2 H, m); 3.18 (1 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.46 (0.6 H, s); 3.50 (1.4 H, t, J = 7.2 Hz); 3.66 (1.4 H, s); 3.71 (0.6 H, t, J = 7.0 Hz); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.1; 30.2; 30.6; 30.8; 31.7; 34.6; 38.0; 38.1; 38.8; 42.6; 45.3; 45.7; 51.5; 51.6; 56.6; 57.4; 60.8; 79.5; 79.8; 126.5; 126.6; 127.5; 127.6; 127.68; 127.7; 172.6; 172.9.	10
191	1	例 No. 85/ 還 元/100%	[M+H] ⁺ = 327.4, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.01–0.06 (2 H, m); 0.38–0.44 (2 H, m); 0.66 (1 H, m); 1.22–1.32 (2 H, m); 1.34– 1.48 (4 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.76–1.94 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.26 (2 H, br s); 2.44–2.52 (6 H, m); 7.22–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 9.2; 31.0; 34.1; 34.6; 38.1; 38.3; 41.0; 53.9; 56.9; 60.4; 65.6; 70.6; 126.4; 127.4; 127.6; 136.9.	10
192	1	例 No. 86/ 還 元/88%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.33 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.54–1.72 (6 H, m); 1.74–1.92 (4 H, m); 1.95–2.08 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.20–2.32 (5 H, m); 2.41–2.50 (4 H, m); 7.22–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.7; 28.2; 31.1; 34.5; 34.7; 36.0; 38.1; 41.0; 53.8; 54.7; 65.5; 70.6; 126.4; 127.4; 127.6; 136.8.	20
193	1	例 No. 84/ 還 元/69%	[M+H] ⁺ = 343.4, Rt = 0.5 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.14–1.24 (2 H, m); 1.30 (1 H, t, J = 7.0 Hz); 1.36 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.40–1.47 (1 H, m); 1.57–1.67 (4 H, m); 1.90 (6 H, s); 1.82– 1.92 (2 H, m, 重畳); 1.94–2.03 (4 H, m); 2.448 (2 H, s); 2.453 (2 H, s); 2.53–2.57 (2 H, m); 4.58 (1 H, br s); 7.21–7.25 (1 H, m); 7.30–7.37 (4 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 12.0; 26.8; 30.3; 33.8; 33.8; 37.7; 40.7; 54.4; 63.2; 73.4; 126.1; 127.2; 127.3.	30
194	1	例 No. 71/ 還 元的アミノ化/ 56%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 321.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 366.4 (80 %), Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.32 (2 H, m); 1.46 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.63–1.70 (2 H, m); 1.79–1.95 (4 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.05–2.22 (4 H, m); 2.23–2.34 (2 H, m); 2.48–2.55 (8 H, m); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34– 7.39 (2 H, m); 13C-NMR (CDCl ₃): 17.0; 31.1; 32.3; 34.5; 36.7; 38.1; 41.3; 50.8; 52.6; 53.4; 53.8; 60.6; 65.6; 124.5; 126.5; 127.6; 127.7.	40

195	1	例 No. 71/ ア シル化/49%	[M+H] ⁺ = 369.4, Rt = 3.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.35 (2 H, m); 1.51–1.68 (6 H, m); 1.69–1.76 (3 H, m); 1.78–1.99 (4 H, m); 2.03 および 2.05 (6 H, 2 s); 2.06–2.17 (3 H, m); 2.18–2.40 (3 H, m); 3.32 (1 H, s); 3.32–3.49 (3 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.28; 18.3; 27.97; 28.0; 30.0; 30.9; 31.2; 31.5; 32.0; 32.1; 32.5; 35.71; 35.74; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.67; 127.8; 171.98; 172.0.	
196	1	例 No. 189/ 還 元/ 23%	[M+H] ⁺ = 329.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.30 (2 H, m); 1.41 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.58–1.70 (2 H, m); 1.79–1.99 (2 H, m); 2.01 (6 H, s); 2.10–2.30 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.43 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.72 (1 H, s); 2.74 (1 H, s); 3.12– 3.22 (1 H, m); 4.41 (2 H, dd, J = 6.2 および 6.2 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.0 Hz); 7.22–7.39 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.0; 34.5; 34.7; 38.0; 41.2; 53.7; 59.9; 60.4; 65.7; 76.5; 126.4; 126.5; 127.5; 127.6; 127.7.	10
197	1	例 No. 71/ ア シル化/76%	[M+H] ⁺ = 355.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.02–0.09 (2 H, m); 0.38–0.46 (2 H, m); 0.65–0.78 (1 H, m); 1.24–1.35 (2 H, m); 1.50–1.70 (6 H, m); 1.80–2.00 (2 H, m); 2.02 およ び 2.04 (6 H, 2 s); 2.16–2.26 (1 H, m); 2.28–2.40 (3 H, m); 3.32 (1 H, s); 3.40 (1 H, s); 3.45 (2 H, dt, J = 7.3 および 1.9 Hz); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.41; 4.45; 10.5; 10.71; 10.76; 28.5; 30.0; 30.1; 30.5; 30.9; 31.2; 31.4; 34.4; 34.8; 35.9; 37.6; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.62; 127.66; 127.7; 137.4; 171.87; 171.92.	20
198	1	例 No. 71/ ア シル化/92%	[M+H] ⁺ = 352.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32 (1 H, dd, J = 10.6 および 3.1 Hz); 1.35 (1 H, dd, J = 10.6 および 3.1 Hz); 1.45–1.54 (2 H, m); 1.56–1.74 (6 H, m); 1.85–2.01 (2 H, m); 2.02 および 2.04 (6 H, 2 s); 2.16–2.35 (2 H, m); 3.41 (0.8 H, s); 3.48 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.73 (1.2 H, s); 3.87 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.2; 13.7; 16.2; 16.6; 30.2; 30.7; 30.8; 31.2; 35.1; 37.6; 38.0; 38.04; 40.1; 42.7; 45.6; 46.0; 57.2; 57.4; 60.7; 120.0; 120.2; 126.6; 126.7; 127.4; 127.5; 127.71; 127.73; 136.0; 137.0; 162.8; 163.0.	30 40

199	1	例 No. 71/ ア シル化/84%	[M+H] ⁺ = 366.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.28–1.37 (2 H, m); 1.56–1.74 (5 H, m); 1.88–2.00 (2 H, m); 2.028 および 2.03 (6 H, 2 s); 2.17–2.33 (3 H, m); 2.53–2.69 (2 H, m); 2.73–2.82 (2 H, m); 3.38 (1.2 H, s); 3.45 (0.8 H, s); 3.49–3.55 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.47; 16.5; 30.3; 30.5; 30.56; 30.6; 30.7; 31.4; 34.9; 37.7; 38.0; 38.05; 38.8; 38.98; 40.0; 42.9; 44.9; 45.5; 56.4; 56.9; 60.7; 120.8; 120.9; 126.6; 126.7; 127.5; 127.6; 127.71; 127.75; 137.0; 164.4; 164.7.	10
200	1	例 No. 71/ 還 元的アミノ化/ 51%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 307.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 352.4 (82 %), Rt = 0.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.79–0.83 (2 H, m); 1.20–1.23 (2 H, m); 1.24–1.32 (2 H, m); 1.45 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.60–1.70 (4 H, m); 1.77–1.92 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.16–2.34 (2 H, m); 2.47 (2 H, s); 2.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.62–2.67 (2 H, m); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.34–7.39 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 8.2; 13.9; 31.1; 34.3; 34.5; 38.1; 41.3; 53.8; 54.5; 60.5; 65.5; 123.3; 126.4; 126.5; 127.7.	20
201	1	例 No. 188/ 還 元/ 20%	[M+H] ⁺ = 357.4, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.32 (2 H, m); 1.45 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.49–1.62 (3 H, m); 1.62–1.70 (2 H, m); 1.80–1.93 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.03–2.09 (1 H, m); 2.15–2.31 (3 H, m); 2.34–2.45 (2 H, m); 2.45 (2 H, s); 2.48 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.33 (1 H, t, J = 7.9 Hz); 3.74 (1 H, dd, J = 15.4 および 7.9 Hz); 3.84 (1 H, dt, J = 8.2 および 4.7 Hz); 3.89–3.95 (1 H, m); 7.23–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.1; 32.4; 32.5; 34.6; 37.8; 38.0; 38.5; 41.08; 53.8; 55.8; 60.5; 65.6; 67.8; 73.4; 126.4; 127.5; 127.7; 136.6.	30
202	1	例 No. 190/ 還 元/ 10%	[M+H] ⁺ = 345.4, Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16 (6 H, s); 1.22–1.30 (2 H, m); 1.40 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.63–1.70 (2 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 2.43 (2 H, s); 2.57 (2 H, s); 2.60 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.21 (3 H, s); 7.23–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 23.6; 30.9; 31.0; 34.2; 38.1; 41.5; 49.3; 55.4; 60.7; 64.5; 67.3; 75.9; 126.4; 127.5; 127.8.	40
203	1	例 No. 195/ 還 元/ 67%	[M+H] ⁺ = 355.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.32 (2 H, m); 1.34–1.48 (6 H, m); 1.52–1.70 (4 H, m); 1.74–1.90 (4 H, m); 1.98–2.01 (1 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.04–2.08 (1 H, m); 2.19–2.38 (5 H, m); 2.46 (2 H, s); 2.48 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 7.23–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.4; 26.5; 28.3; 31.1; 34.7; 35.0; 36.1; 38.1; 38.4; 41.1; 53.9; 57.1; 60.5; 65.5; 126.4; 127.3; 127.7.	

204	1	例 No. 197/ 還元/ 72%	[M+H] ⁺ = 341.4, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): -0.02–0.03 (2 H, m); 0.37–0.43 (2 H, m); 0.60–0.70 (1 H, m); 1.18–1.52 (4 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.54–1.70 (4 H, m); 1.75–1.95 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.35 (2 H, m); 2.37–2.43 (2 H, m); 2.45–2.51 (4 H, m); 7.24–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.4; 10.8; 28.4; 28.9; 31.1; 32.8; 33.7; 34.7; 38.1; 38.3; 41.1; 53.9; 56.8; 56.9; 60.5; 65.6; 126.4; 127.5; 127.7.
205	1	例 No. 71/ アシル化/ 59%	[M+H] ⁺ = 343.3 (99 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 298.3 (100 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.73–0.81 (2 H, m); 0.91–0.97 (2 H, m); 1.14–1.24 (2 H, m); 1.49 (1 H, t, J = 6.9 Hz); 1.54–1.64 (3 H, m); 1.92 (6 H, s); 1.93–2.13 (4 H, m, 重畳); 3.20 (0.8 H, s); 3.26–3.30 (1.2 H, m, 水シグナルの重畳); 3.63 (1.2 H, s); 3.74–3.78 (0.8 H, m); 6.02 (0.3 H, s); 6.08 (0.7 H, s); 7.23–7.28 (1 H, m); 7.32–7.39 (4 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 13.9; 14.1; 29.1; 30.4; 30.7; 33.9; 36.6; 37.7; 41.6; 44.7; 45.2; 55.4; 56.9; 59.9; 126.2; 127.2; 127.4; 170.5.
206	1	例 No. 205/ 還元/ 85%	[M+H] ⁺ = 329.3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 284.3 (58 %), Rt = 0.3 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.37 (2 H, dd, J = 6.7 および 4.6 Hz); 0.54 (2 H, dd, J = 6.9 および 4.6 Hz); 1.16–1.23 (2 H, m); 1.38 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.60–1.66 (2 H, m); 1.86–2.08 (4 H, m, 重畳); 1.91 (6 H, s); 2.41 (2 H, s); 2.44 (2 H, s); 2.51–2.53 (2 H, m, DMSO シグナルの重畳); 4.82 (1 H, s); 7.21–7.26 (1 H, m); 7.30–7.38 (4 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 12.1; 30.4; 34.0; 37.7; 40.6; 52.8; 53.6; 54.8; 59.5; 63.1; 126.1; 127.2; 127.4.
207	1	例 No. 66/ 還元/ 73%	[M+H] ⁺ = 349.3 (43 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 304.3 (100 %), Rt = 0.3 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.25–1.31 (2 H, m); 1.40–1.47 (4 H, m); 1.57–1.67 (4 H, m); 1.86–2.02 (6 H, m, 重畳); 1.99 (6 H, s); 2.42 (2 H, s); 2.44 (2 H, s); 2.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 4.57 (1 H, br s); 6.91 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.2 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.40 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 12.0; 26.8; 32.9; 33.6; 34.8; 37.7; 40.4; 54.5; 58.7; 63.1; 73.4; 123.4; 124.6; 126.2.
208	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化/ 40%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 327.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 372.3 (15 %), Rt = 0.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.2, 9.8 および 3.5 Hz); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.86–1.97 (4 H, m); 1.98–2.21 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (2 H, s); 2.47–2.56 (6 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 17.0; 32.3; 33.7; 34.3; 34.5; 36.7; 38.1; 41.0; 52.6; 53.9; 59.6; 65.7; 123.3; 124.4; 124.9; 126.1.

10

20

30

40

209	1	例 No. 18/ ア シル化/49%	[M+H] ⁺ = 349.3 (3 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 304.2 (100 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.72–0.80 (2 H, m); 0.91– 0.97 (2 H, m); 1.24–1.35 (2 H, m); 1.54–1.69 (4 H, m); 1.93–1.99 (4 H, m); 2.01 (6 H, s); 3.17 (0.8 H, s); 3.28–3.37 (1.2 H, m, 水シグナルの重畳); 3.61 (1.2 H, s); 3.75–3.82 (0.8 H, m); 6.06 (1 H, br s); 6.94 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.06 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.42 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 13.9; 14.1; 30.3; 30.4; 32.5; 33.5; 37.7; 41.4; 44.7; 45.3; 57.1; 59.1; 123.6; 124.8; 126.3; 170.5.	10
210	1	例 No. 209/ 還 元/69%	[M+H] ⁺ = 335.3 (40 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 290.3 (100 %), Rt = 0.2 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 0.36 (2 H, dd, J = 6.7 および 4.6 Hz); 0.54 (2 H, dd, J = 6.9 および 4.6 Hz); 1.26– 1.32 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.62–1.68 (2 H, m); 1.83–1.97 (4 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.41 (4 H, s); 2.51–2.55 (2 H, m, DMSO シグナルの重畳); 4.82 (1 H, s); 6.91 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.40 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 12.6; 33.4; 34.2; 36.9; 38.2; 40.9; 53.2; 54.2; 59.2; 63.5; 123.9; 125.2; 126.7.	20
211	1	例 No. 18/ 還 元的アミノ化/ 45%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 313.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 358.3 (10 %), Rt = 0.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.79–0.83 (2 H, m); 1.19–1.23 (2 H, m); 1.38 (2 H, ddd, J = 13.3, 9.9 および 3.5 Hz); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.60–1.65 (2 H, m); 1.66–1.73 (2 H, m); 1.84–1.97 (2 H, m); 2.04–2.18 (8 H, m); 2.43 (2 H, s); 2.59 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.61–2.67 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 8.2; 13.9; 33.7; 34.3; 37.8; 38.1; 41.0; 53.9; 54.4; 59.6; 65.7; 123.2; 123.3; 124.9; 126.1; 143.2.	30
212	1	例 No. 18/ ア シル化/33%	[M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.46 (2 H, m); 1.59–1.80 (5 H, m); 1.83–2.07 (3 H, m); 2.08 および 2.12 (6 H, 2 s); 2.66 (2 H, dd, J = 7.8 および 2.5 Hz); 3.30 (1.2 H, s); 3.33 (0.8 H, s); 3.36–3.50 (3 H, m); 4.40 (0.8 H, dd, J = 6.3 および 2.5 Hz); 4.41 (1.2 H, dd, J = 6.3 および 2.5 Hz); 4.88 (1.2 H, dd, J = 6.3 および 1.4 Hz); 4.90 (0.8 H, dd, J = 6.3 および 1.4 Hz); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.8; 31.1; 31.2; 31.5; 31.6; 32.8; 33.0; 33.4; 35.4; 38.03; 38.07; 38.09; 38.2; 38.5; 40.1; 42.1; 43.9; 45.0; 55.4; 56.4; 59.8; 77.5; 77.54; 123.3; 123.6; 124.9; 125.1; 126.1; 126.4; 169.58; 169.64.	40

215	2	例 No. 24b / アルキル化/ 79%	$[M+H]^+ = 318.2$, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.44–1.54 (4 H, m); 1.68–1.81 (4 H, m); 1.98–2.08 (6 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.37 (2 H, s); 3.27 (2 H, s); 3.39 (2 H, s); 4.03 (1 H, br. s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.9; 30.3; 32.7; 34.5; 36.5; 38.1; 43.3; 51.5; 59.5; 60.4; 75.6; 123.5; 125.0; 126.3; 176.2.	
216	1	例 No. 24a / アルキル化/ 81%	$[M+1]^+ = 363.3$ (61 %) $[M+H]^+ = 318.3$ (100 %), Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.46–1.58 (4 H, m); 1.71–1.83 (4 H, m); 2.04–2.09 (6 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.42 (2 H, s); 3.43 (2 H, s); 4.07 (1 H, br s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.9; 32.5; 32.8; 34.5; 36.5; 38.1; 43.8; 51.6; 59.3; 75.6; 123.5; 124.9; 126.3; 176.2.	10
217	1	例 No. 24a / アルキル化/ 52%	$[M+H]^+ = 391.3$, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.47 (2 H, ddd, J = 13.1, 7.6 および 4.9 Hz); 1.54–1.64 (1 H, m); 1.72–1.80 (3 H, m); 1.83–1.93 (4 H, m); 1.99–2.13 (12 H, m); 2.17 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.22–3.30 (4 H, m); 6.85 (1 H, d, J = 2.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.25 (1 H, d, J = 4.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.4; 31.2; 31.8; 32.7; 32.8; 35.4; 37.7; 38.0; 44.3; 49.3; 58.3; 59.3; 78.2; 123.4; 124.9; 126.3; 173.3.	20
218	2	例 No. 24b / アルキル化/ 47%	$[M+H]^+ = 391.4$, $[M+H-NMe_2]^+ = 346.4$, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.52–1.62 (1 H, m); 1.68–1.90 (7 H, m); 1.98–2.14 (12 H, m); 2.31 (2 H, s); 3.09 (2 H, s); 3.12 (3 H, s); 3.23 (2 H, ddd, J = 16.0, 7.9 および 5.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.4; 31.2; 31.9; 32.7; 32.9; 35.5; 37.8; 38.1; 43.8; 49.3; 59.1; 59.5; 78.2; 123.5; 125.0; 126.2; 173.4.	30
219	2	例 No. 24b / アルキル化/ 54%	$[M+H-NMe_2]^+ = 334.2$ (100 %) $[M+H]^+ = 379.3$ (2 %), Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.58–1.63 (2 H, m); 1.69–1.78 (2 H, m); 1.93–2.08 (4 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.30 (2 H, s); 3.06 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.25–3.30 (2 H, m); 6.83–6.85 (1 H, m); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22–7.24 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.8; 32.7; 32.8; 35.5; 36.8; 38.1; 38.2; 43.7; 49.1; 58.7; 59.5; 73.5; 123.4; 124.9; 126.2; 142.9; 173.4.	40

220	1	例 No. 24a / アルキル化/ 70%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 334.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 379.3 (55 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.17 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.63–1.68 (2 H, m); 1.71–1.79 (2 H, m); 1.93–2.08 (4 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.16 (2 H); 3.19 (3 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.28–3.33 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.9; 32.7; 32.8; 35.5; 36.7; 38.1; 38.2; 44.3; 49.2; 58.1; 59.3; 73.5; 123.4; 124.9; 126.3; 142.5; 173.4.	
221	1	例 No. 24a / アルキル化/ 37%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 320.3 (95 %) [M+H] ⁺ = 365.3 (100 %), Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23 (6 H, s); 1.38–1.47 (2 H, m); 1.62–1.67 (2 H, m); 1.73–1.81 (2 H, m); 2.05–2.20 (4 H, m); 2.15 (2 H, s, 重畳); 2.17 (6 H, s, 重畳); 2.52 (1 H, br s); 3.27 (2 H, s); 3.36–3.41 (2 H, m); 6.89 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.28 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.5; 32.3; 32.6; 35.5; 37.9; 38.7; 40.0; 44.4; 57.8; 60.5; 69.5; 124.3; 125.7; 126.6; 173.8.	10
222	2	例 No. 24b / アルキル化/ 56%	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 320.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 365.3 (1 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.21 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.57–1.62 (2 H, m); 1.70–1.78 (2 H, m); 1.98–2.17 (4 H, m); 2.14 (6 H, s, 重畳); 2.32 (2 H, s); 2.44 (1 H, s); 3.07 (2 H, s); 3.32–3.37 (2 H, m); 6.86–6.89 (1 H, m); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24–7.27 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.5; 32.4; 32.8; 35.6; 38.0; 38.6; 40.0; 43.4; 58.9; 69.5; 124.0; 125.4; 126.4; 173.9.	20
223	1	例 No. 18/ ア シル化/ 58%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.3 (43 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 306.3 (100 %), Rt = 2.4 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.28 (2 H, s); 1.29 (6 H, s); 1.51 (1 H, t, J = 7.4 Hz); 1.57–1.67 (3 H, m); 1.93–1.98 (4 H, m); 2.00 (6 H, s); 3.18 (0.7 H, s); 3.33 (1.3 H, t, J = 7.0 Hz, 水シグナルの重畳); 3.59 (1.3 H, s); 3.76 (0.7 H, t, J = 6.8 Hz); 5.07 (0.4 H, s); 5.14 (0.6 H, s); 6.94 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.06 (1 H, dd, J = 4.8 および 3.7 Hz); 7.42 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.7 Hz). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 27.8; 30.0; 30.6; 32.5; 32.9; 37.7; 38.0; 41.8; 45.5; 45.8; 57.4; 59.0; 59.1; 72.6; 72.8; 123.6; 124.8; 126.3; 142.9; 173.7.	30
224	2	例 No. 24b/ ア ルキル化/ 55%	[M+H] ⁺ = 351.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22 (6 H, s); 1.45–1.54 (2 H, m); 1.77–1.85 (2 H, m); 2.00–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.25 (2 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.41 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.7; 32.6; 32.7; 36.3; 38.0; 43.8; 55.1; 59.4; 61.4; 72.1; 123.6; 124.9; 126.3; 175.8.	40

225	1	例 No. 24a/ アルキル化/ 71%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 306.2, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.19 (6 H, s); 1.45–1.54 (2 H, m); 1.74–1.83 (2 H, m); 1.96–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.37 (2 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.25 (2 H, s); 3.26 (1 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.7; 32.6; 32.8; 36.3; 38.1; 43.2; 55.0; 59.6; 62.0; 72.1; 123.5; 125.0; 126.3; 175.8.	
226	1	例 No. 18/ アルキル化/ 還元/ 2 ステップ/ 27%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.3, Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.21 (6 H, s); 1.30–1.40 (2 H, m); 1.48–1.52 (2 H, m); 1.55–1.60 (2 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.80–2.05 (3 H, m); 2.08 (6 H, s); 2.10 (2 H, s); 2.49 (2 H, s); 2.56–2.61 (2 H, m); 2.70–2.74 (2 H, m); 6.83 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.2 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.2 および 3.6 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.2 および 1.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.6; 33.6; 33.9; 37.4; 38.1; 38.3; 40.9; 52.7; 53.5; 59.6; 65.5; 71.0; 123.2; 124.8; 126.1.	10
227	1	例 No. 223/ 還元/ 79%	m/z: [M+H] ⁺ = 337.3 (42 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 292.2 (100 %), Rt = 0.3 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.04 (6 H, s); 1.20–1.28 (2 H, m); 1.38 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.57–1.63 (2 H, m); 1.79–1.92 (4 H, m); 1.95 (6 H, s); 2.25 (2 H, s); 2.41 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 3.93 (1 H, s); 6.87 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.01 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 6.87 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 28.2; 32.9; 33.4; 37.7; 40.6; 55.1; 58.8; 67.2; 69.8; 123.4; 124.6; 126.2.	20
228	1	例 No. 71/ アルキル化/ 74%	m/z: [M+H] ⁺ = 345.4 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 303.3 (73 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.14–1.24 (2 H, m); 1.28 (2 H, s); 1.30 (4 H, s); 1.44 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.54–1.64 (3 H, m); 1.91 (6 H, s); 1.95–2.15 (4 H, m); 3.21 (0.7 H, s); 3.30 (1.3 H, t, J = 7.3 Hz, 水シグナルの重畳); 3.63 (1.3 H, s); 3.74 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 5.07 (0.3 H, s); 5.15 (0.7 H, s); 7.23–7.27 (1 H, m); 7.32–7.39 (4 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 27.7; 27.8; 29.9; 30.2; 30.8; 33.4; 37.1; 37.7; 38.1; 42.0; 45.4; 45.8; 57.3; 59.8; 59.9; 72.6; 72.8; 126.2; 127.2; 127.4; 136.8; 173.7.	30
229	1	例 No. 228/ 還元/ 82%	m/z: [M+H] ⁺ = 331.3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 236.3 (36 %), Rt = 0.3 分	1H-NMR (DMSO-d ₆): 1.09 (6 H, s); 1.16–1.24 (2 H, m); 1.35 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.58–1.65 (2 H, m); 1.90 (6 H, s); 1.92–2.02 (4 H, m); 2.30 (2 H, s); 2.48 (2 H, s); 2.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.97 (1 H, s); 7.22–7.25 (1 H, m); 7.30–7.37 (4 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 28.2; 30.3; 33.7; 37.1; 37.7; 40.8; 55.1; 67.2; 67.7; 69.8; 126.1; 127.2; 127.3; 137.4.	40

230	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキルレヒ/ 48%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 323.3 (14 %) [M+H] ⁺ = 368.4 (100 %), Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.43 (8 H, m); 1.72–1.80 (4 H, m); 1.96–2.07 (8 H, m); 2.12–2.24 (4 H, m); 3.29 (2 H, s); 3.43–3.49 (2 H, m); 7.25–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m).
231	1	例 No. 431/ ア ルキルレヒ/ 60%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 323.3 (20 %) [M+H] ⁺ = 368.4 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.41 (8 H, m); 1.65–1.76 (4 H, m); 1.88–2.01 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15– 2.32 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 3.04 (2 H, s); 3.37–3.42 (2 H, m); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.6; 30.0; 30.5; 33.0; 35.9; 37.4; 38.0; 38.9; 43.3; 59.0; 60.6; 124.4; 126.7; 127.6; 127.8; 136.2; 173.9.
232	1	例 No. 71/ ア シルレヒ/ 54%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 323.3 (10 %) [M+H] ⁺ = 368.4 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.27–1.36 (2 H, m); 1.52 (6 H, s); 1.54–1.59 (1.2 H, m); 1.62–1.70 (2.8 H, m); 1.82–2.00 (2 H, m); 2.03 (2.4 H, s); 2.05 (3.6 H, s); 2.14–2.24 (0.8 H, m); 2.31–2.43 (1.2 H, m); 2.48 (0.8 H, s); 2.49 (1.2 H, s); 3.36 (1.2 H, s); 3.43 (0.8 H, s); 3.46 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.05; 27.11; 30.0; 30.3; 30.4; 30.8; 31.2; 31.3; 35.9; 37.5; 37.95; 38.03; 40.3; 42.5; 43.7; 44.1; 45.4; 55.4; 56.4; 60.8; 61.0; 124.6; 124.7; 126.5; 126.8; 127.58; 127.59; 127.7; 127.8; 135.1; 137.4; 166.9; 167.0.
233	1	例 No. 18/ ア シルレヒ/ 39%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329.3 (63 %) [M+H] ⁺ = 374.3 (100 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.51 (6 H, s); 1.60–1.64 (1.3 H, m); 1.65–1.75 (2.7 H, m); 1.86–2.06 (2.7 H, m); 2.09 (2.4 H, s); 2.12 (3.6 H, s); 2.17–2.26 (1.3 H, m); 2.48 (2 H, s); 3.32 (1.2 H, s); 3.39 (0.8 H, s); 3.45–3.54 (2 H, m); 6.84 (0.4 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 6.86 (0.6 H, dd, J = 3.6 およ び 1.0 Hz); 7.03 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.05 (0.6 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.24–7.26 (0.6 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.05; 27.11; 30.65; 30.44; 31.09; 31.11; 32.8; 33.5; 35.5; 36.9; 38.1; 40.1; 42.3; 43.7; 44.0; 44.08; 44.11; 45.5; 55.7; 56.6; 59.8; 67.7; 123.3; 123.6; 124.6; 124.7; 124.8; 125.2; 126.1; 126.4; 166.8; 166.9.

10

20

30

235	1	例 No. 18/ ア シル化/48%	m/z: [M+H] ⁺ = 391.3 (42 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 346.3 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.44 (2 H, m); 1.58–1.63 (2 H, m), 1.66–1.76 (4 H, m); 1.81–2.05 (4 H, m); 2.04 (2 H, s); 2.11 (4 H, s); 2.14–2.22 (2 H, m); 2.23–2.34 (2 H, m); 2.58 (0.7 H, s); 2.60 (1.3 H, s); 3.23 (1 H, s); 3.24 (2 H, s); 3.37 (0.7 H, s); 3.41 (1.3 H, s), 3.48 (1.3 H, t, J = 7.2 Hz); 3.54 (0.7 H, t, J = 7.2 Hz); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.04 (1 H, ddd, J = 9.7, 5.1 および 3.6 Hz); 7.22–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 12.6; 30.5; 30.7; 31.1; 31.2; 32.8; 33.4; 35.8; 37.1; 38.1; 40.1; 40.4; 41.0; 42.0; 43.9; 45.7; 50.19; 50.22; 55.5; 56.9; 59.9; 76.9; 77.2; 77.5; 79.48; 79.50; 123.3; 123.5; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 169.5; 169.6.	10
236	2	例 No. 234 ス テップ アル キル化/77%	[M+H] ⁺ : m/z = 347.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12–1.36 (4 H, m); 1.38–1.92 (17 H, m); 1.98–2.12 (3 H, m); 2.18–2.30 (2 H, m); 2.25 (8 H, s); 3.06 (2 H, s); 3.15 (2 H, t, J = 7.3 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 25.1; 26.9; 28.1; 28.5; 31.8; 33.7; 34.3; 36.3; 37.9; 40.3; 42.4; 44.2; 57.7; 60.8; 173.6.	
237	1	例 No. 71/ ア シル化/53%	m/z: [M+H] ⁺ = 385.4 (83 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 340.3 (100 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.33 (2 H, m); 1.51–1.55 (1 H, m); 1.58–1.66 (3 H, m); 1.68–1.79 (1 H, m); 1.81–1.88 (2.6 H, m); 1.91–1.99 (1.4 H, m); 2.03 (2 H, s); 2.04 (4 H, s); 2.11–2.19 (2 H, m); 2.23–2.34 (2 H, m); 2.35–2.42 (1 H, m); 2.58 (0.7 H, s); 2.60 (1.3 H, s); 3.23 (1.2 H, s); 3.25 (1.8 H, s); 3.41 (0.7 H, s); 3.45 (1.3 H, s); 3.46 (1.3 H, t, J = 7.2 Hz); 3.51 (0.7 H, t, J = 7.2 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 12.6; 30.0; 30.5; 30.7; 30.8; 31.2; 31.4; 36.1; 37.7; 38.0; 38.1; 40.3; 40.4; 41.0; 42.3; 43.9; 45.6; 50.19; 50.22; 55.2; 56.9; 60.8; 76.8; 77.2; 77.5; 79.48; 79.50; 126.5; 126.7; 127.6; 127.66; 127.75; 137.7; 169.5; 169.6.	20 30
238	1	例 No. 235/ 還 元/79%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.4 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 332.3 (38 %), Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.39 (2 H, ddd, J = 13.4, 10.2 お よび 3.4 Hz); 1.53 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.58–1.63 (1 H, m); 1.65–1.89 (4 H, m); 1.83–1.94 (5 H, m); 2.03–2.09 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.19 (2 H, m); 2.39–2.43 (2 H, m); 2.46 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.12 (3 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 およ び 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 28.4; 31.7; 33.3; 33.8; 34.6; 38.2; 40.9; 49.2; 51.3; 54.3; 59.7; 77.5; 78.6; 123.2; 125.0; 126.2.	40

239	1	例 No. 237/ 還元 78%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 326.3 (22 %), Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.26–1.32 (2 H, m); 1.47 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.53–1.63 (1 H, m); 1.64–1.71 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.84–1.93 (5 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.04–2.11 (2 H, m); 2.22–2.36 (2 H, m); 2.40–2.44 (2 H, m); 2.49–2.55 (4 H, m); 3.13 (3 H, s); 7.25–7.39 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 31.2; 31.7; 33.3; 34.7; 38.1; 38.4; 41.2; 49.2; 51.3; 54.2; 60.6; 65.8; 76.8; 77.1; 77.2; 77.4; 78.6; 126.4; 127.6; 127.8.	
240	1	例 No. 24a/ アルキル化 93%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 374.3 (98 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.37 (6 H, s); 1.43–1.51 (2 H, m); 1.67–1.72 (2 H, m); 1.73–1.80 (2 H, m); 1.98–2.18 (4 H, m); 2.14 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.39–3.44 (2 H, m); 6.86–6.89 (1 H, m); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.25–7.28 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.6; 30.5; 32.5; 32.9; 35.6; 37.4; 37.9; 38.1; 38.9; 43.3; 58.7; 123.9; 124.4; 125.4; 126.4; 173.8.	10
241	2	例 No. 24b/ アルキル化 55%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.50 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.90 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.5 Hz); 1.97–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 2.90–3.01 (1 H, m); 3.17–3.23 (4 H, m); 4.38 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.79 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.0 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.2; 32.7; 33.0; 35.5; 38.0; 40.2; 44.1; 58.2; 59.2; 77.3; 123.5; 124.9; 126.3; 174.0.	20
242	1	例 No. 24a/ アルキル化 66%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.50 (2 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.85 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.5 Hz); 1.94–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 2.90–2.99 (1 H, m); 3.04 (2 H, s); 3.14–3.20 (2 H, m); 4.36 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.0 Hz); 6.86 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.7 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.2; 32.7; 32.9; 33.0; 35.6; 38.1; 38.1; 40.1; 43.5; 58.8; 77.2; 123.6; 125.1; 126.3; 173.6.	30
243	1	例 No. 234 ステップ 10/ アルキル化 86%	[M+H] ⁺ : m/z = 333.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.03–0.09 (2 H, m); 0.40–0.48 (2 H, m); 0.64 (1 H, m); 1.10–1.85 (18 H, m); 2.07 (1 H, m); 2.21 (2 H, s); 2.26 (6 H, s); 3.19 (2 H, s); 3.33 (2 H, t, J = 7.3 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.2; 8.5; 25.1; 26.9; 28.4; 31.8; 32.3; 35.8; 37.8; 41.0; 42.6; 44.0; 46.9; 56.8; 57.2; 173.8.	40

244	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 89%	[M+H] ⁺ : m/z = 335.4, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14–1.34 (6 H, m); 1.36–1.62 (6 H, m); 1.62–1.76 (4 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.03 (2 H, s); 3.20 (1 H, m); 3.57 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 4.45 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.76 (2 H, dd, J = 6.1 および 7.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 26.7; 28.5; 31.6; 34.0; 36.7; 37.9; 41.9; 44.1; 45.3; 57.5; 61.4; 75.4; 174.2.	
245	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 59%	M+H ⁺ : m/z = 358.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.85 (2 H, m); 1.14–1.36 (8 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.62–1.80 (6 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.18 (2 H, s); 3.45 (2 H, t, J = 7.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.5; 14.0; 25.0; 26.9; 28.3; 31.6; 32.5; 36.3; 37.7; 40.9; 42.0; 44.0; 57.6; 61.8; 122.8; 174.4.	10
246	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 87%	[M+H] ⁺ : m/z = 349.4, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.36 (6 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.62–1.82 (4 H, m); 1.87 (2 H, q, J = 7.3 Hz); 2.05 (1 H, m); 2.22–2.30 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.96 (1 H, m); 3.06 (2 H, s); 3.18 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.37 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 6.2 および 7.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 26.7; 28.5; 31.1; 31.8; 32.9; 36.2; 37.9; 40.0; 41.0; 42.2; 44.0; 57.5; 60.8; 77.3; 173.9.	20
247	3	例 No. 424/ シル化 72%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.4 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 332.4 (56 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.17–1.37 (6 H, m); 1.41–1.60 (6 H, m); 1.63–2.21 (7 H, m); 2.02–2.21 (5 H, m); 2.24–2.30 (1 H, m, 重畳); 2.26 (6 H, s); 2.570 (1 H, s); 2.575 (1 H, s); 3.221 (1.8 H, s); 3.224 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.26 (1.2 H, s); 3.52 (0.8 H, t, J = 7.3 Hz); 3.56 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.6; 25.1; 25.2; 27.0; 27.1; 28.49; 28.52; 29.78; 29.82; 30.8; 32.1; 33.6; 37.9; 40.3; 40.57; 40.60; 40.61; 42.6; 44.2; 44.3; 44.5; 46.1; 50.21; 50.24; 57.9; 58.8; 61.0; 76.8; 77.16; 77.21; 79.46; 79.52; 169.3; 169.4.	30
248	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化 33%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 315.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 360.3 (17 %), Rt = 0.6 分	1H-NMR: 1.34–1.42 (2 H, m); 1.37 (6 H, s); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.66–1.74 (4 H, m); 1.82–1.97 (2 H, m); 2.06–2.16 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.56–2.61 (2 H, m); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.03 (0.4 H, dd, J = 3.6 および 0.4 Hz); 7.04 (0.6 H, dd, J = 3.6 および 0.4 Hz); 7.21–7.24 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.0; 31.2; 33.7; 34.3; 38.1; 39.4; 40.9; 52.7; 53.9; 59.6; 65.6; 123.2; 124.8; 124.9; 126.2.	40

249	1	例 No. 71/ 還元的アミノ化 54%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 309.3 (70 %) [M+H] ⁺ = 354.4 (100 %), Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.32 (2 H, m); 1.37 (6 H, s); 1.46 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.63–1.70 (2 H, m); 1.70–1.75 (2 H, m); 1.79–1.95 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.20–2.35 (2 H, m); 2.49 (2 H, s); 2.53 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.57–2.62 (2 H, m); 7.24–7.34 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.0; 31.1; 31.2; 34.5; 38.1; 39.5; 41.2; 52.8; 53.8; 60.5; 65.6; 124.8; 126.5; 127.6; 127.7.	
250	2	例 No. 24b/ アルキル化 64%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329.2 (67 %) [M+H] ⁺ = 374.3 (100 %), Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40 (6 H, s); 1.42–1.50 (2 H, m); 1.72–1.83 (4 H, m); 2.00–2.11 (4 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.27 (2 H, s); 3.43–3.48 (2 H, m); 6.85–6.87 (1 H, m); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.6; 30.5; 32.7; 35.6; 37.5; 38.0; 39.0; 44.0; 58.0; 59.6; 123.6; 124.4; 125.0; 126.4; 173.9.	10
251	2	例 No. 162 ステップ 3/ アルキル化 49%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.41 (2 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.22 (2 H, m); 3.19 (2 H, s); 3.20–3.26 (1 H, m); 3.59 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.46 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.2 Hz); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 32.7; 34.0; 36.0; 37.9; 44.0; 45.4; 58.7; 60.1; 75.4; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.	20
252	1	例 No. 431/ アルキル化 55%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.29–1.38 (2 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.31 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.94 (2 H, s); 3.10–3.19 (1 H, m); 3.53 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.40 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.72 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.2 Hz); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 32.9; 34.0; 36.2; 38.0; 43.1; 45.3; 59.6; 60.6; 75.3; 126.7; 127.5; 127.8; 136.1; 174.0.	30
253	1	例 No. 18/ アルキル化/ ステップ 19%	[M+H] ⁺ = 349.3, Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.35–0.40 (2 H, m); 0.70–0.74 (2 H, m); 1.32–1.41 (2 H, m); 1.53 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 1.62–1.74 (4 H, m); 1.90–2.09 (5 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.54 (2 H, s); 2.64 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.79 (2 H, t, J = 5.5 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.8 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.8; 33.5; 34.0; 34.3; 37.5; 38.1; 41.0; 53.6; 55.5; 57.7; 59.6; 65.6; 123.2; 124.9; 126.2.	40

254	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキル化/ 57%	m/z: [M+H] ⁺ = 357.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.43 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.91 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.4 Hz); 2.05 (8 H, br s); 2.12 (2 H, s); 2.14–2.27 (2 H, m); 2.93–3.03 (1 H, m); 3.18–3.26 (4 H, m); 4.40 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.80 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.0 Hz); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 31.2; 32.9; 33.0; 35.7; 38.0; 40.2; 44.4; 58.0; 77.3; 126.9; 127.4; 127.8; 147.2; 173.7.	
255	1	例 No. 431/ ア ルキル化/ 58%	m/z: [M+H] ⁺ = 357.4, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.62–1.75 (2 H, m); 1.83 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.4 Hz); 1.91–2.04 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.17–2.33 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.88–2.96 (1 H, m); 2.98 (2 H, s); 3.15 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.34 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.76 (2 H, dd, J = 7.8 および 6.0 Hz); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 31.2; 33.0; 33.1; 35.9; 38.0; 40.1; 43.4; 59.0; 77.2; 126.8; 127.6; 127.8; 173.7.	10
256	2	例 No. 234 ス テップ 9/ ア ルキル化/ 42%	[M+H] ⁺ : m/z = 372.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14–1.36 (6 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.62–1.78 (4 H, m); 1.91–1.97 (2 H, m); 1.98–2.22 (5 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 2.47–2.58 (2 H, m); 3.12 (2 H, s); 3.33–3.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.9; 25.1; 26.9; 28.5; 31.6; 32.1; 33.7; 34.9; 36.3; 37.9; 38.8; 42.0; 44.2; 57.5; 61.1; 124.0; 174.3.	20
257	3	例 No. 247/ 還 元/ 87%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.4 (100 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 318.4 (13 %), Rt = 1.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.21–1.34 (6 H, m); 1.43–1.76 (14 H, m); 1.85–1.92 (4 H, m); 2.00–2.10 (3 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.37–2.44 (4 H, m); 2.57–2.64 (2 H, m); 3.12 (3 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 25.1; 27.4; 28.5; 31.6; 33.1; 35.1; 38.0; 41.5; 44.3; 49.2; 51.4; 54.8; 57.6; 69.5; 76.9; 77.2; 77.5; 78.6.	30
258	3	例 No. 424/ 還 元的アミノ化/ 52%	m/z: [MH–HNMe ₂] ⁺ = 301.3 (15 %) [M+H] ⁺ = 346.4 (100 %), Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.34 (6 H, m); 1.35 (6 H, s); 1.39–1.67 (12 H, m); 1.68–1.74 (2 H, m); 1.99– 2.10 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 2.53–2.60 (4 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 27.0; 27.3; 28.5; 31.2; 33.0; 35.0; 38.0; 39.4; 41.5; 44.3; 52.8; 54.5; 57.7; 69.4; 124.9.	

259	3	例 No. 424/ ア シルレヒ/ 26%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 315.3 (2 %) [M+H] ⁺ = 360.4 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.38 (6 H, m); 1.43–1.61 (4 H, m); 1.49 (3.6 H, s); 1.50 (2.4 H, s); 1.63–1.77 (5.2 H, m); 1.83 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 2.01–2.12 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.47 (1.2 H, s); 2.48 (0.8 H, s); 3.17 (1.2 H, s); 3.24 (0.8 H, s); 3.49 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.54 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.09; 25.12; 27.00; 27.03; 28.48; 28.51; 29.8; 30.36; 30.43; 32.0; 33.5; 37.8; 40.6; 42.8; 43.6; 43.9; 44.1; 44.2; 44.6; 45.9; 57.77; 57.84; 58.8; 60.5; 124.7; 124.8; 166.7; 166.8.
260	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキルレヒ/ 45%	m/z: [M+H] ⁺ = 357.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.43 (2 H, m); 1.58–1.67 (1 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.95–2.02 (3 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.14 (2 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 2.47–2.57 (1 H, m); 3.23 (1 H, dd, J = 13.7 および 7.5 Hz); 3.28 (2 H, s); 3.36 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.47 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.3 Hz); 3.73– 3.80 (1 H, m); 3.82–3.91 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 32.7; 32.8; 35.9; 38.0; 44.2; 45.3; 58.6; 60.1; 71.4; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.
261	1	例 No. 431/ ア ルキルレヒ/ 42%	m/z: [M+H] ⁺ = 357.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.58–1.62 (1 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 1.85–2.03 (3 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.15–2.35 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 2.40–2.49 (1 H, m); 3.01 (2 H, s); 3.17 (1 H, dd, J = 13.7 および 7.6 Hz); 3.30 (1 H, dd, J = 13.7 および 7.6 Hz); 3.41 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.3 Hz); 3.68– 3.88 (3 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 31.1; 32.9; 33.0; 36.1; 37.9; 38.0; 43.3; 45.2; 59.6; 60.7; 67.7; 71.3; 126.8; 127.6; 127.8; 136.1; 174.0.
262	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキルレヒ/ 58%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.44–1.58 (1 H, m); 1.64–1.93 (7 H, m); 1.95–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, br s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.30 (2 H, m); 3.24–3.42 (4 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.76–3.89 (2 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 30.1; 31.4; 32.9; 33.3; 35.7; 38.0; 40.0; 44.6; 58.3; 67.7; 77.02; 126.8; 127.5; 128.0; 173.6.
263	1	例 No. 431/ ア ルキルレヒ/ 57%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.31–1.49 (3 H, m); 1.58–1.76 (4 H, m); 1.78–1.89 (2 H, m); 1.90–2.03 (3 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15–2.33 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.99–3.06 (2 H, m); 3.23–3.38 (2 H, m); 3.63–3.84 (3 H, m); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 30.0; 30.01; 31.3; 33.0; 33.2; 35.8; 38.0; 39.8; 43.6; 59.2; 60.6; 67.6; 76.9; 126.7; 127.5; 127.7; 173.6.

10

20

30

40

264	2	例 No. 162 ステップ 3/ アルキル化/ 50%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.47–1.67 (4 H, m); 1.69–1.77 (2 H, m); 1.90–2.01 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.05–2.21 (4 H, m); 3.23 (2 H, s); 3.28 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.35 (1 H, dd, J = 8.2 および 6.9 Hz); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.81–3.93 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 30.7; 32.2; 32.8; 35.7; 36.9; 38.0; 41.4; 44.4; 57.9; 60.1; 67.8; 73.1; 126.8; 127.4; 127.7; 173.6.	
265	3	例 No. 424/ 還元的アミノ化/ 68%	[M+H] ⁺ : m/z = 349.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.18–1.36 (10 H, m); 1.38–1.74 (15 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.12–2.36 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.53 (2 H, br s); 3.35 (2 H, dt, J = 1.8 および 12.1 Hz); 3.94 (2 H, dd, J = 3.7 および 10.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 27.2; 28.4; 31.7; 33.0; 34.3; 34.8; 38.0; 41.6; 44.2; 55.0; 57.8; 63.2; 68.0; 69.2.	10
266	3	例 No. 424/ 還元的アミノ化/ 30%	[M+H] ⁺ : m/z = 321.4, Rt = 1.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (6 H, d, J = 6.5 Hz); 1.16–1.40 (6 H, m); 1.40–1.78 (13 H, m); 1.81 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 2.05 (1 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.60–2.76 (4 H, m); 2.96 (2 H, br s). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.3; 25.1; 26.3; 27.2; 28.4; 31.9; 33.7; 35.6; 37.8; 41.7; 44.0; 54.0; 55.1; 67.3.	20
267	3	例 No. 424/ 還元的アミノ化/ 74%	[M+H] ⁺ : m/z = 344.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.81 (2 H, dd, J = 5.0 および 7.1 Hz); 1.20 (2 H, 一部で重畳 dd, J = 4.9 および 7.1 Hz); 1.16–1.36 (6 H, m); 1.38–1.74 (14 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 2.54–2.67 (4 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 8.1; 13.9; 25.0; 27.3; 28.4; 32.9; 34.1; 34.9; 38.0; 41.4; 44.3; 54.4; 57.7; 69.3; 123.4.	
268	3	例 No. 424/ 還元的アミノ化/ 83%	[M+H] ⁺ : m/z = 358.4, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.57–1.36 (6 H, m); 1.38–1.75 (12 H, m); 1.87–1.95 (2 H, m); 1.97–2.21 (5 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 2.45–2.54 (4 H, m); 2.58 (2 H, t, J = 6.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 17.0; 25.0; 27.3; 28.4; 32.2; 33.0; 34.6; 35.0; 36.6; 37.9; 41.4; 44.3; 52.5; 54.6; 57.7; 69.4; 124.5.	30
269	2	例 No. 162 ステップ 3/ アルキル化/ 44%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.45 (4 H, m); 1.50–1.58 (2 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.80–1.93 (1 H, m); 2.00 (8 H, s); 2.14 (2 H, s); 2.15–2.22 (2 H, m); 3.14 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.26 (2 H, s); 3.35 (2 H, dt, J = 11.7 および 2.1 Hz); 3.94–3.99 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 30.7; 32.8; 33.7; 35.9; 37.9; 44.3; 48.4; 59.2; 60.0; 67.5; 126.8; 127.4; 127.8; 174.1.	40

270	1	例 No. 431/ アルキル化 35%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.40 (4 H, m); 1.45–1.52 (2 H, m); 1.68–1.84 (3 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.18–2.35 (2 H, m); 2.38 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 3.09 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.30 (2 H, dt, J = 11.7 および 2.2 Hz); 3.90–3.96 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 30.7; 33.1; 33.7; 36.1; 38.0; 43.4; 48.3; 60.2; 67.5; 126.8; 127.6; 127.8; 174.1.	
271	1	例 No. 431/ アルキル化 40%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.40 (2 H, m); 1.41–1.59 (3 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 1.90–2.01 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.05–2.15 (2 H, m); 2.16–2.33 (2 H, m); 2.36 (2 H, s); 2.98 (2 H, s); 3.23 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.30 (1 H, dd, J = 8.2 および 6.9 Hz); 3.68–3.75 (1 H, m); 3.78–3.90 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 30.6; 32.2; 33.1; 35.9; 36.9; 38.0; 41.3; 43.5; 58.9; 60.7; 67.8; 73.1; 126.7; 127.6; 127.8; 173.6.	10
272	1				
273	3	例 No. 424/ 還元的アミノ化 62%	[M+H] ⁺ : m/z = 307.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.89 (6 H, d, J = 6.5 Hz); 1.18–1.36 (6 H, m); 1.38–1.80 (13 H, m); 2.64 (1 H, m); 2.13 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 2.25 (2 H, s); 2.27 (6 H, s); 2.51 (2 H, t, J = 6.5 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 21.0; 25.1; 27.2; 27.4; 28.4; 33.1; 34.7; 38.0; 41.5; 44.4; 54.8; 57.8; 65.3; 69.1.	20
274	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 90%	[M+H] ⁺ : m/z = 333.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14–1.36 (6 H, m); 1.38–1.60 (6 H, m); 1.60–1.78 (6 H, m); 1.80–1.94 (2 H, m); 1.96–2.10 (3 H, m); 2.25 (8 H, s); 2.51 (1 H, m); 3.03 (2 H, s); 7.57 (2 H, d, J = 7.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.4; 25.1; 26.4; 26.9; 28.5; 31.5; 33.8; 36.5; 37.9; 42.0; 44.0; 47.6; 57.7; 61.2; 173.8.	30
276	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 50%	[M+H] ⁺ : m/z = 319.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.19 (2 H, td, J = 4.6 および 5.8 Hz); 0.49 (2 H, m); 8.58 (1 H, m); 1.16–1.37 (6 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.64–1.79 (4 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.11 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.19 (2 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 3.3; 9.0; 25.1; 26.8; 28.5; 31.6; 36.3; 37.9; 42.3; 44.2; 46.8; 57.7; 60.9; 173.6.	
277	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 51%	[M+H] ⁺ : m/z = 361.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.84–1.02 (2 H, m); 1.06–1.36 (10 H, m); 1.38–1.84 (15 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.06 (2 H, d, J = 7.9 Hz); 3.07 (2 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 25.7; 26.3; 26.9; 28.5; 30.1; 30.8; 31.8; 35.9; 36.4; 37.9; 42.3; 44.2; 48.6; 57.7; 61.6; 174.3.	40

278	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 61%	[M+H] ⁺ : m/z = 347.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.10–1.36 (8 H, m); 1.38–1.80 (16 H, m); 1.98–2.18 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.09 (2 H, s); 3.17 (2 H, d, J = 7.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.07; 25.14; 26.9; 28.5; 30.3; 31.7; 36.3; 37.9; 38.0; 42.2; 44.2; 47.2; 57.7; 61.1; 174.0.
279	2	例 No. 24b/ アルキル化 58%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 2.2 分 エナンチオマー過剰率は、Chiracel OD での HPLC[(シクロヘキサン)-2-PrOH/Et ₂ NH(70:30:0.1)]に基づき >98% である。	回転値: [α] _D ²⁴ = +4.74 °, (c = 1.0, MeOH) 1H-NMR (CDCl ₃): 1.41–1.50 (2 H, m); 1.57–1.67 (1 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.94–2.07 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 2.45–2.57 (1 H, m); 3.18–3.26 (3 H, m); 3.35 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.46 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.3 Hz); 3.72–3.79 (1 H, m); 3.81–3.91 (2 H, m); 6.82–6.86 (1 H, m); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 32.6; 32.7; 35.8; 38.0; 38.02; 44.0; 45.3; 58.7; 59.2; 67.7; 71.4; 123.4; 124.8; 126.3; 173.9.
280	2	例 No. 24b/ アルキル化 60%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 2.2 分 エナンチオマー過剰率は、Chiracel OD での HPLC[(シクロヘキサン)-2-PrOH/Et ₂ NH(70:30:0.1)]に基づき 91% である。	回転値: [α] _D ²⁴ = –3.28 °, (c = 1.0, MeOH) 1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.50 (2 H, m); 1.57–1.67 (1 H, m); 1.73–1.83 (2 H, m); 1.94–2.08 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 2.46–2.56 (1 H, m); 3.19–3.27 (3 H, m); 3.35 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.46 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.3 Hz); 3.72–3.79 (1 H, m); 3.82–3.92 (2 H, m); 6.83–6.88 (1 H, m); 7.03–7.07 (1 H, m); 7.22–7.27 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 32.6; 32.7; 35.8; 37.9; 38.0; 44.0; 45.3; 58.8; 59.2; 67.7; 71.4; 123.5; 124.8; 126.3; 173.9.
281	2	例 No. 347 ステップ 9/ アルキル化 65%	[M+H] ⁺ : m/z = 321.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.16–1.36 (8 H, m); 1.40–1.80 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 3.06 (2 H, s); 3.23 (2 H, t, J = 7.3 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 13.6; 19.9; 25.1; 26.9; 28.5; 29.2; 31.5; 31.6; 36.2; 41.8; 42.2; 44.2; 57.7; 60.7; 173.9.
282	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキル化 78%	[M+H] ⁺ : m/z = 279.3, Rt = 1.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12–1.34 (6 H, m); 1.38–1.60 (6 H, m); 1.61–1.78 (4 H, m); 2.04 (1 H, s); 2.25 (8 H, s); 2.80 (3 H, s); 3.07 (2 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 26.9; 28.3; 29.5; 31.9; 36.0; 37.9; 42.0; 44.0; 57.6; 63.3; 174.0.

10

20

30

283	1	例 No. 71/ 還元的アミノ化/ 9%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.32 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.61–1.69 (2 H, m); 1.81–1.89 (4 H, m); 1.98–2.02 (1 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.18–2.33 (3 H, m); 2.43 (2 H, s); 2.47 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.97–3.07 (1 H, m); 4.41 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.9 および 5.9 Hz); 7.27–7.33 (3 H, m); 7.34–7.39 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.1; 32.8; 34.0; 37.9; 37.93; 38.1; 41.2; 53.9; 54.3; 60.5; 65.7; 77.8; 126.4; 127.6; 127.7.
284	1	例 No. 71/ 還元的アミノ化/ 10%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.3, Rt = 0.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.31 (2 H, m); 1.40–1.46 (2 H, m); 1.56–1.70 (3 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 1.97–2.02 (1 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.17–2.33 (2 H, m); 2.34–2.42 (3 H, m); 2.42–2.54 (4 H, m); 3.47–3.52 (1 H, m); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.80–3.90 (2 H, m); 7.24–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.0; 31.02; 34.5; 37.9; 38.0; 38.7; 41.2; 53.9; 59.8; 65.6; 67.7; 72.4; 126.5; 127.6; 127.7.
285	1	例 No. 71/ アルキレヒ 2 ステップ 6%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.4, Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.38 (2 H, dd, J = 6.3 および 5.1 Hz); 0.73 (2 H, dd, J = 6.3 および 5.1 Hz); 1.24–1.33 (2 H, m); 1.44–1.51 (2 H, m); 1.63–1.72 (4 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.15–2.28 (2 H, m); 2.55–2.67 (4 H, m); 2.78–2.84 (2 H, m); 6.40–6.80 (1 H, br s); 7.26–7.34 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.7; 30.9; 34.3; 38.0; 41.2; 51.0; 53.4; 53.5; 55.6; 57.7; 65.4; 126.5; 127.6; 127.65.
286	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキレヒ 33%	[M+H] ⁺ : m/z = 333.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.34 (6 H, m); 1.38–1.86 (18 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 3.03 (2 H, s); 4.48 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.3; 25.1; 26.9; 28.5; 28.8; 31.3; 36.4; 37.9; 42.5; 44.2; 51.9; 56.6; 57.6; 173.6.
287	2	例 No. 234 ステップ 9/ アルキレヒ 79%	[M+H] ⁺ : m/z = 377.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.14–1.34 (6 H, m); 1.38–1.78 (12 H, m); 1.80–1.94 (4 H, m); 1.98–2.16 (3 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.13 (3 H, s); 3.20–3.27 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.3; 25.0; 26.9; 28.3; 31.3; 31.6; 31.9; 36.3; 37.5; 37.9; 42.4; 44.2; 49.2; 57.5; 61.2; 78.1; 173.6.

10

20

30

288	2	例 No. 24b/ アルキル化 14%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 315.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 360.3 (35 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.37 (6 H, s); 1.44–1.53 (2 H, m); 1.80–1.88 (2 H, m); 1.95–2.15 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.39 (2 H, s); 3.53 (2 H, s); 6.86 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.8; 32.4; 32.5; 33.0; 36.1; 38.0; 43.4; 51.2; 59.4; 59.7; 123.5; 124.6; 124.8; 126.3; 142.8; 175.2.	
289	1	例 No. 24a/ アルキル化 28%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 315.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 360.3 (50 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34 (6 H, s); 1.52 (2 H, ddd, J = 13.3, 9.4 および 4.0 Hz); 1.73–1.81 (2 H, m); 1.94–2.05 (2 H, m); 2.07–2.16 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.36 (2 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.37 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.7; 32.6; 32.9; 36.1; 38.1; 43.0; 51.2; 59.6; 60.0; 123.6; 124.6; 125.1; 126.3; 142.3; 175.2.	10
290	2	例 No. 130/ N- 脱メチル化 23%	m/z: [M+H] ⁺ = 333.3 および 302.2, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.03–0.07 (2 H, m); 0.41–0.48 (2 H, m); 0.59–0.69 (1 H, m); 1.41 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.0 Hz); 1.47–1.57 (2 H, m); 1.71–2.03 (6 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.31–3.36 (2 H, m); 6.87 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 6.95 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 交換可能なプロトンは同定されなかった。 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 8.6; 28.7; 32.4; 32.5; 33.7; 35.8; 42.6; 43.3; 56.3; 59.3; 123.6; 126.4; 173.4.	20
291	3	例 No. 424/ アルキル化 37%	m/z: [M+H] ⁺ = 335.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.10–1.38 (6 H, m); 1.40–1.88 (10 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.91 (2 H, s); 3.22–3.27 (2 H, m); 3.53 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.90 (1 H, m); 4.75 (2 H, dd, J = 5.6 および 8.6 Hz); 4.89–4.93 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.08; 25.10; 26.8; 27.0; 28.5; 29.7; 31.6; 33.4; 37.7; 38.3; 38.4; 40.6; 42.6; 44.0; 44.2; 44.5; 44.6; 57.6; 57.7; 58.8; 59.6; 73.03; 73.07; 169.3; 169.4.	30
292	3	例 No. 424/ アルキル化 60%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.4, Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (6 H, s); 1.19–1.35 (6 H, m); 1.39–1.75 (14 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.36–2.43 (2 H, m); 2.54 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.17 (3 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 25.2; 27.2; 28.5; 33.1; 35.0; 37.9; 38.0; 41.4; 44.2; 49.1; 52.0; 54.8; 57.7; 69.5; 73.9.	40

293	2	例 No. 234 ステップ9/ アルキル化/ 60%	m/z: [M+H] ⁺ = 349.4, Rt = 2.3 分 エナンチオマー過剰率は、Chiralcel OD での HPLC[(シクロヘキサン/2-PrOH/Et ₂ NH)(90:10:0.1) に基づき ≥97% である。	1H-NMR (CDCl ₃): 1.17–1.35 (5 H, m); 1.40–1.78 (12 H, m); 1.93–2.10 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.29 (2 H, s); 2.51 (1 H, td, J = 14.2 および 6.9 Hz); 3.10 (2 H, s); 3.20 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.35 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.46 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.2 Hz); 3.70–3.79 (1 H, m), 3.80–3.90 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 26.9; 28.5; 30.1; 31.62; 31.65; 36.6; 37.9; 37.94; 42.1; 44.1; 45.2; 57.7; 61.5; 67.7; 71.4; 174.3. 回折値: [α] _D 24 = 4.57°, (c = 1.13, MeOH).	10
294	2	例 No. 234 ステップ9/ アルキル化/ 44%	m/z: [M+H] ⁺ = 349.4, Rt = 2.3 分 エナンチオマー過剰率は、Chiralcel OD での HPLC[(シクロヘキサン/2-PrOH/Et ₂ NH)(90:10:0.1) に基づき 93% である。	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.33 (6 H, m); 1.39–1.76 (11 H, m); 1.91–2.09 (2 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 2.49 (1 H, td, J = 14.1 および 7.0 Hz); 3.09 (2 H, s); 3.18 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.33 (1 H, dd, J = 13.6 および 7.6 Hz); 3.44 (1 H, dd, J = 8.6 および 6.3 Hz); 3.73 (1 H, dd, J = 15.4 および 7.6 Hz); 3.78–3.88 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 26.8; 28.4; 30.1; 31.57; 31.59; 36.5; 37.8; 37.9; 42.0; 44.1; 45.1; 57.6; 61.4; 67.6; 71.3; 174.2. LC-MS (方法 1): m/z: [M+H] ⁺ = 349.4, Rt = 2.3 分 回折値: [α] _D 24 = -6.24°, (c = 1.0, MeOH).	20
295	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化/ 10%	m/z: [M+H] ⁺ = 349.3, Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.50 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.64–1.73 (2 H, m); 1.86 (2 H, dd, J = 15.0 および 7.6 Hz); 1.89–1.97 (2 H, m); 2.04–2.10 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.26–2.34 (2 H, m); 2.41 (2 H, s); 2.50 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.96 (1 H, m); 4.41 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.9 および 6.0 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.9; 33.7; 34.0; 34.4; 38.1; 40.9; 53.9; 54.3; 59.7; 65.7; 77.8; 123.2; 124.9; 126.2.	30
296	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化/ 12%	m/z: [M+H] ⁺ = 349.3, Rt = 0.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.76 (8 H, m); 1.85–2.06 (4 H, m); 2.13 (6 H, s); 2.34–2.57 (7 H, m); 3.47–3.52 (1 H, m); 3.69–3.77 (1 H, m); 3.80–3.90 (2 H, m); 6.87 (1 H, dd, J = 3.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, brd, J = 5.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.0; 33.6; 34.2; 38.1; 38.6; 41.0; 53.9; 59.8; 67.8; 72.4; 123.4; 125.2; 126.2.	40

297	3	例 No. 424/ ア シルヒ/70%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.08–1.38 (6 H, m); 1.40 および 1.41 (6 H, 2 s); 1.42–1.82 (12 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.26 (6 H, m); 3.17 (2 H, s); 3.18 (1 H, s); 3.28 (0.5 H, s); 3.48 (1.5 H, s); 3.54 (1.6 H, t, J = 7.4 Hz); 3.74 (0.4 H, t, J = 7.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.1; 25.0; 26.9; 27.0; 28.4; 29.4; 30.0; 30.6; 30.9; 34.4; 37.7; 39.1; 42.8; 44.1; 45.8; 46.3; 51.5; 51.7; 57.8; 57.9; 60.3; 60.9; 79.6; 79.8; 172.5.	
298	3	例 No. 297/ 還 元/84%	m/z: [M+H] ⁺ = 337.4, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (6 H, s); 1.20–1.35 (6 H, m); 1.39–1.72 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.39 (2 H, s) 2.41 (2 H, s); 2.65 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.20 (3 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 23.7; 25.2; 27.3; 28.4; 32.6; 34.9; 37.9; 41.7; 44.4; 49.3; 56.0; 57.9; 64.5; 71.1; 75.9.	10
299	1	例 No. 18/ ア ルキルヒ/2 ス テップ 62%	m/z: [M+H] ⁺ = 365.3, Rt = 1.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16 (6 H, s); 1.39 (2 H, ddd, J = 13.3 および 10.2 および 3.4 Hz); 1.52 (2 H, t, J = 6.7 Hz); 1.65–1.74 (4 H, m); 1.85–1.96 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.18 (2 H, m); 2.41–2.49 (4 H, m); 2.50–2.57 (2 H, m); 3.18 (3 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.3; 33.7; 34.4; 38.0; 38.1; 40.9; 49.1; 52.0; 54.1; 59.6; 65.8; 73.9; 123.2; 124.9; 126.1.	20
300	1	例 No. 71/ ア ルキルヒ/2 ス テップ 60%	m/z: [M+H] ⁺ = 359.4, Rt = 2.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16 (6 H, s); 1.24–1.33 (2 H, m); 1.47 (2 H, t, J = 6.6 Hz); 1.63–1.74 (4 H, m); 1.80–1.93 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.19–2.33 (2 H, m); 2.43–2.58 (6 H, m); 3.19 (3 H, s); 7.23–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.3; 31.1; 34.6; 37.9; 38.0; 38.1; 41.2; 49.1; 52.1; 54.0; 60.5; 65.7; 73.9; 126.4; 127.6; 127.7.	30
301	3	例 No. 291/ 還 元/25%	m/z: [M+H] ⁺ = 323.4, Rt = 0.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.71 (3 H, d, J = 6.8 Hz); 1.12– 1.32 (6 H, m); 1.36–1.74 (12 H, m); 1.96–2.12 (2 H, m); 2.22 (1 H, d, J = 9.3 Hz); 2.24 (6 H, s); 2.32 (1 H, td, J = 2.8 および 11.9 Hz); 2.46–2.54 (2 H, m); 2.64 (1 H, t, J = 11.8 Hz); 2.69–2.77 (1 H, m); 3.47 (1 H, t, J = 10.3 Hz); 3.66 (1 H, ddd, J = 2.6, 3.7 お よび 10.4 Hz); 6.53 (1 H, brs). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.0; 25.0; 27.15; 27.20; 28.5; 32.3; 32.5; 32.6; 34.7; 37.8; 41.5; 44.3; 54.4; 57.6; 64.8; 69.5; 71.7.	40

302	3	例 No. 291/ 還元 20%	m/z: [M+H] ⁺ = 321.4, Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15–1.34 (6 H, m); 1.38–1.74 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.23 (2 H, s); 2.26 (6 H, s); 2.49 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.69 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 3.18 (1 H, m); 4.41 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.76 (2 H, dd, J = 6.0 および 7.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 27.3; 28.4; 33.1; 34.9; 35.0; 37.9; 41.6; 44.3; 54.6; 57.6; 59.9; 69.4; 76.6.	
303	1	例 No. 71/ 還元的アミノ化 51%	m/z: [M+H] ⁺ = 357.3, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.21–1.34 (4 H, m); 1.43 (2 H, t, J = 6.7 Hz); 1.62–1.73 (5 H, m); 1.80–2.00 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.23–2.37 (4 H, m); 2.41–2.56 (4 H, m); 3.37 (2 H, dt, J = 12.0 および 1.9 Hz); 3.96 (2 H, dd, J = 10.8 および 3.5 Hz); 7.25–7.33 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.1; 31.8; 34.4; 34.5; 38.0; 41.3; 54.2; 63.1; 65.2; 68.0; 126.6; 127.6; 127.8.	10
304	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化 70%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.42 (4 H, m); 1.50 (2 H, t, J = 6.5 Hz); 1.63–1.73 (5 H, m); 1.85–1.97 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.12–2.18 (2 H, m); 2.27 (2 H, d, J = 6.3 Hz); 2.40 (2 H, s); 2.45–2.54 (2 H, m); 3.37 (2 H, dt, J = 12.1 および 1.9 Hz); 3.95 (2 H, dd, J = 10.7 および 3.4 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.8; 33.8; 34.3; 34.4; 37.8; 38.1; 41.0; 54.3; 60.0; 63.1; 65.4; 68.0; 123.3; 125.0; 126.2.	20
305	1	例 No. 71/ 還元的アミノ化 36%	m/z: [M+H] ⁺ = 357.4, Rt = 1.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.53 (2 H, m); 1.43–1.53 (3 H, m); 1.65–1.80 (4 H, m); 1.82–1.93 (4 H, m); 1.95–2.02 (1 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.13–2.32 (2 H, m); 2.50–2.65 (6 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.80–3.89 (2 H, m); 7.23–7.33 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 30.9; 31.5; 34.3; 34.5; 38.0; 41.2; 53.7; 54.0; 60.7; 65.4; 67.6; 77.6; 126.6; 127.6; 127.7.	30
306	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化 34%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 1.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.59 (5 H, m); 1.65–2.05 (9 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.05–2.15 (2 H, m); 2.48–2.65 (6 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.79–3.89 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.6; 31.5; 33.6; 34.2; 34.5; 37.6; 38.1; 41.0; 53.8; 54.0; 59.6; 65.6; 67.6; 77.6; 123.3; 124.9; 126.2.	40

307	1	例 No. 129/ N-脱メチル化/ 18%	m/z: [MH-HNMe] ⁺ = 316.3, Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33 (1 H, br s); 1.47–1.68 (6 H, m); 1.70–1.92 (6 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.23 (1 H, td, J = 15.4, 7.8 Hz); 2.29 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.11–3.18 (2 H, m); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 6.96 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.5; 28.2; 28.7; 32.7; 33.6; 33.8; 34.2; 35.7; 38.1; 40.5; 44.6; 56.3; 57.7; 123.7; 126.3; 173.3.	
308	2	例 No. 128/ N-脱メチル化/ 35%		1H-NMR (CDCl ₃): 1.37 (1 H, s); 1.47–1.69 (6 H, m); 1.69–2.11 (10 H, m); 2.12 (3 H, s); 2.22–2.25 (2 H, m); 2.21–2.30 (1 H, m); 3.15–3.20 (4 H, m); 6.86–6.90 (1 H, m); 6.96 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.5; 28.2; 28.7; 32.5; 33.6; 33.7; 34.3; 35.7; 40.5; 43.3; 56.3; 58.9; 132.6; 126.4; 173.3.	10
309	1	例 No. 18/ 還 元的アミノ化/ 63%	m/z: [M+H] ⁺ = 363.3, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.2 および 10.0 および 3.4 Hz); 1.46–1.62 (5 H, m); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.84–1.98 (2 H, m); 1.99–2.08 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.27 (2 H, m); 2.33–2.47 (4 H, m); 2.52 (2 H, t, J = 6.6 Hz); 3.30–3.36 (1 H, m); 3.74 (1 H, dd, J = 15.8 および 7.5 Hz); 3.83 (1 H, dt, J = 8.2 および 4.7 Hz); 3.91 (1 H, dd, J = 8.1 および 7.4 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.3; 32.5; 33.7; 34.3; 37.8; 38.1; 40.9; 53.9; 55.8; 59.6; 65.6; 67.8; 73.4; 77.2; 123.2; 125.0; 126.2; 143.1.	20
310	1	例 No. 431/ ア ルキル化/ 56%	m/z: [M+H] ⁺ = 354.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33 (6 H, s); 1.37–1.47 (2 H, m); 1.69–1.79 (2 H, m); 1.85–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.18–2.30 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 3.31 (2 H, s); 3.34 (2 H, s); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.7; 30.1; 32.78; 32.84; 36.2; 38.0; 42.9; 51.0; 60.3; 124.5; 126.6; 127.5; 127.8; 175.3.	30
311	2	例 No. 24b/ ア ルキル化/ 43%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.3 (100 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 332.3 (99 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.49 (2 H, m); 1.64–1.81 (4 H, m); 1.86–1.92 (2 H, m); 1.94–2.05 (4 H, m); 2.06–2.14 (2 H, m, 重畳); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.19 (3 H, s); 3.34 (2 H, s); 3.50 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.8 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.2; 29.6; 32.6; 32.8; 35.8; 38.1; 43.9; 45.0; 49.6; 59.4; 79.8; 123.4; 124.9; 126.3; 174.6.	40

312	1	例 No. 431/ アルキルピ 55%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.3 (47 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 326.3 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.39 (2 H, m); 1.66–1.78 (4 H, m); 1.82–1.88 (2 H, m); 1.90–1.99 (2 H, m); 2.01–2.09 (2 H, m, 重畳); 2.03 (6 H, s); 2.11–2.33 (2 H, m); 2.36 (2 H, s); 3.11 (5 H, s); 3.44 (2 H, s); 7.28–7.31 (3 H, m); 7.36–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.2; 29.5; 30.1; 32.9; 36.2; 38.1; 44.9; 49.5; 60.2; 79.7; 126.6; 127.6; 127.7; 174.6.	
313	2	例 No. 24b/ アルキルピ 79%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.3, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.19 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.42–1.51 (2 H, m); 1.73–1.82 (2 H, m); 1.93–2.07 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.44 (2 H, t, J = 5.3 Hz); 3.48 (2 H, q, J = 7.0 Hz); 3.52–3.57 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 32.6; 32.7; 35.8; 38.1; 42.4; 44.2; 59.3; 66.2; 68.5; 123.4; 124.9; 126.2; 173.8.	10
314	1	例 No. 18/ シルピ 47%	m/z: [M+H] ⁺ = 379.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25 (2 H, s); 1.32 (6 H, s); 1.36–1.46 (2 H, m); 1.58–1.74 (4 H, m); 1.84–2.06 (1.5 H, m); 2.09 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.14–2.24 (0.5 H, m); 2.45 (0.7 H, s); 2.46 (1.3 H, s); 3.21 (1.4 H, s); 3.22 (1.6 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.40 (1.2 H, s); 3.47 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.53 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 6.83 (1 H, m); 7.04 (1 H, m); 7.24 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.1; 24.6; 24.8; 29.7; 31.0; 32.8; 33.2; 35.7; 37.0; 38.08; 38.10; 40.0; 42.0; 43.9; 45.0; 45.5; 45.8; 49.2; 49.3; 53.4; 55.6; 57.0; 59.7; 59.8; 74.9; 75.0; 123.3; 123.4; 124.8; 125.0; 126.1; 126.3; 143.7; 169.3; 169.4.	20
315	1	例 No. 18/ シルピ 48%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.46 (2 H, m); 1.56–1.74 (4 H, m); 1.84–2.22 (4 H, m); 2.09 (3.5 H, s); 2.11 (2.5 H, s); 2.51 (2 H, t, J = 6.4 Hz); 3.34 (1.2 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.47 (2 H, dd, J = 6.8 および 13.8 Hz); 3.60–3.73 (2 H, m); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.0; 31.2; 32.9; 33.3; 34.6; 35.0; 35.4; 36.9; 38.1; 40.0; 42.0; 43.9; 45.1; 56.6; 58.8; 58.9; 59.9; 68.5; 123.2; 123.5; 124.9; 125.0; 126.0; 126.3; 169.6; 169.7.	30

316	1	例 No. 131/ N-脱メチル化/ 12%	m/z: [MH-HNMe] ⁺ = 302.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.00–0.05 (2 H, m); 0.40–0.45 (2 H, m); 0.55–0.66 (1 H, m); 1.38 (2 H, dd, J = 14.4 および 7.0 Hz); 1.43–1.57 (3 H, m); 1.69–1.81 (2 H, m); 1.82–2.04 (4 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.30 (2 H, s); 3.13 (2 H, s); 3.28–3.34 (2 H, m); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 6.95 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 8.5; 28.7; 32.4; 32.7; 33.7; 35.7; 38.1; 42.6; 44.5; 56.3; 58.1; 123.7; 126.3; 173.4.	
317	2	例 No. 24b/ アルキル化/ 72%	m/z: [M+H] ⁺ = 365.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.42–1.51 (2 H, m); 1.56–1.81 (4 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.30–3.38 (3 H, m); 3.31 (3 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.0; 32.8; 34.1; 35.6; 38.1; 39.4; 44.3; 56.1; 58.4; 59.3; 74.7; 123.4; 124.8; 126.3; 173.6.	10
318	2	例 No. 24b/ アルキル化/ 54%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.40–1.51 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.23 (1 H, dd, J = 14.1 および 6.8 Hz); 3.31–3.37 (3 H, m); 3.32 (3 H, s); 3.48–3.55 (1 H, m); 6.85 (1 H, d, J = 3.3 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, br d, J = 5.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.8; 32.6; 32.7; 32.8; 35.8; 39.1; 44.0; 47.4; 56.1; 59.4; 75.9; 123.4; 124.9; 126.3; 174.1.	20
319	2	例 No. 162 ス テップ 3/ アル キル化/ 12%	m/z: [M+H] ⁺ = 354.3, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.48 (4 H, m); 1.37 (6 H, s); 1.64–1.88 (2 H, m); 2.00–2.16 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.39 (2 H, s); 3.55 (2 H, s); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.8; 29.9; 32.4; 33.0; 36.3; 37.9; 43.5; 49.0; 50.2; 51.1; 59.5; 59.7; 124.6; 126.7; 127.3; 127.7; 175.3.	30
320	1	例 No. 71/ ア シル化/ 40%	m/z: [M+H] ⁺ = 373.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.31 (2 H, m); 1.33 (6 H, s); 1.48–1.70 (4 H, m); 1.74–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.04 (3.4 H, s); 2.13–2.25 (0.8 H, m); 2.28–2.44 (1.2 H, m); 2.45 (0.8 H, s); 2.47 (1.2 H, s); 3.20 (1.2 H, s); 3.22 (1.8 H, s); 3.38–3.54 (4 H, m); 7.22–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 24.6; 24.8; 29.9; 30.6; 31.0; 31.4; 36.1; 37.6; 38.0; 40.3; 42.3; 43.8; 44.9; 45.5; 45.6; 49.19; 49.23; 55.2; 57.0; 60.6; 60.7; 74.7; 74.8; 126.3; 126.5; 127.57; 127.59; 127.63; 127.70; 137.5; 169.3; 169.4.	40

321	1	例 No. 24a/ アルキル化/ 64%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.3 (1 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 332.3 (100 %), Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.49 (2 H, m); 1.64–1.78 (4 H, m); 1.82–1.89 (2 H, m); 1.92–2.01 (2 H, m); 2.02–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.13 (3 H, s); 3.18 (2 H, s); 3.46 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.2; 29.5; 32.7; 35.9; 38.1; 45.0; 49.5; 59.9; 79.7; 123.5; 125.0; 126.3; 174.6.
322	2	例 No. 162 ステップ3/ アルキル化/ 40%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 326.3 (73 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.31–1.38 (2 H, m); 1.66–1.81 (4 H, m); 1.87–1.93 (2 H, m); 1.95–2.03 (2 H, m); 2.06 (6 H, s); 2.09–2.15 (4 H, m); 2.35–2.46 (2 H, m); 3.20 (3 H, s); 3.40 (2 H, s); 3.50 (2 H, s); 7.28–7.32 (3 H, m); 7.38–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.2; 29.6; 30.0; 32.8; 35.9; 37.9; 44.2; 45.0; 49.6; 58.7; 79.8; 126.9; 127.7; 127.9; 174.6.
323	2	例 No. 162 ステップ3/ アルキル化/ 51%	m/z: [M+H] ⁺ = 345.4, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.13 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.32–1.42 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.86–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, d, J = 1.3 Hz); 2.15–2.26 (2 H, m); 3.24 (1 H, dd, J = 14.0 および 6.8 Hz); 3.30–3.43 (3 H, m); 3.33 (3 H, s); 3.48–3.56 (1 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.8; 30.1; 32.8; 36.0; 38.0; 44.4; 47.3; 56.1; 59.7; 75.9; 126.8; 127.5; 127.8; 174.1.
324	2	例 No. 162 ステップ3/ アルキル化/ 69%	m/z: [M+H] ⁺ = 359.4, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.16 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.32–1.42 (2 H, m); 1.55–1.80 (5 H, m); 1.90–2.00 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.14–2.28 (1 H, m); 3.26 (2 H, s); 3.30–3.37 (3 H, m); 3.32 (3 H, s); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.0; 30.1; 32.9; 34.1; 35.7; 38.0; 39.4; 44.6; 56.1; 58.1; 74.7; 126.6; 127.4; 127.8; 173.6.
325	2	例 No. 162 ステップ3/ アルキル化/ 53%	m/z: [M+H] ⁺ = 331.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.470–1.79 (2 H, m); 1.70–2.02 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.30 (2 H, m); 3.34 (3 H, s); 3.37 (2 H, s); 3.42–3.47 (2 H, m); 3.48–3.53 (2 H, m); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 32.8; 36.0; 38.0; 42.2; 44.4; 58.6; 59.0; 70.7; 126.7; 127.5; 127.8; 173.9.
326	2	例 No. 162 ステップ3/ アルキル化/ 65%	m/z: [M+H] ⁺ = 345.4, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.30–1.41 (2 H, m); 1.54–1.56 (2 H, m); 1.99–2.00 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.10 (2 H, s); 2.20 (2 H, br s); 3.38 (2 H, s); 3.44 (2 H, t, J = 5.3 Hz); 3.48 (2 H, q, J = 7.0 Hz); 3.52–3.57 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 30.1; 32.8; 36.0; 38.0; 42.4; 44.5; 59.2; 60.2; 66.2; 68.6; 126.7; 127.5; 127.8; 173.8.

10

20

30

40

327	1	例 No. 18/ ア シル化/42%	m/z: [M+H] ⁺ = 365.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.33– 1.46 (2 H, m); 1.57–1.74 (4 H, m); 1.82–2.20 (4 H, m); 2.08 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.20–2.27 (1 H, m); 2.58 (1 H, dd, J = 7.2 および 14.8 Hz); 3.24– 3.58 (7 H, m); 3.82–3.94 (1 H, m); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.46; 19.52; 30.9; 31.0; 31.2; 32.7; 33.1; 33.4; 38.1; 40.0; 41.5; 41.9; 42.0; 43.9; 45.3; 56.4; 56.5; 59.7; 74.26; 74.29; 123.3; 123.4; 124.7; 124.9; 126.0; 126.3; 169.9.	10
328	1	例 No. 71/ ア シル化/40%	m/z: [M+H] ⁺ = 359.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.21 (1.3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.22 (1.7 H, J = 6.1 Hz); 1.24–1.36 (2 H, m); 1.54 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 1.58–1.70 (2.8 H, m); 1.72–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.03 (3.4 H, s); 2.12–2.40 (3 H, m); 2.52–2.64 (1 H, m); 3.24–3.56 (7 H, m); 3.80– 3.94 (1 H, m); 7.20–7.44 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.46; 19.53; 30.0; 30.1; 30.5; 30.8; 31.0; 31.3; 31.36; 31.40; 35.9; 37.5; 38.0; 38.1; 40.4; 41.5; 42.0; 42.3; 43.8; 45.1; 55.2; 56.3; 56.5; 60.8; 74.3; 77.5; 126.5; 126.7; 127.58; 127.60; 127.67; 127.73; 169.8; 169.9.	20
329	1	例 No. 71/ ア シル化/50%	m/z: [M+H] ⁺ = 345.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.36 (2 H, m); 1.50–1.70 (4 H, m); 1.78–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.8 H, s); 2.03 (3.2 H, s); 2.14–2.40 (2 H, m); 2.51 (2 H, dd, J = 12.5 および 6.3 Hz); 3.348 (1.4 H, s); 3.353 (1.6 H, s); 3.37 (1.2 H, s); 3.41 (0.8 H, s); 3.35 (2 H, dd, J = 14.5 および 7.3 Hz); 3.68–3.73 (2 H, m); 7.22–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 30.6; 31.2; 31.4; 34.6; 35.0; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 43.8; 45.1; 58.7; 58.8; 68.58; 68.60; 126.5; 126.6; 127.55; 127.60; 127.65; 127.71; 169.7.	30
330	1	例 No. 168 N- 脱メチル化/ 31%	[M+H] ⁺ = 327.3 (22 %) [MH-HNMe] ⁺ = 296.3 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.04 (2 H, m); 0.39–0.45 (2 H, m); 0.56–0.66 (1 H, m); 1.37 (3 H, dd, J = 14.4 およ び 7.0 Hz); 1.43–1.53 (2 H, m); 1.73–1.88 (4 H, m); 1.94 (1 H, s); 1.99 (3 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.13 (2 H, s); 3.27–3.33 (2 H, m); 7.20–7.26 (1 H, m); 7.31– 7.37 (4 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.3; 8.5; 28.6; 31.9; 32.4; 32.6; 35.3; 35.7; 42.6; 45.0; 56.7; 57.8; 126.0; 126.5; 128.3; 145.1; 173.5.	40
331	2	例 No. 173/ N- 脱メチル化/ 60%	m/z: [M+H] ⁺ = 341.4 (22 %) [MH-HNMe] ⁺ = 310.3 (100 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.40 (1 H, br s); 1.44–1.53 (2 H, m); 1.56–1.69 (4 H, m); 1.72–1.98 (8 H, m); 2.00 (3 H, s); 2.02–2.12 (1 H, m); 2.23 (2 H, s); 2.24–2.31 (1 H, m); 3.15–3.20 (4 H, m); 7.19–7.27 (2 H, m); 7.34–7.38 (4 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.6; 28.2; 28.7; 31.9; 32.5; 33.7; 34.3; 35.8; 40.5; 43.1; 56.8; 59.5; 125.9; 126.5; 128.3; 173.4.	

332	2	例 No. 24b/ アルキルレヒ 36%	m/z: [M+H] ⁺ = 365.3 (98 %) [MH-NHMe] ⁺ = 320.3 (100 %), Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (6 H, s); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.74–1.80 (2 H, m); 1.97–2.08 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.20 (3 H, s); 3.26 (2 H, s); 3.41 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 0.9 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.7; 32.65; 32.74; 35.6; 38.1; 43.9; 49.2; 50.5; 59.4; 76.2; 123.4; 124.9; 126.3; 174.4.
333	1	例 No. 50/ N-脱メチルレヒ 29%	m/z: [M+H] ⁺ = 347.3 (26 %) [MH-HNMe] ⁺ = 316.3 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.39–1.51 (3 H, m); 1.64–1.93 (10 H, m); 1.94–2.09 (2 H, m); 2.11 (1,4 H, s); 2.13 (1,6 H, s); 2.13–2.20 (2 H, m); 2.36 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.37 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.68–2.80 (1 H, m); 3.28 (1,2 H, s); 3.33 (0,8 H, s); 3.43–3.51 (2 H, m); 6.88–6.91 (1 H, m); 6.96 (1 H, dt, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, ddd, J = 5.1, 3.3 および 1.15 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.74; 18.76; 28.58; 28.62; 28.65; 28.68; 30.79; 30.95; 32.23; 32.37; 34.17; 34.18; 35.82; 38.10; 40.25; 41.24; 41.68; 42.31; 43.90; 45.20; 56.19; 56.76; 56.83; 57.6; 123.70; 123.72; 126.29; 126.44; 171.08.
334	2	例 No. 24b/ アルキルレヒ 69%	m/z: [M+H] ⁺ = 365.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.12 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.19 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.41–1.51 (2 H, m); 1.73–1.82 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.17 (1 H, dd, J = 14.0 および 7.2 Hz); 3.31–3.44 (4 H, m); 3.52–3.67 (2 H, m); 6.85 (1 H, br d, J = 3.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, br d, J = 5.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.7; 17.6; 32.7; 35.8; 38.1; 44.0; 47.9; 59.3; 60.2; 63.9; 74.1; 123.4; 124.8; 126.3; 174.0.
335	2	例 No. 162 ステップ 3/ アルキルレヒ 47%	m/z: [M+H] ⁺ = 359.4, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.13 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.20 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.30–1.44 (2 H, m); 1.71–1.79 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, d, J = 1.7 Hz); 2.13–2.25 (2 H, m); 3.18 (1 H, dd, J = 14.0 および 7.2 Hz); 3.33–3.47 (4 H, m); 3.53–3.68 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.7; 17.6; 30.1; 32.8; 35.9; 38.0; 44.4; 47.9; 60.1; 63.9; 74.1; 126.7; 127.5; 127.7; 174.0.
336	2	例 No. 153/ アルキルレヒ 71%	m/z: [M+H] ⁺ = 393.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.18 (6 H, s); 1.41–1.50 (2 H, m); 1.63–1.76 (4 H, m); 1.85–1.97 (2 H, m); 1.99–2.09 (2 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.16 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.19 (3 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.28–3.34 (2 H, m); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 24.9; 32.7; 32.8; 35.5; 36.7; 38.1; 38.2; 44.5; 49.1; 49.2; 57.9; 59.4; 73.5; 124.5; 124.9; 137.9; 173.4.

10

20

30

40

338	1	例 No. 71/ ア シル化/30%	m/z: [M+H] ⁺ = 373.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (1.4 H, t, J = 7.0 Hz); 1.17 (1.6 H, t, J = 7.0 Hz); 1.21 (1.4 H, d, J = 6.1 Hz); 1.22 (1.6 H, d, J = 6.1 Hz); 1.24–1.36 (2 H, m); 1.50–1.70 (4 H, m); 1.80–2.0 (2 H, m); 2.02 (3 H, s); 2.03 (3 H, s); 2.14–2.40 (2 H, m); 2.23 (0.5 H, dd, J = 5.7 および 2.2 Hz, 重畳); 2.26 (0.5 H, dd, J = 5.7 および 2.1 Hz, 重畳); 2.58 (0.6 H, dd, J = 13.8 および 6.4 Hz); 2.60 (0.4 H, dd, J = 13.9 および 7.0 Hz); 3.26–3.70 (6 H, m); 3.90–4.01 (1 H, m); 7.20–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.61; 15.63; 20.28; 20.32; 29.5; 30.0; 30.7; 30.8; 31.0; 31.4; 36.0; 37.4; 38.0; 38.1; 40.4; 42.0; 42.1; 42.3; 43.8; 45.3; 53.4; 55.1; 56.7; 60.7; 64.09; 64.13; 72.7; 72.8; 126.5; 126.6; 127.58; 127.61; 127.67; 127.72; 137.5; 169.9; 170.1.	10
339	1	例 No. 18/ ア シル化/40%	m/z: [M+H] ⁺ = 379.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.151 (1.4 H, t, J = 7.0 Hz); 1.158 (1.6 H, t, J = 7.0 Hz); 1.21 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.33–1.46 (2 H, m); 1.57–1.74 (4 H, m); 1.76–2.20 (4 H, m); 2.09 (2.5 H, s); 2.10 (3.5 H, s); 2.22 (0.4 H, dd, J = 5.7 および 2.1 Hz); 2.26 (0.6 H, dd, J = 5.7 および 2.1 Hz); 2.58 (1 H, dd, J = 7.4 および 14.5 Hz); 3.20–3.70 (6 H, m); 3.90–4.00 (1 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.61; 15.63; 20.27; 20.32; 30.9; 31.1; 31.2; 32.80; 32.83; 33.28; 33.35; 35.6; 36.8; 38.08; 38.09; 40.0; 41.9; 42.0; 42.3; 43.8; 45.2; 53.4; 55.4; 56.7; 59.9; 64.09; 64.13; 72.6; 72.8; 123.3; 123.4; 124.7; 124.9; 126.0; 126.3; 169.9; 170.1.	20
340	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキル化/ 33%	m/z: [M+H] ⁺ = 359.4 (100 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 314.3 (99 %), Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.15 (6 H, s); 1.34–1.41 (2 H, m); 1.72–1.78 (2 H, m); 1.92–2.06 (2 H, m, 重畳); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.15–2.25 (2 H, m); 3.21 (3 H, s); 3.27 (2 H, s); 3.45 (2 H, s); 7.28–7.30 (3 H, m); 7.37–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.7; 30.2; 32.8; 35.8; 38.0; 44.2; 49.2; 50.4; 60.3; 76.2; 126.7; 127.5; 127.7; 174.5.	30
341	2	例 No. 217/ N- 脱メチル化/ 40%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.3 (100 %) [MH–HNMe] ⁺ = 346.3 (50 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43 (1 H, s); 1.49–1.66 (3 H, m); 1.68–2.05 (11 H, m); 2.05–2.19 (2 H, m); 2.12 (3 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.16 (3 H, s); 3.23 (2 H, s); 3.24–3.30 (2 H, m); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 6.97 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 28.8; 31.3; 32.0; 32.5; 33.7; 35.8; 37.8; 43.5; 49.4; 56.3; 78.3; 123.7; 126.5; 173.4.	40

342	1	例 No. 71/ ア シル化/71%	[M+H] ⁺ : m/z = 341.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.36 (2 H, m); 1.48–1.68 (4 H, m); 1.72–2.00 (4 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.03 (3.4 H, s); 2.06–2.42 (6 H, m); 3.01–3.21 (1 H, m); 3.23 (1.2 H, s); 3.32 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.39 (0.8 H, s); 3.44 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.20–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.1; 24.7; 24.65; 24.71; 25.4; 25.4; 30.1; 30.9; 31.0; 31.5; 35.7; 38.0; 38.1; 38.2; 38.3; 39.1; 40.1; 42.2; 43.8; 44.2; 47.8; 55.3; 55.5; 60.7; 126.5; 126.7; 127.59; 127.63; 127.66; 127.73; 137.3; 173.4.	10
343	1	例 No. 71/ ア シル化/86%	[M+H] ⁺ : m/z = 329.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.11 および 1.13 (6 H, 2 d, J = それぞれ 4.5 Hz); 1.20–1.38 (2 H, m); 1.54 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 1.58–1.70 (2.8 H, m); 1.74–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.04 3.4 H, s); 2.14–2.44 (2 H, m); 2.54–2.68 (1 H, m); 3.28 (1.2 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.42–3.50 (2 H, m); 7.22–7.44 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 19.07; 19.08; 30.1; 30.9; 31.0; 31.5; 32.0; 32.2; 35.8; 37.7; 38.0; 38.1; 40.2; 42.1; 44.0; 44.7; 53.4; 55.2; 56.0; 60.8; 126.5; 126.7; 127.58; 127.62; 127.66; 127.75; 137.5; 175.79; 175.83.	20
344	2	例 No. 24b/ ア ルキル化/ 68%	m/z: [M+H] ⁺ = 358.3, Rt = 2.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.07 (2 H, dd, J = 7.3 および 5.1 Hz); 1.28 (2 H, dd, J = 7.3 および 5.1 Hz); 1.46– 1.56 (2 H, m); 1.80–1.92 (2 H, m); 2.00–2.15 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.47 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 9.3; 13.4; 32.5; 32.6; 36.1; 38.0; 41.0; 43.6; 46.9; 58.6; 59.1; 122.3; 123.3; 124.7; 126.3; 142.8; 174.4.	30
345	1	例 No. 71/ ア シル化/19%	[M+H] ⁺ = 357.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.88–0.98 (2 H, m); 1.08–1.16 (2 H, m); 1.27–1.37 (2 H, m); 1.50–1.58 (1 H, m); 1.58–1.72 (3 H, m); 1.85–2.01 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.16–2.39 (2 H, m); 3.28 (3 H, s); 3.44 (0.8 H, s); 3.49 (1.2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.67 (1.2 H, s); 3.74 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.43 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.3; 12.5; 29.7; 30.2; 30.6; 31.0; 31.5; 35.3; 38.0; 38.1; 39.7; 42.1; 44.8; 45.2; 56.1; 56.2; 56.5; 64.1; 126.6; 127.6; 127.7; 169.7.	

346	1	例 No. 333/ 還元 48%	m/z: [M+H] ⁺ = 333.3, [MH-HNMe] ⁺ = 302.3, Rt = 1.3 および 1.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.54–1.71 (8 H, m); 1.77–1.88 (4 H, m); 1.90–2.08 (5 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.21–2.30 (3 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 6.94 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.20 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.7; 28.4; 28.7; 34.1; 34.5; 36.1; 36.4; 41.0; 54.2; 54.8; 56.5; 66.9; 123.5; 126.2.	
347	2	例 No. 24b/ アルキル化 67%	m/z: [M+H] ⁺ = 391.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.35 (2 H, m); 1.40–1.50 (5 H, m); 1.60–1.68 (2 H, m); 1.70–1.81 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 3.19 (2 H, s); 3.30 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.36 (2 H, dt, J = 11.8 および 2.0 Hz); 3.94 (2 H, br dd, J = 10.5 および 3.2 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 4.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.7; 32.8; 32.9; 34.1; 35.6; 38.0; 39.6; 44.2; 57.8; 59.2; 67.9; 123.4; 124.9; 126.3; 173.5.	10
348	2	例 No. 162 ステップ 3/ アルキル化 52%	m/z: [M+H] ⁺ = 385.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.52 (7 H, m); 1.60–1.68 (2 H, m); 1.69–1.79 (2 H, m); 1.80–2.03 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 2.14–2.30 (2 H, m); 3.24 (2 H, s); 3.30 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.36 (2 H, dt, J = 11.8 および 2.2 Hz); 3.95 (2 H, br dd, J = 10.6 および 4.5 Hz); 7.27–7.33 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 32.7; 32.8; 32.9; 34.1; 35.7; 38.0; 39.6; 44.5; 57.7; 60.1; 67.9; 126.8; 127.5; 127.8; 173.6.	20
349	2	例 No. 162 ステップ 3/ アルキル化 70%	m/z: [M+H] ⁺ = 352.3, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.07 (2 H, dd, J = 7.5 および 5.1 Hz); 1.29 (2 H, dd, J = 7.4 および 5.1 Hz); 1.37–1.49 (2 H, m); 1.76–1.89 (2 H, m); 1.96–2.12 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12–2.25 (4 H, m); 3.36 (2 H, s); 3.51 (2 H, s); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 9.3; 13.4; 30.2; 32.7; 36.3; 37.9; 43.7; 46.9; 58.5; 60.0; 122.3; 126.6; 127.4; 127.6; 174.3.	30
350	1	例 No. 71/ シル化 62%	m/z: [M+H] ⁺ = 385.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.39 (4 H, m); 1.52–1.73 (6 H, m); 1.80–2.01 (2 H, m); 2.03 および 2.06 (6 H, 2 s); 2.10–2.26 (4 H, m); 2.32–2.43 (1 H, m); 3.35 (1 H, s); 3.38–3.49 (5 H, m); 3.90–3.97 (2 H, m); 7.27–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.1; 30.8; 31.2; 31.4; 32.0; 33.10; 33.13; 35.9; 37.5; 38.0; 38.1; 40.3; 41.2; 41.7; 42.3; 43.9; 45.2; 55.2; 56.5; 60.9; 67.9; 126.5; 126.8; 127.6; 127.7; 127.9; 170.4; 170.5.	40

351	1	例 No. 18/ ア シル化/78%	m/z: [M+H] ⁺ = 391.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.45 (4 H, m); 1.58–1.64 (1 H, m); 1.64–1.74 (5 H, m); 1.80–2.08 (3 H, m); 2.10 および 2.12 (6 H, 2 s); 2.14–2.26 (4 H, m); 3.31 (1 H, s); 3.36–3.50 (5 H, m); 3.90–3.97 (2 H, m); 6.83–6.88 (1 H, m); 7.01–7.08 (1 H, m); 7.22– 7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.1; 31.2; 31.9; 32.0; 32.8; 33.10; 33.14; 33.4; 35.5; 37.0; 38.1; 40.1; 41.3; 41.7; 42.0; 43.9; 45.2; 55.4; 56.6; 59.9; 67.9; 123.3; 123.6; 124.9; 125.1; 126.2; 126.4; 170.40; 170.44.	10
352	1	例 No. 71/ 還 元的アミノ化/ 37%	m/z: [M+H] ⁺ = 338.3, Rt = 0.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.84 (2 H, dd, J = 7.1 および 5.1 Hz); 1.24 (2 H, dd, J = 7.1 および 5.0 Hz); 1.26– 1.35 (2 H, m); 1.47 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.62–1.76 (2 H, m); 1.77–1.96 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12–2.40 (2 H, m); 2.47 (2 H, s); 2.54 (2 H, s); 2.59 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 7.23–7.41 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 9.7; 13.1; 28.4; 31.2; 34.3; 38.1; 41.4; 53.4; 60.2; 60.6; 65.4; 123.2; 126.3; 127.6.	10
353	2	例 No. 24b/ ア ルキル化/ 73%	[M+H] ⁺ : m/z = 372.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.43–1.53 (2 H, m); 1.77–1.87 (2 H, m); 1.90–2.32 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.22 (2 H, s); 2.43–2.53 (2 H, m); 3.42 (2 H, s); 3.62 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 お よび 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.7; 30.4; 32.4; 32.6; 35.3; 36.0; 38.0; 42.7; 43.3; 48.2; 53.4; 59.3; 123.3; 123.9; 124.8; 126.3; 175.0.	20
354	1	例 No. 71/ ア シル化/51%	m/z: [M+H] ⁺ = 354.3 (100 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 399.4 (87 %), Rt = 4.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.35 (2 H, m); 1.53–1.57 (1 H, m); 1.58–1.69 (3 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.83–1.89 (3 H, m); 1.92–2.00 (1 H, m); 2.01–2.14 (4 H, m, 重畳); 2.03 (4 H, s); 2.04 (2 H, s); 2.20– 2.26 (3 H, m); 2.28–2.37 (1 H, m); 3.11 (1 H, s); 3.13 (2 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.41 (1 H, s); 3.46 (2 H, dd, J = 13.4 および 7.0 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.3; 12.4; 28.1; 28.5; 29.3; 29.4; 30.1; 30.7; 31.2; 31.29; 31.33; 31.5; 36.0; 37.7; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 44.1; 45.0; 49.2; 49.3; 55.3; 55.4; 78.87; 78.89; 126.5; 126.7; 127.60; 127.65; 127.70; 127.8; 171.9; 172.0.	30

355	1	例 No. 18/ ア シル化/36%	m/z: [M+H] ⁺ = 405.3 (26 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 360.3 (100 %), Rt = 4.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.45 (2 H, m); 1.56–1.80 (8 H, m); 1.83–1.89 (2 H, m); 1.92–1.99 (2 H, m); 2.01–2.06 (2 H, m); 2.07–2.13 (2 H, m, 重畳); 2.10 (3 H, s); 2.11 (3 H, s); 2.20–2.26 (2 H, m); 3.11 (1.3 H, s); 3.13 (1.7 H, s); 3.32 (1 H, s); 3.38 (1 H, s); 3.47 (2 H, td, J = 12.0 および 7.2 Hz); 6.85–6.87 (1 H, m); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.4; 28.1; 28.5; 29.3; 29.4; 31.15; 31.22; 31.3; 32.9; 33.3; 38.1; 40.1; 42.1; 44.1; 45.0; 49.2; 78.9; 123.4; 123.5; 124.9; 126.2; 126.3; 171.9.	10
356	1	例 No. 18/ ア シル化/21%	[M+H] ⁺ : m/z = 363.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.89–0.96 (2 H, m); 1.08–1.15 (2 H, m); 1.35–1.46 (2 H, m); 1.57–1.64 (1 H, m); 1.64–1.76 (3 H, m); 1.90–2.05 (2 H, m); 2.05–2.20 (2 H, m); 2.10 および 2.11 (6 H, 2s); 3.28 (3 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.51 (1.2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.62 (1.2 H, s); 3.76 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.02–7.07 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.3; 12.5; 30.8; 31.2; 32.9; 33.2; 34.8; 37.2; 38.1; 39.5; 41.9; 44.8; 45.2; 56.1; 56.2; 56.7; 59.9; 64.1; 64.2; 123.3; 123.4; 124.8; 126.1; 126.2; 169.6.	20
357	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキル化/ 67%	[M+H] ⁺ : m/z = 366.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.45 (2 H, m); 1.72–1.85 (2 H, m); 2.01 (6 H, s); 2.03–2.30 (8 H, m); 2.16 (2 H, s); 2.42–2.53 (2 H, m); 3.44 (2 H, s); 3.62 (2 H, s); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.5; 30.0; 30.4; 32.4; 35.3; 36.3; 37.9; 41.0; 43.7; 48.2; 59.0; 59.9; 123.9; 126.7; 127.2; 127.7; 175.1.	
358	1	例 No. 356/ 還 元/80%	[M+H] ⁺ : m/z = 349.3, Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.44–0.48 (2 H, m); 0.74–0.80 (2 H, m); 1.34–1.44 (2 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.66–1.77 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m, 2H); 2.1 (6 H, s); 2.06–2.15 (2 H, m); 2.53 (2 H, s); 2.58 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.34 (3 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz,). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.7; 29.7; 33.7; 34.2; 38.1; 41.0; 54.2; 54.6; 59.4; 59.8; 60.3; 66.1; 123.3; 125.0; 126.1.	30
359	1	例 No. 71/ 還 元的アミノ化/ 19%	[M+H] ⁺ : m/z = 352.4, Rt = 0.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.33 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.75 (2 H, m); 1.80–2.35 (8 H, m); 2.05 (6 H, br s); 2.43–2.52 (2 H, m); 2.57 (2 H, s); 2.62 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.72 (2 H, s); 7.25–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 17.00; 25.9; 30.9; 31.3; 34.1; 36.5; 38.0; 41.6; 54.1; 62.1; 66.1; 124.7; 126.5; 127.5; 127.6.	40

360	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化/ 28%	m/z: [M+H] ⁺ = 344.3, Rt = 0.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.83 (2 H, dd, J = 7.1 および 5.0 Hz); 1.24 (2 H, dd, J = 7.1 および 5.0 Hz); 1.34–1.44 (2 H, m); 1.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.68–1.80 (2 H, m); 1.84–2.20 (2 H, m); 2.30–2.22 (8 H, m); 2.47 (2 H, s); 2.51 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 6.86 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 7.04 (1 H, d, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.23 (1 H, d, J = 4.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 9.7; 13.0; 33.7; 34.1; 38.0; 41.1; 53.6; 60.0; 123.2; 124.9; 126.2.	
361	1	例 No. 18/ 還元的アミノ化/ 20%	[M+H] ⁺ : m/z = 358.3, Rt = 0.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.43 (2 H, m); 1.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.78 (2 H, m); 1.80–2.26 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.42–2.55 (2 H, m); 2.52 (2 H, s); 2.64 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.80 (2 H, s); 6.85 (1 H, br d, J = 3 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.23 (1 H, br d, J = 5 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.6; 16.9; 28.4; 31.3; 33.4; 33.7; 36.6; 37.4; 38.1; 41.3; 54.0; 62.0; 65.9; 123.3; 124.8; 126.0.	10
362	1	例 No. 71/ アシル化/ 51%	[M+H] ⁺ : m/z = 394.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.23–1.37 (2 H, m); 1.56 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.59–1.72 (3 H, m); 1.84–1.99 (2 H, m); 2.024 (2.7 H, s); 2.035 (3.3 H, s); 2.05–2.40 (10 H, m); 2.44–2.57 (2 H, m); 3.34 (1.1 H, s); 3.40 (0.9 H, s); 3.44 (2 H, m); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.7; 30.1; 30.3; 30.7; 31.0; 31.4; 31.8; 32.6; 32.7; 35.3; 35.95; 38.03; 37.5; 37.8; 40.4; 42.2; 44.0; 44.8; 55.2; 56.3; 60.7; 124.23; 124.33; 126.4; 126.7; 127.5; 127.6; 127.67; 127.73; 169.8.	20
363	1	例 No. 18/ アシル化/ 60%	[M+H] ⁺ : m/z = 400.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.46 (2 H, m); 1.58–1.76 (4 H, m); 1.85–2.22 (16 H, m); 2.30–2.38 (2 H, m); 2.42–2.58 (2 H, m); 3.30 (1.1 H, s); 3.36 (0.9 H, s); 3.47 (2 H, m); 6.81–6.87 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.20–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.6; 30.1; 30.3; 30.9; 31.2; 31.80; 31.83; 32.71; 32.77; 33.1; 35.3; 35.2; 36.8; 38.0; 38.1; 40.0; 42.1; 44.2; 45.0; 55.4; 56.4; 59.9; 64.1; 123.4; 123.5; 124.28; 124.33; 124.9; 126.0; 126.3; 169.8.	30
365	1	例 No. 71/ アシル化/ 64%	m/z: [M+H] ⁺ = 327.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.70–0.78 (2 H, m); 0.95–1.01 (2 H, m); 1.26–1.37 (2 H, m); 1.52–1.73 (5 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 および 2.08 (6 H, 2 s); 2.15–2.30 (1 H, m); 2.33–2.45 (1 H, m); 3.41 (1 H, s); 3.44–3.49 (1 H, m); 3.56 (1 H, s); 3.62 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 7.24–7.43 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.3; 7.33; 12.2; 12.5; 30.0; 30.7; 31.3; 31.4; 36.1; 37.6; 38.0; 38.1; 40.3; 42.2; 44.2; 44.9; 54.5; 56.1; 126.5; 127.6; 127.7; 127.9; 172.1; 172.2.	40

366	1	例 No. 71/ ア シル化/63%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.97 (6 H, t, J = 6.5 Hz); 1.24– 1.35 (2 H, m); 1.51–1.56 (1 H, m); 1.59–1.68 (3 H, m); 1.75–2.03 (2 H, m); 2.04 および 2.07 (6 H, 2 s); 2.10–2.25 (4 H, m); 2.30–2.45 (1 H, m); 3.36 (1 H, s); 3.40–3.49 (3 H, m); 7.24–7.43 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.7; 22.73; 25.57; 25.6; 30.0; 30.8; 31.2; 31.4; 36.1; 38.0; 38.1; 40.3; 42.2; 43.3; 43.75; 43.8; 45.2; 55.1; 56.4; 126.5; 127.6; 127.7; 127.8; 171.4; 171.5.	
367	1	例 No. 364 ス テップ 1/ ア シル化/45%	m/z: [M+H] ⁺ = 335.4 (100 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.03–0.07 (2 H, m); 0.39–0.43 (2 H, m); 0.67–0.77 (1 H, m); 0.91 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.16–1.68 (16 H, m); 1.71 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.78 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.20 (3 H, s); 2.22 (3 H, s); 2.31–2.36 (2 H, m); 3.23 (1 H, s); 3.28 (1 H, s); 3.49 (2 H, dt, J = 7.2 および 2.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.5; 10.73; 10.74; 14.17; 14.19; 23.7; 23.8; 26.1; 26.6; 28.0; 28.9; 30.17; 30.20; 30.5; 30.6; 30.8; 33.8; 34.4; 34.8; 36.3; 37.3; 37.4; 40.3; 42.2; 44.2; 45.3; 56.5; 58.7; 171.85; 171.89.	10
368	1	例 No. 364 ス テップ 1/ ア シル化/17%	m/z: [M+H] ⁺ = 367.4 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.88 (3 H, J = 7.1 Hz); 1.125 (3 H, s); 1.128 (3 H, s); 1.15–1.42 (10 H, m); 1.49– 1.65 (4 H, m); 1.68 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.76 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 1.79–1.83 (2 H, m); 2.17 (3 H, s); 2.18 (3 H, s); 2.21–2.26 (2 H, m); 3.14 (3 H, s); 3.19 (1.2 H, s); 3.25 (0.8 H, s); 3.44–3.48 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 14.2; 23.7; 23.8; 25.0; 25.1; 26.1; 26.6; 28.0; 28.6; 28.8; 29.1; 30.2; 30.46; 30.52; 30.7; 33.8; 34.0; 34.1; 36.2; 37.29; 37.34; 40.3; 42.2; 44.3; 45.2; 49.15; 49.17; 56.4; 56.5; 56.6; 58.6; 73.90; 73.93; 171.88; 171.91.	20
389	1	例 No. 345/ 還 元/68%	[M+H] ⁺ : m/z = 343.4, Rt = 0.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.44–0.48 (2 H, m); 0.75–0.80 (2 H, m); 1.22–1.34 (2 H, m); 1.45 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.64–1.73 (2 H, m); 1.78–1.96 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.20–2.34 (2 H, m); 2.55–2.62 (6 H, m); 3.34 (3 H, s); 7.23–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.6 (2 C); 31.13 (2 C); 34.5 (2 C); 38.1 (2 C); 38.3; 41 2; 54.2; 54.7; 59.6; 60.3; 60.6; 66.2; 126.4; 127.6 (2 C); 127.8 (2 C); 136.6.	30
370	2	例 No. 24b/ ア ルキル化/ 65%	m/z: [M+H] ⁺ = 349.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.92 (6 H, d, J = 6.6 Hz); 1.34– 1.60 (5 H, m); 1.70–1.80 (3 H, m); 1.90–2.09 (3 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.24– 3.30 (2 H, m); 6.85 (1 H, d, J = 3.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.5; 25.9; 32.7; 32.8; 35.5; 36.0; 38.1; 40.7; 44.4; 57.8; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 173.4.	40

371	1	例 No. 71/ ア シル化/62%	[M+H] ⁺ : m/z = 380.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.84–0.89 (2 H, m); 1.14–1.22 (2 H, m); 1.23–1.36 (2 H, m); 1.51–1.71 (4 H, m); 1.79–1.85 (2 H, m); 1.86–1.98 (2 H, m); 2.00 (2.8 H, s); 2.03 (3.2 H, s); 2.12–2.40 (2 H, m); 2.46–2.55 (2 H, m); 3.37 (1.1 H, s); 3.38 (0.9 H, s); 3.40–3.50 (2 H, m); 7.20–7.40 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 9.4; 13.97; 13.99; 30.1; 30.2; 30.5; 30.6; 31.0; 31.2; 32.0; 32.5; 35.7; 37.5; 37.9; 38.0; 40.4; 42.2; 44.0; 45.0; 55.2; 56.5; 60.7; 123.16; 123.25; 126.4; 126.6; 127.5; 127.6; 127.69; 127.74; 137.0; 169.8; 169.8.	10
372	1	例 No. 18/ ア シル化/59%	[M+H] ⁺ : m/z = 386.3, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.85–0.90 (2 H, m); 1.17–1.26 (2 H, m); 1.32–1.46 (2 H, m); 1.56–1.77 (4 H, m); 1.80–1.87 (2 H, m); 1.89–2.05 (4 H, m); 2.06–2.25 (6 H, m); 2.49–2.57 (2 H, m); 3.31 (0.4 H, s); 3.36 (1.6 H, s); 3.41–3.55 (2 H, m); 6.83–6.88 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 9.4; 30.1; 30.2; 31.0; 32.1; 32.5; 32.9; 33.2; 37.1; 38.05; 38.12; 40.0; 40.2; 42.0; 42.1; 43.9; 44.2; 45.1; 45.8; 55.4; 56.6; 59.8; 114.6; 123.2; 123.3; 123.4; 123.5; 124.8; 126.13; 126.18; 126.3; 169.7.	20
373	1	例 No. 18/ ア シル化/80%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.3 (77 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 332.3 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.64–0.68 (2 H, m); 0.83–0.87 (2 H, m); 1.35–1.45 (2 H, m); 1.63 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 1.66–1.78 (2 H, m, 重畳); 1.72 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 1.94–2.21 (4 H, m, 重畳); 2.09 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.67 (2 H, d, J = 3.3 Hz); 3.28 (1.2 H, s), 3.30 (1.8 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.40 (1.2 H, s); 3.49 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.56 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.8; 11.87; 11.90; 31.0; 31.2; 32.8; 33.2; 35.4; 37.0; 38.1; 38.4; 38.7; 40.1; 42.1; 44.1; 45.5; 54.42; 54.44; 55.6; 57.2; 59.7; 59.76; 59.81; 123.3; 123.4; 124.8; 125.0; 126.1; 126.3; 169.2; 169.3.	30
374	1	例 No. 71/ ア シル化/65%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4 (100 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 326.3 (87 %), Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.64–0.68 (2 H, m); 0.83–0.88 (2 H, m); 1.32 (2 H, ddd, J = 13.6, 8.0 および 3.0 Hz); 1.56 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 1.62–1.70 (2 H, m, 重畳); 1.65 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 1.86–1.99 (2 H, m); 2.03 (2 H, s); 2.04 (4 H, s); 2.16–2.25 (0.8 H, m); 2.27–2.35 (1.2 H, m); 2.66 (0.8 H, s), 2.68 (1.2 H, s); 3.28 (1.2 H, s); 3.31 (1.8 H, s); 3.41 (0.8 H, s); 3.44 (1.2 H, s); 3.47 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.54 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 11.90; 30.0; 30.7; 31.2; 31.5; 35.8; 37.6; 38.0; 38.1; 38.4; 38.8; 40.3; 42.4; 44.1; 45.5; 54.45; 54.46; 55.4; 57.0; 59.80; 59.83; 60.8; 126.5; 126.7; 127.56; 127.62; 127.68; 127.75; 169.27; 169.31.	40

375	1	例 No. 364 ス テップ 1/ ア シルレヒ/ 37%	m/z: [M+H] ⁺ = 335.4 (100 %), Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.16– 1.46 (10 H, m); 1.51–1.94 (10 H, m); 2.10–2.17 (2 H, m); 2.20 (3 H, s); 2.22 (3 H, s); 2.35 (2 H, dd, J = 7.4–2.7 Hz); 2.66–2.78 (1 H, m); 3.19 (1.2 H, s); 3.26 (0.8 H, s); 3.43–3.49 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.16; 14.18; 18.74; 18.75; 23.7; 23.8; 26.1; 26.6; 28.0; 28.57; 28.62; 28.9; 30.2; 30.4; 30.6; 30.8; 32.3; 32.4; 33.8; 36.3; 37.3; 37.4; 40.3; 41.2; 41.6; 42.2; 44.1; 45.3; 56.4; 56.6; 58.7; 171.06; 171.08.	
376	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキルレヒ/ 78%	m/z: [M+H] ⁺ = 343.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.93 (6 H, d, J = 6.6 Hz); 1.33– 1.42 (4 H, m); 1.57 (1 H, td, J = 13.4 および 6.7 Hz); 1.61–1.78 (3 H, m); 1.85–2.03 (1 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.14–2.32 (2 H, m); 3.23 (2 H, s); 3.25–3.30 (2 H, m); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.5; 25.9; 30.2; 32.9; 35.7; 36.0; 38.0; 40.7; 44.6; 57.7; 126.8; 127.5; 127.8; 173.5.	10
377	2	例 No. 24b/ ア ルキルレヒ/ 50%	m/z: [M+H] ⁺ = 335.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (6 H, d, J = 6.7 Hz); 1.43– 1.52 (2 H, m); 1.56–1.71 (1 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.84–1.95 (1 H, m); 1.97–2.10 (3 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 3.06 (2 H, d, J = 7.5 Hz); 3.21 (2 H, s); 6.86 (1 H, d, J = 3.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.25 (1 H, d, J = 4.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 20.1; 26.7; 32.7; 35.6; 38.0; 40.7; 44.2; 50.0; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 173.9.	20
378	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキルレヒ/ 63%	m/z: [M+H] ⁺ = 329.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (6 H, d, J = 6.6 Hz); 1.34– 1.43 (2 H, m); 1.71–1.79 (3 H, m); 1.85–2.02 (3 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15 (2 H, s); 2.16–2.25 (1 H, m); 3.07 (2 H, d, J = 7.5 Hz); 3.24 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 20.1; 26.7; 30.2; 32.9; 35.7; 38.0; 44.5; 50.0; 58.6; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.	30
379	1	例 No. 71/ ア シルレヒ/ 71%	[M+H] ⁺ : m/z = 371.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.75 (2 H, br s); 0.94–1.00 (2 H, m); 1.20–1.35 (2 H, m); 1.44–1.70 (4 H, m); 1.76– 1.98 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.21 (0.6 H, br s); 2.37 (1.4 H, br s); 3.32 (3 H, s); 3.36–3.48 (2 H, m); 3.45 (2 H, s); 3.61 (1.7 H, s); 3.69 (0.3 H, br s); 7.20–7.44 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 10.5; 26.5; 29.5; 30.0; 30.6; 30.7; 31.7; 35.9; 38.0; 42.0; 44.3; 44.8; 56.1; 58.7; 77.4; 126.7; 127.7; 170.9.	40
380	1	例 No. 71/ ア シルレヒ/ 76%	[M+H] ⁺ : m/z = 373.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.35 (2 H, m); 1.27 (6 H, s); 1.49 (2 H, br s); 1.58–1.68 (2 H, m); 1.91 (2 H, br s); 2.04 (6 H, s); 2.30 (2 H, br s); 3.35 (3 H, s); 3.45 (2 H, s); 3.47–3.60 (4 H, m); 7.24–7.44 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.9; 30.9; 38.0; 43.4; 46.1; 59.3; 80.2; 126.5; 127.7; 127.6; 174.8.	

381	1	例 No. 71/ ア シル化/65%	[M+H] ⁺ : m/z = 385.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.17–1.33 (2 H, m); 1.42–1.48 (2 H, m); 1.49–2.00 (8 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.14– 2.38 (2 H, m); 2.39–2.50; (2 H, m); 3.30–3.50 (7 H, m); 3.61 (0.6 H, s); 3.62 (1.4 H, s); 7.22–7.44 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.3; 28.3; 28.5; 30.1; 30.6; 30.8; 31.6; 35.7; 38.0; 38.1; 38.2; 39.5; 42.4; 44.3; 44.9; 48.7; 48.8; 55.3; 56.3; 59.1; 59.3; 61.1; 77.6; 77.7; 126.5; 127.7; 136.1; 137.3; 174.8; 175.2.	
382	1	例 No. 18/ ア シル化/58%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.44 (2 H, m); 1.55–1.76 (6 H, m); 1.77–1.90 (1 H, m); 1.90–2.10 (3 H, m); 2.11 (6 H, 2 s); 2.14–2.22 (2 H, m); 2.50–2.60 (2 H, m); 3.091 および 3.094 (3 H, 2 s); 3.41 および 3.42 (2 H, 2 s); 3.50–3.55 (2 H, m); 6.85–6.89 (1 H, m); 7.02–7.07 (1 H, m); 7.23–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.7; 12.8; 29.8; 30.0; 30.1; 30.6; 31.3; 32.9; 33.0; 38.0; 38.1; 39.2; 42.1; 44.6; 44.7; 51.3; 51.4; 55.9; 56.7; 59.9; 81.8; 82.1; 123.3; 123.4; 124.9; 125.0; 126.1; 126.2; 170.5; 170.8.	10
383	1	例 No. 18/ ア シル化/78%	[M+H] ⁺ : m/z = 377.3, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.74 (2 H, br s); 0.96 (2 H, m); 1.37 (2 H, ddd, J = 13.7, 10.4 および 3.5 Hz); 1.50– 1.74 (4 H, m); 1.80–2.02 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.13–2.28 (2 H, m); 3.31 (3 H, s); 3.33–3.39 (2 H, m); 4.49 (2 H, s); 3.57 (1.4 H, br s); 3.71 (0.6 H, br s); 6.84 (1 H, br d, J = 3.2 Hz); 6.99–7.08 (1 H, m); 7.23 (1 H, br d, J = 4.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 10.5; 26.6; 30.6; 31.4; 32.9; 33.1; 35.5; 37.1; 38.1; 39.6; 41.7; 44.5; 44.9; 56.1; 58.7; 60.2; 77.3; 123.6; 125.2; 126.3; 142.0; 143.7; 170.9.	20
384	1	例 No. 18/ ア シル化/76%	[M+H] ⁺ : m/z = 379.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.25 (6 H, s); 1.32–1.43 (2 H, m); 1.47–1.61 (2 H, br s); 1.62–1.71 (2 H, m); 1.95 (2 H, br s); 2.02–2.20 (8 H, br s); 3.34 (3 H, s); 3.43 (2 H, s); 3.46 (2 H, br s); 3.54 (2 H, 非常に広幅な s); 6.84 (1 H, d, J = 3.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 およ び 3.5 Hz); 7.23 (1 H, d, J = 4.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.7; 30.7; 33.0; 38.1; 43.4; 46.0; 57.2; 59.1; 59.8; 80.2; 123.4; 124.8; 126.1; 174.6.	30

385	1	例 No. 18/ ア シル化/65%	[M+H] ⁺ : m/z = 391.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.28–1.42 (2 H, m); 1.49–1.55 (2 H, m); 1.56–1.76 (4 H, m); 1.76–2.24 (12 H, m); 2.35–2.48 (2 H, m); 3.32 (1.4 H, s); 3.33 (3 H, s); 3.37 (0.6 H, s); 3.42–3.52 (2 H, m); 3.61 (2 H, s); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.00–7.05 (1 H, m); 7.20–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.24; 15.27; 28.4; 28.5; 30.5; 31.3; 32.9; 33.0; 35.0; 38.1; 39.1; 42.1; 44.3; 44.7; 48.7; 48.8; 55.3; 56.5; 59.0; 59.3; 59.9; 60.1; 77.57; 77.63; 123.1; 123.3; 124.7; 125.1; 126.1; 126.3; 174.8; 175.0.	10
386	2	例 No. 24b/ ア ルキル化/ 67%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.3 (100 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 332.3 (65 %), Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.40–0.44 (2 H, m); 0.75–0.78 (2 H, m); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.74–1.80 (4 H, m); 1.93–2.13 (4 H, m, 重畳); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.25 (3 H, s); 3.29 (2 H, s); 3.40–3.43 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.0; 30.4; 32.8; 34.5; 38.1; 39.9; 44.4; 53.8; 59.3; 60.0; 123.5; 123.9; 126.3; 173.6.	20
387	2	例 No. 162 ス テップ 3/ ア ルキル化/ 66%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4 (100 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 326.3 (51 %), Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.41–0.44 (2 H, m); 0.76–0.79 (2 H, m); 1.37 (2 H, ddd; J = 13.1, 10.4 および 3.0 Hz); 1.71–1.79 (4 H, m); 1.89–2.04 (2 H, m, 重畳); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 3.26 (3 H, s); 3.33 (2 H, s); 3.40–3.44 (2 H, m); 7.28– 7.30 (3 H, m); 7.36–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.1; 30.3; 30.4; 33.0; 35.7; 38.0; 39.9; 44.7; 53.9; 58.8; 60.0; 126.7; 127.5; 127.8; 173.6.	20
388	1	例 No. 364 ス テップ 1/ ア シル化/29%	m/z: [M+H] ⁺ = 365.4 (100 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.92 (3 H, dt, J = 7.2 および 2.0 Hz); 1.22–1.33 (8 H, m); 1.37–1.44 (2 H, m); 1.55– 1.74 (8 H, m, 重畳); 1.70 (1 H, t, J = 7.3 Hz, 重畳); 1.77 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.12–2.19 (2 H, m); 2.22– 2.30 (6 H, m); 2.58 (0.8 H, s); 2.60 (1.2 H, br. s); 3.23 (3 H, s); 3.30 (1 H, s); 3.35 (1 H, br s); 3.49– 3.57 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.57; 12.59; 14.1; 14.2; 23.71; 23.74; 26.0; 26.6; 27.9; 28.7; 30.1; 30.5; 30.6; 30.8; 34.2; 36.5; 37.4; 40.2; 40.4; 40.6; 42.1; 44.2, 45.8; 50.20; 50.23; 79.47; 79.52; 169.5; 169.6.	30

389	1	例 No. 364 ス テップ 1/ ア シル化/41%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.4 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, J = 7.3 Hz); 1.18– 1.69 (14 H, m); 1.71 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.79 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.10–2.19 (2 H, m); 2.21 (3 H, s), 2.25 (3 H, br s); 2.28–2.39 (2 H, m); 2.64–2.76 (1 H, m); 3.21 (1 H, br s); 3.28 (1 H, s); 3.40–3.36 (2 H, m); 3.50 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 3.71–3.77 (1 H, m); 3.82– 3.88 (1 H, m); 3.94–3.98 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.1; 14.2; 23.7; 23.8; 26.1; 26.7; 28.0; 28.91; 28.93; 30.1; 30.2; 30.4; 30.5; 30.7; 32.3; 33.9; 35.36; 35.41; 36.1; 37.4; 38.1; 38.4; 40.3; 42.2; 44.2; 45.3; 56.5; 58.5; 67.6; 73.32; 73.35; 170.4; 170.5.	10
390	1	例 No. 71/ ア シル化/62%	m/z: [M+H] ⁺ = 371.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.22–1.35 (2 H, m); 1.47–1.53 (1 H, m); 1.55–1.75 (4 H, m); 1.80–2.00 (4 H, m); 2.03 および 2.04 (6 H, 2 s); 2.06–2.20 (2 H, m); 2.23–2.34 (1 H, m); 2.51–2.60 (2 H, m); 3.09 (3 H, s); 3.43 および 3.45 (2 H, 2 s); 3.47–3.53 (2 H, m); 7.27–7.33 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.7; 12.8; 30.0; 30.1; 30.2; 30.5; 30.8; 31.6; 35.1; 38.0; 38.1; 39.5; 42.4; 44.6; 44.7; 51.3; 51.4; 55.8; 56.5; 60.9; 81.8; 82.1; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 127.74; 170.5; 170.8.	20
391	1	例 No. 31/ ア シル化/65%	m/z: [M+H] ⁺ = 391.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.70–0.78 (2 H, m); 0.94–0.99 (2 H, m); 1.35–1.44 (2 H, m); 1.53–1.70 (4 H, m); 1.73–1.97 (3 H, m); 2.00–2.10 (1 H, m); 2.13 (6 H, br s); 2.46 (3 H, s); 3.32 (3 H, s); 3.42–3.50 (2 H, m); 3.44 (2 H, s); 3.57 (2 H, br s); 6.59–6.64 (1 H, m); 6.65–6.70 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 10.5; 15.2; 26.6; 30.8; 31.5; 32.7; 33.1; 35.7; 38.1; 41.8; 44.5; 45.0; 50.8; 56.1; 58.7; 60.3; 77.4; 124.5; 125.2; 137.9; 171.0.	
392	1	例 No. 31/ ア シル化/62%	m/z: [M+H] ⁺ = 405.3, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.32–1.42 (2 H, m); 1.49–1.62 (3 H, m); 1.63–1.96 (6 H, m); 1.97–2.08 (3 H, m); 2.10 および 2.13 (6 H, 2 s); 2.37–2.45 (2 H, m); 2.46 (3 H, s); 3.33 (3 H, s); 3.32 および 3.37 (2 H, 2 s); 3.42–3.52 (2 H, m); 3.62 (2 H, s); 6.57–6.63 (1 H, m); 6.64–6.69 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 28.4; 28.5; 30.7; 31.6; 32.7; 33.0; 35.4; 38.1; 39.2; 42.3; 44.3; 44.9; 48.7; 48.8; 55.3; 56.5; 59.1; 59.3; 60.0; 77.6; 124.3; 124.5; 124.8; 125.1; 137.7; 175.0; 175.2.	30

393	1	例 No. 31/ ア シル化/60%	m/z: [M+H] ⁺ = 393.3, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.26 (6 H, s); 1.39 (2 H, ddd, J = 13.6 および 10.3 および 3.5 Hz); 1.50–1.72 (5 H, m); 1.81–1.97 (2 H, m); 1.81–1.97 (2 H, m); 2.00– 2.10 (1 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.47 (3 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.44 (2 H, br s); 3.54 (2 H, br s); 6.60–6.64 (1 H, m); 6.66–6.70 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.2; 22.9; 30.9; 33.0; 38.1; 43.5; 46.2; 56.8; 59.2; 60.1; 80.2; 124.4; 125.0; 137.8; 174.8.	
394	1	例 No. 71/ ア シル化/51%	[M+H] ⁺ : m/z = 382.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.24–1.34 (2 H, m); 1.36 (2.7 H, s); 1.38 (3.3 H, s); 1.53–1.59 (1.1 H, m); 1.60–1.72 (2.9 H, m); 1.84–1.98 (4 H, m); 2.03 (2.7 H, s); 2.05 (3.3 H, s); 2.14–2.37 (2 H, m); 2.38–2.48 (2 H, m); 3.36 (1.1 H, s); 3.40 (0.9 H, s); 3.46 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 7.22–7.42 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.5; 30.1; 30.2; 30.6; 30.7; 31.2; 31.4; 31.8; 31.9; 32.00; 32.02; 35.5; 35.7; 37.5; 37.9; 38.0; 40.37; 40.41; 42.2; 44.2; 44.9; 55.2; 56.4; 60.9; 124.5; 124.7; 126.4; 126.8; 127.4; 127.6; 127.7; 127.8; 137.0; 169.8.	10
395	1	例 No. 18/ ア シル化/64%	[M+H] ⁺ : m/z = 388.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.36 (2.7 H, s); 1.37 (3.3 H, s); 1.58–1.76 (4 H, m); 1.85–2.04 (4 H, m); 2.05–2.21 (2 H, m); 2.09 (2.7 H, s); 2.12 (3.3 H, s); 2.38–2.47 (2 H, m); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.48 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 6.82–6.88 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.4; 26.5; 30.0; 30.2; 30.6; 31.0; 31.2; 31.8; 31.9; 32.0; 32.9; 33.1; 35.1; 35.6; 35.7; 36.8; 37.9; 38.1; 40.0; 42.1; 44.2; 44.9; 55.4; 56.4; 59.9; 123.4; 123.6; 124.60; 124.64; 124.9; 126.2; 126.2; 169.8.	20
396	1	例 No. 425/ ア シル化/24%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 366.2 (100 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.70–0.78 (2 H, m); 0.93–1.00 (2 H, m); 1.32–1.42 (2 H, m); 1.54–1.70 (4 H, m); 1.80–2.00 (4 H, m); 2.04–2.10 (1 H, m); 2.13 (6 H, br s); 3.32 (3 H, s); 3.42 (2 H, s); 3.44–3.50 (1 H, m); 3.54–3.76 (2 H, m); 6.61 (1 H, br d, J = 3.6 Hz); 6.84 (1 H, br d, J = 2.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 10.5; 26.6; 30.6; 31.3; 32.4; 32.8; 35.4; 38.0; 41.8; 44.4; 44.9; 56.1; 58.7; 60.4; 77.5; 124.6; 125.5; 171.0.	30
397	1	例 No. 425/ ア シル化/24%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 380.2 (100 %), Rt = 3.2 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.41 (2 H, m); 1.52–1.77 (6 H, m); 1.78–2.08 (6 H, m); 2.10 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.37–2.48 (2 H, m); 3.33 および 3.37 (5 H, 2 s); 3.44–3.57 (2 H, m); 3.62 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.82–6.86 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.3; 28.4; 28.5; 30.5; 31.4; 32.5; 32.7; 35.2; 38.1; 39.2; 42.2; 44.3; 44.9; 48.7; 48.8; 55.4; 56.5; 59.1; 59.3; 60.5; 77.6; 77.7; 124.5; 125.4; 125.5; 127.8; 175.0; 175.2.	40

398	1	例 No. 425/ ア シル化/ 28%	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 368.2 (100 %), Rt = 3.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.26 (6 H, s); 1.34–1.42 (2 m); 1.50–1.70 (5 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 1.95–2.10 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.44 (2 H, s); 3.44–3.60 (3 H, m); 6.60 (1 H, br d, J = 3.5 Hz); 6.84 (1 H, br d, J = 3.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.9; 30.7; 31.5; 32.7; 37.9; 38.0; 43.6; 46.2; 57.5; 59.2; 60.4; 80.2; 124.4; 125.2; 125.5; 174.8.	
399	1	例 No. 432/ ア ルキル化/ 76%	[M+H] ⁺ : m/z = 351.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10– 1.45 (10 H, m); 1.46–1.80 (7 H, m); 2.20–2.18 (2 H, m); 2.19 (6 H, s); 2.23 (2 H, m); 3.13 (2 H, s); 3.26– 3.30 (2 H, m); 3.35 (1 H, dd, J = 8.3 および 6.9 Hz); 3.72 (1 H, dd, J = 15.4 および 7.7 Hz); 3.80–3.92 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.2; 23.6; 26.5; 28.2; 30.7; 30.6; 32.1; 32.4; 35.5; 36.8; 37.3; 41.5; 45.3; 55.8; 57.6; 67.7; 73.0; 76.7; 77.0; 77.2; 173.9.	10
400	2	例 No. 433/ ア ルキル化/ 59%	[M+H] ⁺ : m/z = 351.4, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10– 1.42 (10 H, m); 1.46–1.80 (7 H, m); 2.02–2.19 (2 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.26 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.35 (1 H, dd, J = 8.3 および 6.9 Hz); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.80–3.93 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.0; 23.8; 26.5; 28.5; 30.4; 30.6; 31.8; 32.3; 35.9; 36.8; 37.3; 41.2; 43.2; 56.0; 59.8; 67.9; 73.2; 173.7.	20
401	1	例 No. 432/ ア ルキル化/ 67%	[M+H] ⁺ : m/z = 346.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.87 (2 H, m); 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.44 (12 H, m); 1.52–1.64 (2 H, m); 1.66–1.80 (4 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.25 (2 H, s); 3.26 (2 H, s); 3.46 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.6; 13.9; 14.2; 23.8; 26.4; 28.4; 30.7; 30.8; 31.8; 32.1; 32.6; 35.7; 37.2; 41.1; 45.2; 55.8; 58.7; 123.0; 174.4.	30
402	2	例 No. 433/ ア ルキル化/ 37%	[M+H] ⁺ : m/z = 346.4, Rt = 2.3 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.83–0.88 (2 H, m); 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.12–1.45 (12 H, m); 1.50–1.84 (6 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 3.22 (2 H, s); 3.47 (2 H, t, J = 7.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 7.5; 14.1; 14.0; 23.8; 26.5; 28.6; 30.6; 31.8; 32.5; 36.0; 37.3; 41.1; 43.0; 56.0; 60.7; 122.8; 174.2.	
403	1	例 No. 432/ ア ルキル化/ 57%	[M+H] ⁺ : m/z = 360.4, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.12– 1.44 (8 H, m); 1.52–1.64 (2 H, m); 1.67–1.77 (2 H, m); 1.92–1.98 (2 H, m); 1.92–1.98 (2 H, m); 1.99– 2.18 (4 H, m); 2.19 (6 H, s); 2.24 (2 H, s); 2.43–2.58 (2 H, m); 3.19 (2 H, s); 3.34–3.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.2; 16.9; 23.8; 26.4; 28.4; 30.5; 32.0; 33.7; 34.7; 35.6; 37.3; 39.1; 45.2; 53.4; 55.9; 58.0; 124.2; 174.1.	40

404	2	例 No. 433/ アルキルレヒ 57%	[M+H] ⁺ : m/z = 360.4, Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.45 (10 H, m); 1.46–1.82 (4 H, m); 1.86–2.24 (6 H, m); 2.21 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 2.48–2.58 (2 H, m); 3.16 (2 H, s); 3.33–3.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.5; 17.2; 24.1; 26.8; 28.9; 30.9; 32.1; 32.3; 34.0; 35.2; 36.2; 37.6; 39.3; 43.4; 56.2; 60.5; 124.5; 174.4.	
405	1	例 No. 71/ シルレヒ/60%	m/z: [M+H] ⁺ = 385.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.40–0.46 (2 H, m); 0.70–0.77 (2 H, m); 1.20–1.36 (2 H, m); 1.52–1.57 (2 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.85–2.00 (4 H, m); 2.03 および 2.05 (6 H, 2 s); 2.17–2.36 (2 H, m); 2.41–2.48 (2 H, m); 3.23 および 3.25 (3 H, 2 s); 3.39 および 3.40 (2 H, 2 s); 3.43–3.50 (2 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.27; 12.3; 28.0; 28.1; 30.1; 30.6; 30.64; 31.0; 31.3; 31.4; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 44.0; 45.0; 53.75; 55.2; 56.4; 60.9; 61.56; 61.59; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.7; 127.74; 171.7.	10
406	1	例 No. 432/ アルキルレヒ 66%	[M+H] ⁺ : m/z = 365.4, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.40 (10 H, m); 1.52–1.80 (6 H, m); 1.82–1.94 (4 H, m); 2.06–2.18 (2 H, m); 2.21 (6 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.16 (3 H, s); 3.18 (2 H, s); 3.23–3.29 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 14.2; 23.8; 26.5; 28.4; 30.8; 31.2; 32.0; 32.2; 35.5; 37.4; 37.9; 45.4; 49.3; 56.8; 58.4; 78.3; 173.8.	20
407	1	例 No. 426/ シルレヒ/91%	m/z: [M+H] ⁺ = 409.3 (58 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 364.3 (100 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.31–1.42 (2 H, m); 1.54–2.04 (14 H, m); 2.11 (2 H, s); 2.12 (4 H, s); 2.39–2.46 (2 H, m); 3.33 (3 H, s); 3.44–3.53 (2 H, m); 3.62 (2 H, s); 6.36–6.39 (1 H, m); 6.41–6.43 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.3; 28.45; 28.52; 30.6; 31.4; 32.2; 32.5; 35.2; 38.1; 39.3; 42.3; 44.3; 44.9; 45.3; 47.3; 48.7; 48.8; 55.4; 56.5; 59.1; 59.3; 77.6; 77.7; 106.0; 106.2; 106.3; 121.4; 162.5; 165.4; 175.2.	30
409	2	例 No. 433/ アルキルレヒ 43%	[M+H] ⁺ : m/z = 337.3, Rt = 2.1 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.89 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.42 (10 H, m); 1.52–1.62 (2 H, m); 1.66–1.78 (2 H, m); 1.87 (2 H, dd, J = 14.5 および 7.4 Hz); 2.19 (6 H, s); 2.24 (2 H, s); 2.90–3.02 (1 H, m); 3.09 (2 H, s); 3.18 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.37 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 7.7 および 5.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.0; 23.6; 26.6; 28.6; 30.5; 31.2; 31.8; 32.9; 35.7; 37.1; 40.0; 43.1; 55.9; 59.9; 77.5; 173.9.	40

410	1	例 No. 432/ アルキルヒ 35%	[M+H] ⁺ : m/z = 337.4, Rt = 2.5 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.40 (10 H, m); 1.52–1.64 (2 H, m); 1.66–1.78 (2 H, m); 1.89 (2 H, dd, J = 14.5 および 7.5 Hz); 2.20 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 2.90–3.02 (1 H, m); 3.14 (2 H, s); 3.19 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.38 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.7 および 6.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.2; 23.8; 26.4; 28.4; 30.7; 31.1; 32.0; 33.0; 35.5; 37.2; 40.2; 45.1; 55.8; 57.7; 77.6; 173.9.	
411	1	例 No. 426/ シルヒ/45%	m/z: [M+H] ⁺ = 395.3 (55 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 350.2 (100 %), Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.72–0.76 (2 H, m); 0.94–0.98 (2 H, m); 1.35–1.42 (2 H, m); 1.58–1.68 (4 H, m); 1.82–1.95 (2 H, m); 1.95–2.15 (2 H, m, 重畳); 2.12 (6 H, s); 3.32 (3 H, s); 3.33–3.40 (0.7 H, m); 3.43–3.50 (1.1 H, m, 重畳); 3.44 (2 H, s); 3.56 (1.3 H, br. s); 3.72 (0.7 H, br. s); 6.36–6.40 (1 H, m); 6.41–6.43 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 10.5; 26.6; 30.6; 31.4; 32.1; 32.6; 35.5; 38.1; 41.9; 44.5; 56.2; 58.7; 60.2; 77.5; 106.3; 121.3; 126.5; 165.4; 171.0.	10
412	1	例 No. 18/ シルヒ/29%	m/z: [M+H] ⁺ = 391.3, Rt = 2.8 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.41–0.46 (2 H, m); 0.71–0.77 (2 H, m); 1.23–1.45 (2 H, m); 1.58–1.74 (5 H, m); 1.87–2.08 (4 H, m); 2.09 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.13–2.22 (1 H, m); 2.41–2.48 (2 H, m); 3.23 および 3.25 (3 H, 2 s); 3.36 および 3.37 (2 H, 2 s); 3.49 (2 H, q, J = 7.2 Hz); 6.84–6.87 (1 H, m); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.28; 12.3; 28.0; 28.1; 30.6; 31.0; 31.1; 31.2; 32.9; 33.2; 35.6; 37.1; 38.1; 38.11; 40.2; 42.0; 44.0; 45.1; 53.75; 53.77; 55.4; 56.5; 59.9; 61.57; 61.6; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 171.7.	20
413	2	例 No. 433/ アルキルヒ 36%	[M+H] ⁺ : m/z = 365.4, Rt = 2.7 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.46 (10 H, m); 1.50–1.92 (12 H, m); 2.05–2.16 (2 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.22–3.28 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.5; 14.0; 23.8; 26.5; 28.7; 29.7; 30.4; 31.3; 31.8; 35.7; 37.2; 37.6; 41.0; 43.4; 49.4; 56.1; 60.1; 78.3; 173.7.	30
414	2	例 No. 408 ステップ 1/ シルヒ/44%	m/z: [M+H] ⁺ = 355.4, Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.27–1.37 (2 H, m); 1.57–1.75 (4 H, m); 1.75–1.92 (4 H, m); 1.93–2.03 (1 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.06–2.22 (5 H, m); 2.26 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.34 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.62–2.76 (1 H, m); 3.07 および 3.14 (2 H, 2 s); 3.48 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.50 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.69; 18.74; 28.5; 28.6; 30.4; 30.5; 31.1; 31.11; 32.27; 32.34; 34.3; 36.0; 38.0; 40.2; 41.2; 41.6; 42.3; 44.0; 45.3; 56.2; 58.1; 60.7; 126.6; 127.4; 127.5; 127.66; 127.72; 171.0.	40

415	2	例 No. 25/ ア シル化/46%	m/z: [M+H] ⁺ = 351.3, Rt = 2.4 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.36–1.46 (2 H, m); 1.63–1.74 (2 H, m); 1.77 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.85 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.96–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (1 H, t, J = 6.4 Hz); 2.51 (1 H, t, J = 6.6 Hz); 3.18 および 3.24 (2 H, 2 s); 3.31 および 3.34 (3 H, 2 s); 3.48– 3.55 (2 H, m); 3.66 (1 H, t, J = 6.4 Hz); 3.69 (1 H, t, J = 6.6 Hz); 6.80–6.86 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.20–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.9; 33.1; 34.7; 35.1; 36.3; 38.1; 40.1; 42.1; 44.1; 45.2; 55.9; 57.5; 58.8; 58.9; 59.7; 68.6; 123.4; 124.8; 126.17; 126.24; 143.0; 169.58; 169.61.	10
416	2	例 No. 25/ ア シル化/65%	m/z: [M+H] ⁺ = 349.3, Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.92 (3 H, d, J = 6.3 Hz); 0.95 (3 H, d, J = 6.3 Hz); 1.37–1.45 (2 H, m); 1.62–1.74 (2 H, m); 1.77 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.85 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.00–2.10 (5 H, m); 2.109 および 2.11 (6 H, 2 s); 2.12–2.20 (2 H, m); 3.15 および 3.24 (2 H, 2 s); 3.46–3.55 (2 H, m); 6.82–6.87 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.6; 22.7; 25.5; 25.6; 30.9; 33.1; 34.4; 36.3; 38.1; 40.0; 42.1; 43.3; 43.7; 44.1; 45.4; 56.0; 57.7; 59.8; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 143.0; 171.38; 171.44.	20
418	1	例 No. 426/ ア シル化/73%	m/z: [M+H] ⁺ = 397.3 (41 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 352.3 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.26 (6 H, s); 1.34–1.42 (2 H, m); 1.55–1.68 (4 H, m); 1.84–1.91 (2 H, m); 1.96– 2.05 (2 H, m); 2.12 (6 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.43 (2 H, s); 3.45 (2 H, s); 3.56 (2 H, br. s); 6.37–6.39 (1 H, m); 6.41–6.43 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.9; 30.7; 32.5; 38.1; 43.6; 46.2; 53.4; 57.2; 59.3; 60.1; 80.2; 106.2; 106.3; 110.0; 121.1; 162.5; 165.4; 174.8.	30
552	1	例 No. 86/ N- 脱メチル化/ 34%	m/z: [M+H] ⁺ = 341.3 (88 %) [MH–H ₂ NMe] ⁺ = 310.3 (100 %), Rt = 3.0 分	1H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.45–1.64 (1 H, m); 1.64–1.98 (11 H, m); 2.00 (1.3 H, s); 2.01 (1.7 H, s); 2.02–2.10 (1 H, m); 2.20–2.10 (2 H, m); 2.36 (1 H, d, J = 7.3 Hz); 2.38 (1 H, d, J = 7.3 Hz); 2.70–2.80 (1 H, m); 3.30 (1.2 H, s); 3.34 (0.8 H, s); 3.43–3.51 (2 H, m); 7.20–7.28 (1 H, m); 7.32–7.44 (4 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 4.4; 6.88; 6.99; 28.6; 30.7; 31.0; 32.2; 32.3; 34.0; 35.6; 39.5; 39.9; 40.3; 42.4; 44.1; 45.2; 56.8; 57.3; 58.1; 126.1; 126.3; 126.5; 128.3; 128.4; 128.5; 171.41; 171.45.	40

521	2	例No. 417 ス テップ6/ ア ルキル化/ 85%	m/z: [M+H] ⁺ = 395.3 (100 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 350.3 (37 %), Rt = 2.6 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.40–0.43 (2 H, m); 0.75–0.78 (2 H, m); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.72–1.78 (4 H, m); 1.91–1.97 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.25 (3 H, s); 3.28 (2 H, s); 3.39–3.43 (2 H, m); 6.39 (1 H, dd, J = 4.0 および 1.7 Hz); 6.42 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 12.1; 30.4; 32.2; 32.7; 35.5; 38.0; 39.9; 44.4; 53.9; 58.9; 59.5; 60.0; 106.3; 106.4; 121.1; 162.5; 165.4; 173.5.
422	1	例No. 85/ N- 脱メチル化/ 30%	m/z: [M+H] ⁺ = 327.3 (76 %) [MH-H ₂ NMe] ⁺ = 296.3 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.12–0.21 (2 H, m); 0.53–0.59 (2 H, m); 1.05–1.15 (1 H, m); 1.34–1.46 (2 H, m); 1.64–1.79 (4 H, m); 1.79–1.87 (2 H, m); 1.96–2.10 (2 H, m); 2.01 (3 H, s); 2.20 (2 H, t, J = 6.5 Hz); 3.28 (1.1 H, s); 3.38 (0.9 H, s); 3.44 (1.1 H, t, J = 7.1 Hz); 3.52 (0.9 H, t, J = 7.3 Hz); 7.20–7.29 (1 H, m); 7.32– 7.43 (4 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.75; 18.76; 28.58; 28.62; 30.7; 30.9; 32.3; 32.4; 34.0; 35.5; 40.3; 41.2; 41.7; 42.3; 44.0; 45.3; 56.7; 57.2; 57.3; 58.2; 126.1; 126.2; 126.4; 128.2; 128.3; 171.1.
423	1	例No. 74/ N- 脱メチル化/ 33%	m/z: [M+H] ⁺ = 335.3 (46 %) [MH-H ₂ NMe] ⁺ = 304.2 (100 %), Rt = 2.9 分	1H-NMR (CDCl ₃): 0.96 (3 H, d, J = 2.1 Hz); 0.97 (3 H, d, J = 2.1 Hz); 1.34–1.52 (3 H, m); 1.63–1.73 (3 H, m); 1.74–1.80 (1 H, m); 1.80–1.90 (2 H, m); 1.95–2.10 (2 H, m); 2.12 (3 H, d, J = 2.2 Hz); 2.13– 2.15 (2 H, m); 2.15–2.23 (1 H, m); 3.30 (1.1 H, s); 3.36 (0.9 H, s); 3.49 (2 H, td, J = 13.9, 7.2 Hz); 6.88– 6.91 (1 H, m); 6.94–6.98 (1 H, m); 7.20–7.24 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 22.7; 22.8; 25.59; 25.62; 28.6; 28.7; 30.8; 30.9; 34.2; 40.2; 42.3; 43.3; 43.7; 44.0; 45.3; 56.3; 56.7; 56.8; 57.8; 132.7; 123.8; 126.3; 126.4; 171.5.

*1=極性、2=非極性、3=1 種のジアステレオマー

【0291】

本発明による化合物の有効性に関する調査

ORL1 結合の測定

組換え CHO-ORL1 細胞の膜での ³H-ノシセプチン/オルファニン FQ を用いた受容体結合アッセイにおいて化合物を調査した。このテストシステムは、Ardati ら (Mol. Pharmacol., 51, 1997, 816~824 頁) によって紹介された方法に基づいて実施した。これらの試験では、³H-ノシセプチン/オルファニン FQ の濃度は 0.5 nM であった。結合アッセイは、それぞれ膜タンパク質 20 μg、それぞれ 50 mM Hepes 中の調合物 200 μl、pH 7.4、10 mM MgCl₂、および 1 mM EDTA で実施した。ORL1 受容体への結合は、それぞれ WGA-S

【0292】

μ 結合の測定

ヒト μ オピエート受容体に対する受容体親和性は、マイクロタイタープレート内の均質な調合物において決定した。このために、それぞれ検査すべき化合物の段階希釈物を、ヒト μ オピエート受容体を発現させる CHO-K1 細胞の受容体膜画分 (RB-HOM 受容体膜画分、NEN 社、Zaventem, ベルギー) (培養調合物 250 μl につきタン

10

20

30

40

50

パク質15～40 μg)と共に、1 nmol/l放射性リガンド [^3H] ナロキソン (NET719、NEN社、Zaventem、ベルギー) およびWGA-SPAビーズ (小麦胚細胞凝集素SPAビーズ、Amersham/Pharmacia社、Freiburg、ドイツ) 1 mgの存在下で、総量250 μl で、90分間室温で培養した。培養用バッファーとして50 mmol/l Tris-HClを、アジ化ナトリウム0.05重量%およびウシ血清アルブミン0.06重量%を補って使用した。非特異的結合を決定するため、追加で25 $\mu\text{mol/l}$ ナロキソンを加えた。90分の培養時間が終了した後、マイクロタイタープレートを、1000 gで20分間、遠心分離にかけ、 β カウンター (Microbeta-Trilux、PerkinElmer Wallac社、Freiburg、ドイツ) で放射能を測定した。検査物質濃度1 $\mu\text{mol/l}$ で、放射性リガンドがヒト μ オピエート受容体への結合から何パーセント締め出されるかを決定し、特異的結合の阻害パーセント (%阻害) として示した。一部では、放射性リガンドを50パーセント締め出す IC_{50} 阻害濃度を、濃度の異なる一般式Iの検査すべき化合物による締め出しパーセントから計算した。チェン・プルソフ式を用いた換算により、検査物質に関する K_i 値を得た。幾つかの場合には、 K_i 値の決定をせずに、テスト濃度1 μM での阻害だけを決定した。

10

【0293】

ラットでのテールフリックテストにおける痛覚脱失検査

D'AmourおよびSmith (J. Pharm. Exp. Ther. 72、7479 (1941)) の方法に基づくラットでの焦点ビーム (テールフリック) テストにおいて、テスト化合物の鎮痛性の有効性を調査した。このために、体重が130～190 gの間の雌のSprague Dawleyラットを使用した。動物を個別に特殊なテストケージに入れ、尾の付け根をランプ (Tail-flick Typ 50/08/1. bc、Labtec、Dr. Hess) の合焦させた熱線に曝した。ランプ強度は、ランプのスイッチを入れてから尾を急に跳ね上げるまでの時間 (疼痛潜伏) が、未処置の動物で2.5～5秒であるように調整した。テスト化合物の投与前に、動物に30分以内で2回の予備テストを行い、この測定の平均値を予備テスト平均値として計算した。静脈内投与から20 min後、40 min後、および60 min後に疼痛測定を実施した。鎮痛作用は、疼痛潜伏の増加 (%MPE) として、以下の式: $[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$ に基づいて決定した。式中、 T_0 は物質投与前の潜伏時間、 T_1 は物質投与後の潜伏時間であり、 T_2 は最大曝露時間 (12秒) である。用量依存性を決定するため、それぞれのテスト化合物を、3～5の値で対数的に増加する用量 (それぞれ閾値量および最大有効量を含む) で投与し、回帰分析を用いて ED_{50} の値を決定した。 ED_{50} の計算は、静脈内に物質を投与してから20分後の作用ピークにおいて行った。

20

30

【0294】

Chungモデル: SNLに基づく単神経障害性疼痛

動物: 飼育業者 (Janvier、Genest St. Isle、フランス) の雄のSprague Dawleyラット (140～160 g) を、12:12 hの光・暗リズム下においた。動物は餌と水道水を置いて自由にさせた。動物の納入から手術までの間に1週間休養させることを遵守した。この動物を、手術後4～5週間の期間にわたって複数回テストし、その際、少なくとも1週間のウォッシュアウト期間を遵守した。

40

【0295】

モデルの説明: ペントバルビタール麻酔 (Narcoren (登録商標)、60 mg/kg腹腔内投与、Merial GmbH、Hallbergmoos、ドイツ) 下で、傍脊椎筋の一部および腰椎L5の左の棘突起の一部を除去することにより、左のL5、L6の脊髄神経をむきだしにした。脊髄神経L5およびL6を慎重に隔離し、きつい結紮によって束ねた (NC-silk black、USP 5/0、metric 1、Braun Melsungen AG、Melsungen、ドイツ) (KimおよびChung 1992)。結紮後、筋肉および隣接する組織を縫い合わせ、傷を金属クリッ

50

プで閉じた。

【0296】

1週間の休養期間の後、機械的アロディニアを測定するため、動物を底が網になっているケージに入れた。同側および／または反対側の後肢で、電子式 von Frey フィラメント (Somedic AB、Malmö、スウェーデン) を用い、逃避閾値を決定した。5回の刺激の中央値をデータ点とした。テスト物質または賦形剤の溶液を投与する 30 min 前および投与後の様々な時間に動物をテストした。個々の動物の予備テスト (= 0 % MPE) と、独立した擬似対照グループのテスト値 (= 100 % MPE) とから、最大可能作用 % (% MPE) としてデータを決定した。その代わりに逃避閾値をグラムで示した。

10

【0297】

統計学的評価: ED₅₀ 値および 95 % 信頼範囲を、片対数の回帰分析により、最大作用の時点で決定した。ボンフェローニに基づき、測定 of 反復および事後の分析による分散分析によってデータを分析した。グループサイズは通常 n = 10 であった。

【0298】

参考資料: Kim, S. H. および Chung, J. M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355 ~ 363。

【0299】

結果

20

【0300】

【表 3】

No.	ジラス テレオ マー	%阻害 (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) 平均 [μM]	%阻害 (μ) [1 μM]	Ki(μ) 平均 [μM]	テールフリックラット、 静脈内 ED ₅₀ ラット [μg/kg]または%MPE (@μg/kg)	SNL ラット、 静脈内 ED ₅₀ ラット [μg/kg]または%MPE (@μg/kg)
1	1	9		26	1.06	nd	nd
2	2	11.5		4	4.79	nd	nd

30

3	1	15		31.5	1.83	nd	nd
4	2	9		28.5	0.92	nd	nd
5	1	15		33	1.45	nd	nd
6	2	23.5		49	1.1	nd	nd
7	1	16	2.16	37.5	1.59	nd	nd
8	2	25		45.5	1.05	nd	nd
9	2	92.5	0.17	7.4	0.0045	nd	nd
10	1	27.67	2.02	67	0.41	nd	nd
113	2	43.5	0.16	71.5	0.034	nd	nd
12	2	74.33	0.12	100.5	0.0079	nd	nd
13	3	13		34	1.885	nd	nd
14	1	57.5	0.068	76.5	0.026	83%@1000	nd
15	2	37.5	0.49	50.5	0.22	nd	nd
16	1	10		0		nd	nd
17	3	19		28	0.895	nd	nd
18	1	47	0.175	90	0.018	nd	nd
19	1	70	0.08	85	0.044	nd	nd
20	1	82.5	0.0096	98.5	0.00227	26	30
21	1	89.5	0.0029	98.5	0.0028	414	105
22	1	94	0.0008	98.5	0.00114	100%@1000	nd
23	1	58	0.068	84.5	0.05	nd	nd
24	2	49.5	0.74	70	0.13	nd	nd
25	2	43.5	0.21	65.5	0.17	nd	nd
26	2	63	0.38	77.5	0.12	nd	nd
27	1	21.67		61.5	1105	nd	nd
28	2	49	0.15	70.5	0.2	nd	nd
29	1	81.5	0.00585	93	0.0305	157	100
30	1	16.5		32	4.04	nd	nd
31	1	57.5	1135	79.5	0.13	nd	nd
32	1	77.5	0.0155	93.5	0.00765	6.54	44%@6.81
33	2	31	0.425	16	1.2	nd	nd
34	2	57.5	0.805	41	12420	nd	nd
35	1	91	0.039	98.5	0.00815	0%@100	nd
36	1	73.5	0.023	98.5	0.00805	nd	nd
37	1	34.5	0.26	86.5	0.077	nd	nd
38	1	26	0.15	86	0.045	nd	nd
39	1	84.5	0.027	100.5	0.0048	100%@100	nd
40	1	34.5	0.15	80.5	0.125	nd	nd
41	1	64.5	0.064	83.5	0.078	nd	nd
42	1	63		60		nd	nd
43	1	73	0.00845		0.00805	100%@100	nd
44	1	48	0.085	80.5	0.0115	nd	nd
45	1	61	0.102	85	0.077	nd	nd
46	1	94	0.00235	98	0.0048	3.53	28%@3
47	1	71.5	0.018	80.5	0.0465	5260	nd
48	1	94		99.5		3.36	nd
49	1	92.33	0.0145	98.5	0.00895	nd	nd
50	1	97.5	0.00024	99.5	0.00037	94%@10	nd

10

20

30

40

51	1	98	0.00145	99	0.0015	nd	nd
52	1	98	0.00052	101.5	0.0006	52.8	nd
53	1	97	0.0017	100	0.00102	63%@1000	nd
54	1	93.5	0.00044	100	0.0004	nd	nd
55	1	43.5	0.105	87	0.047	nd	nd
56	1	89	0.0034	99	0.00175	7.16	nd
57	1	64	0.0715	92	0.037	25%@100	nd
58	1	52.67	0.155	93.5	0.0535	nd	nd
59	1	97	0.00116	99.5	0.00062	nd	nd
60	1	77	0.036	93.5	0.0215	90%@1000	nd
61	1	78	0.02	96.5	0.00715	87%@100	nd
62	1	98	0.00072	99	0.00052	nd	nd
63	1	76	0.0825	90.5	0.0365	nd	nd
64	1	96	0.00205	100.5	0.0013	1.86	nd
65	1	89.5	0.0165	99.5	0.00305	nd	nd
66	1	81.5	0.0185	99.5	0.00545	nd	nd
67	1	92	0.00295	99.5	0.00107	14.6	nd
68	1	97.5	0.00073	100.5	0.00039	nd	nd
69	1	97.5	0.00076	99.5	0.00035	nd	nd
70	1	84.5	0.0305	94.5	0.022	nd	nd
71	1	62.5	0.057	65.5	0.215	nd	nd
72	1	81.5	0.00585	93	0.0305	nd	nd
73	1	43	0.161	58.5	0.275	nd	nd
74	1	80	0.00975	93	0.0065	40%@1000	nd
75	1	97	0.00111	99.5	0.00115	16.2	69%@21.5
76	1	96.5	0.00075	100.5	0.00104	15.2	65%@21.5
77	1	94.5	0.00247	99	0.00165	78.6	nd
78	1	86.5		97.5		nd	nd
79	1	98.5	0.0003	100	0.00036	nd	nd
80	1	60.5	0.24	90	0.0795	nd	nd
81	1	78.5	0.054	92.5	0.064	55%@1000	nd
82	1	90	0.015	97.5	0.00935	0%@100	nd
83	1	97.5	0.00056	99.5	0.0004	8.03	nd
84	1	81	0.0215	95.5	0.0134	nd	nd
85	1	94.5	0.0018	99.5	0.00113	16.3	nd
86	1	95.5	0.00045	101.5	0.00063	4.17	nd
87	1	96	0.00106	100	0.00075	0%@100	nd
88	3	72	0.0735	97.5	0.0125	nd	nd
89	3	89		100		nd	nd
90	1	86.5	0.03	97.5	0.026	nd	nd
91	1	86.5	0.0068	95.5	0.00805	nd	nd
92	3	41395		23	3585	nd	nd
93	3	12	24108	92	0.0265	nd	nd
94	3	35.5	0.8	102.5	0.0053	nd	nd
95	3	46	0.44	96.5	0.0265	nd	nd
96	3	57.5	0.275	103	0.0068	nd	nd
97	3	67.5		94.5		nd	nd
98	3	85	0.019	99.5	0.0096	nd	nd

10

20

30

40

99	3	67.5	0.028	97	0.0052	100%@100	nd
100	3	45	0.185	86.5	0.052	nd	nd
101	3	82.5	0.011	88.67	0.017	0%@1000	nd
102	3	94.5	0.00435	99.5	0.00465	nd	nd
103	3	79	0.0295	99.5	0.00405	5.43	2.44
104	3	88.5	0.0155	98.5	0.00245	162	107
105	3	90	0.00625	99.5	0.00069	nd	nd
106	1	78	0.62	65.5	1775	nd	nd
107	2	13.5		54.5	0.95	nd	nd
108	1	21.5	0.91	54	0.64	nd	nd
109	2	8		6		nd	nd
110	1	24.5	1.52	43.5	1.21	nd	nd
111	2	0		5		nd	nd
112	1	59.5		54		nd	nd
113	2	38.5	1.34	44	2.54	nd	nd
114	3	30		34	0.71	nd	nd
115	3	28	0.6	65	0.17	nd	nd
116	3	20	1.57	67.5	0.145	nd	nd
117	3	15		31.5	2.55	nd	nd
118	2	6.5		3.5	5.5	nd	nd
119	1	29		23	3.57	nd	nd
120	2	13		31	7.07	nd	nd
121	1	26	1.51	58	0.23	nd	nd
122	2	21		45	0.67	nd	nd
123	1	22	1.88	71.5	0.15	nd	nd
124	1	55	0.089	79.5	0.17	nd	nd
125	1	87	0.0039	98	0.00615	7.09	nd
126	1	97	0.00088	99	0.00185	nd	nd
127	2	30	0.36	25.5	3.97	nd	nd
128	1	98	0.00042	100.5	0.00034	nd	nd
129	2	47	0.022	51.5	0.36667	nd	nd
130	1	90.5	0.00075	99	0.00064	nd	nd
131	2	47	0.22	37	1.18	nd	nd
132	1	91.5	0.00079	99	0.0014	nd	nd
133	2	47.5	0.175	32	1.4	nd	nd
134	1	87		98		100%@100	nd
135	2	47.5	0.195	35.5	1.51	nd	nd
136	1	87.5	0.00135	100	0.00102	nd	nd
137	2	43	0.475	44	0.595	100%@100	nd
138	1	74	0.0215	97	0.00705	30.1	nd
139	2	28.5	0.68	23	3.88	nd	nd
140	2	34	0.235	44	1.25	nd	nd
141	1	90.5	0.0027	97.5	0.0019	4.84	nd
142	1	85	0.00575	94	0.0074	126	96
143	2	33	0.35	24	1.38	nd	nd
144	1	91	0.0041	99.5	0.00205	11.5	64%@21.5
145	2	53	0.0675	77	0.161	nd	nd
146	1	80.5	0.016	94.5	0.03	nd	nd

10

20

30

40

147	2	46	0.225	50.5	0.59	nd	nd
148	1	78	0.032	91	0.0425	70%@1000	nd
149	2	22.5	0.785	54.5	3.41	nd	nd
150	1	95	0.00205	99	0.0004	90%@10	nd
151	2	63	0.022	95	0.029	nd	nd
152	1	14	1.2	42	0.885	nd	nd
153	2	36.5	0.41	72	0.28	nd	nd
154	2	45	0.19	63.5	0.145	nd	nd
155	1	19	0.79	21.5	2.82	nd	nd
156	2	86	0.006	98	0.0036	nd	nd
157	1	24	0.805	11.5	4.77	nd	nd
158	2	94	0.00056	100	0.00054	nd	nd
159	1	31.5	0.0915	32.5	0.185	nd	nd
160	1	33	0.455	44	1.13	nd	nd
161	1	63	0.345	97	0.0535	nd	nd
162	2	82	0.029	95	0.038	422	nd
163	2	93.5	0.0022	97	0.003	nd	nd
164	1	39	0.28	73	0.365	nd	nd
165	2	96		100		nd	nd
166	1	76	0.101	83	0.17	nd	nd
167	2	97	0.00071	100.67	0.00108	nd	nd
168	1	37.5	0.235	70	2.06	nd	nd
169	2	95.5	0.00103	102	0.0012	nd	nd
170	1	56.5	0.0825	37	0.63	nd	nd
171	2	91	0.0047	99	0.003	26.8	nd
172	1	39.5	0.083	35.5	0.63	nd	nd
173	2	96.5	0.00032	97.5	0.00061	nd	nd
174	1	49.5	0.135	28	1.67	nd	nd
175	2	96	0.00395	99.5	0.0024	55	72%@46.4
176	1	63	0.1045	72	0.175	nd	nd
177	2	97.33	0.00165	99.5	0.0012	100%@100	nd
178	1	82.5	0.0395	96.5	0.0185	nd	nd
179	2	93	0.0067	99	0.0075	nd	nd
180	1	49.5	0.18	66.5	0.3	nd	nd
181	2	77	0.01015	91.5	0.044	nd	nd
182	2	96.5	0.0013	97	0.00075	6.92	nd
183	1	39.5	0.3	23.5	0.795	nd	nd
184	2	97	0.00066	95.5	0.0003	3.25	nd
185	1	49	0.1045	60.5	0.255	nd	nd
186	2	98.5	0.00205	99.5	0.0032	nd	nd
187	1	59	0.34	58.5	41579	nd	nd
188	1	91.5	0.0026	98	0.0026	nd	nd
189	1	77.5	0.0425	93.5	0.036	nd	nd
190	1	57	0.18	85.5	0.049	nd	nd
191	1	93	0.0015	98	0.00195	0%@100	nd
192	1	96	0.0007	97.5	0.00044	nd	nd
193	1	89	0.0097	97	0.0061	nd	nd
194	1	92.5	0.0023	98	0.00135	nd	nd

10

20

30

40

195	1	93.5	0.0005	99.5	0.00053	100%@100	nd
196	1	71.5		95		nd	nd
197	1	95.5	0.00046	99.5	0.00048	100%@100	nd
198	1	48.5	0.1025	87	0.084	nd	nd
199	1	72	0.073	93	0.03	nd	nd
200	1	89	0.0119	98.5	0.00325	nd	nd
201	1	94	0.0067	97.5	0.0039	0%@100	nd
202	1	88.5	0.0125	98	0.0054	nd	nd
203	1	97.33	0.00127	98	0.00072	nd	nd
204	1	95	0.00063	98	0.00145	nd	nd
205	1	48.5	0.185	82.5	0.0745	nd	nd
206	1	79	0.035	92	0.0255	nd	nd
207	1	94.5	0.00417	99.5	0.00475	nd	nd
208	1	96	0.00205	100	0.00067	nd	nd
209	1	60	0.1125	94	0.0315	nd	nd
210	1	80	0.023	94.5	0.0108	nd	nd
211	1	95.5	0.0053	99.5	0.00073	nd	nd
212	1	82.5	0.01967	99.33	0.00305	nd	nd
213	1	98	0.00034	101.5	0.00072	nd	nd
214	2	41.5	0.23	79.5	0.0645	nd	nd
215	2	42	0.305	59	0.285	nd	nd
216	1	85	0.00955	98.5	0.00615	52%@100	nd
217	1	97	0.00115	100	0.0004	0.7	nd
218	2	50.5	0.185	76.5	0.165	nd	nd
219	2	36	0.315	46	0.945	nd	nd
220	1	99	0.0012	97	0.00041	nd	nd
221	1	96.5	0.002	101	0.0048	nd	nd
222	2	46.5	0.265	62	0.605	nd	nd
223	1	55	0.082	90.5	0.052	nd	nd
224	2	73.5	0.036	97	0.02	nd	nd
225	1	49	0.23	63	0.545	nd	nd
226	1	94	0.0035	98	0.00255	nd	nd
227	1	81.5	0.0165	94	0.0175	nd	nd
228	1	46	0.23	79	0.082	nd	nd
229	1	66	0.025	87	0.0445	nd	nd
230	2	96.5	0.00315	98.5	0.0013	nd	nd
231	1	43	0.18	91.5	0.0585	nd	nd
232	1	97.5	0.00285	97.5	0.0031	nd	nd
233	1	96	0.00225	98.5	0.0013	nd	nd
234	2	81.5	0.0225	99.5	0.00435	nd	nd
235	1	98.5	0.00047	100.5	0.00044	1.44	nd
236	2	91.5	0.016	100	0.00155	nd	nd
237	1	97.5	0.00058	99.5	0.00055	100%@10	nd
238	1	98	0.00095	103	0.00082	nd	nd
239	1	98	0.00083	103.5	0.00069	nd	nd
240	1	45	0.195	91	0.08	nd	nd
241	2	89.5	0.015	99	0.00875	nd	nd
242	1	38.5	0.45	51	0.87	nd	nd

10

20

30

40

243	1	36	41518	78	0.12	nd	nd
244	2	26	0.255	74.5	0.0985	nd	nd
245	2	59.5	0.115	95	0.0066	nd	nd
246	2	40	0.205	87.5	0.034	nd	nd
247	3	91.5	0.01015	98.5	0.00205	100%@100	nd
248	1	90.5	0.00875	100	0.0012	nd	nd
249	1	88	0.0117	99	0.002	nd	nd
250	2	94.5	0.0019	99.5	0.00079	nd	nd
251	2	82	0.0215	87	0.054	nd	nd
252	1	46.5	0.3	37.5	14.305	nd	nd
253	1	97.5	0.00165	98.5	0.0025	nd	nd
254	2	94.5	0.00875	94	0.0185	nd	nd
255	1	37.5	0.26	58.5	4385	nd	nd
256	2	70.5	0.064	97.33	0.00565	nd	nd
257	3	89	0.01365	98	0.0028	nd	nd
258	3	63.5	0.084	97.5	0.00465	nd	nd
259	3	67	0.062	95.5	0.062	nd	nd
260	2	90	0.00865	93.5	0.0535	nd	nd
261	1	42.5	0.395	40	1.4	nd	nd
262	2	98.5	0.00155	98	0.00067	6.6	nd
262	1	50.5	0.245	37	1.51	nd	nd
264	2	96.5	0.00275	98.5	0.0034	36.7	nd
265	3	71	0.029	95.5	0.006	nd	nd
266	3	91	0.00633	100	0.00145	nd	nd
267	3	64	0.039	97.7	0.0016	nd	nd
268	3	76.5	0.093	99	0.01225	nd	nd
269	2	89.5	0.0125	93	0.01005	nd	nd
270	1	33.5	0.31	34	1.16	nd	nd
271	1	54	0.245	53.5	1.41	nd	nd
272	1	91	0.00705	95.5	0.00745	nd	nd
273	3	81		89		nd	nd
274	2	0	0.00745	0	0.002	nd	nd
275	2	92	0.0079	96.5	0.00435	nd	nd
276	2	73.5	0.021	95	0.0165	nd	nd
277	2	91	0.0064	99	0.0008	nd	nd
278	2	88.5	0.0079	99	0.0014	nd	nd
279	2	93	0.01225	98.5	0.0106	nd	nd
280	2	93.5	0.0088	97	0.0076	nd	nd
281	2	75.5	0.0635	99.5	0.0087	nd	nd
282	2	19.5	1.38	67.5	0.295	nd	nd
283	1	91.5	0.031	99.5	0.011	nd	nd
284	1	92.5	0.0195	95.5	0.00765	nd	nd
285	1	95	0.0034	99	0.00255	nd	nd
286	2	88	0.02	99.5	0.0013	nd	nd
287	2	83	0.027	99	0.00105	nd	nd
288	2	87.5	0.00595	98.5	0.0046	nd	nd
289	1	45.5	0.17	69	0.27	nd	nd
290	2	82	0.019	97	0.00565	nd	nd

10

20

30

40

291	3	0.5	1225	66	0.175	nd	nd
292	3	69	0.163	98	0.0084	nd	nd
293	2	43.5	0.265	92	0.029	nd	nd
294	2	52.5	0.07733	95	0.0275	nd	nd
295	1	89	0.018	98.5	0.00635	nd	nd
296	1	87	0.0111	98	0.0053	nd	nd
297	3	26	0.91	90	0.055	nd	nd
298	3	85	0.0205	98	0.00305	nd	nd
299	1	94.5	0.00395	101	0.00061	nd	nd
300	1	92	0.0073	100	0.00155	nd	nd
301	3	66	0.071	90.5	0.0495	nd	nd
302	3	48	0.1225	83	0.06	nd	nd
303	1	93	0.0051	97.5	0.007	nd	nd
304	1	95	0.00445	99	0.0049	nd	nd
305	1	93	0.00245	99.5	0.00093	nd	nd
306	1	97	0.00114	96.5	0.00057	nd	nd
307	1	14.5	0.535	19	0.54	nd	nd
308	2	92	0.01005	99	0.00155	nd	nd
309	1	94	0.00113	100	0.0015	nd	nd
310	1	52	0.195	29.5	1.03	nd	nd
311	2	95.5	0.0021	98	0.00125	nd	nd
312	1	54.5	0.12	74.5	0.295	nd	nd
313	2	92.5	0.00345	99.5	0.00415	nd	nd
314	1	94	0.0011	100	0.00073	nd	nd
315	1	90	0.01055	100	0.0045	19.4	nd
316	1	10.5	1.23	27	2.15	nd	nd
317	2	92.5	0.0027	99	0.0015	nd	nd
318	2	88.5	0.0092	97.5	0.00715	nd	nd
319	2	91	0.005	96.5	0.005	nd	nd
320	1	93	0.0019	99.5	0.0018	nd	nd
321	1	52	0.086	83	0.1495	nd	nd
322	2	97	0.00165	101	0.00138	nd	nd
323	2	93	0.00275	98	0.00905	nd	nd
324	2	95	0.00135	100	0.0024	nd	nd
325	2	88	0.0084	95	0.013	nd	nd
326	2	96	0.00375	97.5	0.0043	nd	nd
327	1	93	0.00555	101.5	0.00155	nd	nd
328	1	96	0.00325	99	0.0024	nd	nd
329	1	92	0.0088	97.5	0.0059	nd	nd
330	1	24	0.69	60	0.97	nd	nd
331	2	91	0.0076	100	0.00165	nd	nd
332	2	96	0.0018	104	0.0027	nd	nd
333	1	96	0.0055	102.5	0.0024	nd	nd
334	2	95.5	0.0021	101	0.0052	nd	nd
335	2	95.5	0.0015	99	0.0043	nd	nd
336	2	93.5	0.0035	101	0.0014	nd	nd
337	2	91	0.0021	101.5	0.00041	nd	nd
338	1	96.5	0.002	97.5	0.0026	nd	nd

10

20

30

40

339	1	93	0.0046	101	0.001	nd	nd
340	2	95.5	0.00175	99	0.00285	nd	nd
341	2	90.5	0.00935	99	0.0013	nd	nd
342	1	94	0.0021	99.5	0.0032	nd	nd
343	1	66	0.0595	92	0.024	nd	nd
344	2	95.5	0.00143	99.5	0.00135	nd	nd
345	1	48.5	0.15	90.5	0.0655	nd	nd
346	1	93.5	0.00435	101	0.00165	nd	nd
347	2	95.5	0.013	99	0.0037	nd	nd
348	2	94	0.013	98.5	0.0047	nd	nd
349	2	96.5	0.0018	98	0.0036	nd	nd
350	1	92	0.01	95	0.0019	nd	nd
351	1	93.5	0.0098	98.5	0.0016	nd	nd
352	1	82	0.047	93.5	0.031	nd	nd
353	2	98.5	0.00046	100	0.00098	nd	nd
354	1	99	0.00052	100.5	0.00044	nd	nd
355	1	98.5	0.00047	100	0.00025	nd	nd
356	1	65	0.0855	91.5	0.0235	nd	nd
357	2	98	0.00061	100.5	0.00155	nd	nd
358	1	94	0.0039	98.5	0.0039	nd	nd
359	1	92	0.0076	98	0.0025	nd	nd
360	1	85	0.019	96	0.013	nd	nd
361	1	91	0.0032	99	0.00145	nd	nd
362	1	94.5	0.00086	98.5	0.00083	nd	nd
363	1	95.5	0.00086	101	0.00037	nd	nd
364	1	61.5	0.044	90.5	0.017	nd	nd
365	1	71.5	0.02	89.5	0.0205	nd	nd
366	1	95	0.00064	99.5	0.00135	nd	nd
367	1	66.5	0.0405	98	0.016	nd	nd
368	1	60.5	0.058	96.5	0.01215	nd	nd
369	1	88	0.0115	97.5	0.011	nd	nd
370	2	93.5	0.00053	97.5	0.00043	nd	nd
371	1	96	0.00073	99	0.00106	nd	nd
372	1	95	0.00145	99	0.00125	nd	nd
373	1	93.5	0.00037	100.5	0.00066	nd	nd
374	1	96	0.00038	100.5	0.00057	nd	nd
375	1	77	0.043	99	0.0135	nd	nd
376	2	93	0.00199	99	0.0005	nd	nd
377	2	90	0.0065	99.5	0.00405	nd	nd
378	2	90.5	0.00525	98	0.00615	nd	nd
379	1	58	0.1045	93.5	0.045	nd	nd
38009	1	79	0.01685	97.5	0.00635	nd	nd
381	1	74	0.0275	96	0.0195	nd	nd
382	1	87	0.07	99	0.00915	nd	nd
383	1	78.5	0.0865	96	0.0135	nd	nd
384	1	95.5	0.00945	99	0.00165	nd	nd
385	1	74	0.055	99.5	0.00735	nd	nd
386	2	96.5	0.00091	100.5	0.00098	1.45	nd

10

20

30

40

387	2	97	0.00077	100	0.00067	nd	nd
388	1	76	0.03	97.33	0.00825	nd	nd
389	1	20.5	0.405	90	0.051	nd	nd
390	1	66.5	0.0545	96	0.0195	nd	nd
391	1	23.5	0.355	92	0.037	nd	nd
392	1	42	0.114	96.5	0.00635	nd	nd
393	1	57.5	0.048	98.5	0.00225	nd	nd
394	1	98	0.0015	100	0.00094	nd	nd
395	1	96.5	0.0017	101	0.00056	nd	nd
396	1	37	0.355	97.5	0.0115	nd	nd
397	1	48.5	0.1485	98	0.00525	nd	nd
398	1	55	0.098	99	0.0016	nd	nd
399	1	0		20	5.77	nd	nd
400	2	34	0.825	86	0.0515	nd	nd
401	1	0		23	2.76	nd	nd
402	2	34.5	0.51	89	0.038	nd	nd
403	1	6.5		23.5	4.125	nd	nd
404	2	52.5	0.1385	96.5	0.0063	nd	nd
405	1	99.5	0.00034	101.5	0.00044	nd	nd
406	1	5		31	4.65	nd	nd
407	1		0.135	94.5	0.0099	nd	nd
408	2		0.139	82.5	0.08	nd	nd
409	2		1.27	78.5	0.081	nd	nd
410	1	8		20.5	5.77	nd	nd
411	1		0.1695	93	0.0225	nd	nd
412	1		0.00051	102.5	0.00044	nd	nd
413	2		0.0605	98	0.00345	nd	nd
414	2	67.5	0.0665	83.5	0.0595	nd	nd
415	2	46.5	0.245	81	0.0685	nd	nd
416	2	53	0.165	87.5	0.069	nd	nd
417	2	93.5	0.0022	99.5	0.0004	nd	nd
418	1	72	0.049	99	0.00265	nd	nd
419	1	44.5	0.12	92	0.0385	nd	nd
420	1	92.5	0.00605	100.5	0.0013	nd	nd
421	2	95.5	0.00129	99.5	0.00031	nd	nd
422	1	73.5	0.01125	98.5	0.00265	nd	nd
423	1	72	0.018	98	0.00415	nd	nd
424							
425							
426							
427							
428							
429							
430							
431							
432							
433							

nd=未決定(not determined) *1=極性、2=非極性、3=1種のジアステレオマー

【0301】

上の表にまとめた実験データから、幾つかの本発明による化合物が比較的低い受容体親和性しか有さないような印象を受ける場合に、これに基づいてこれらの化合物が薬理的

10

20

30

40

50

に全く有効ではないと推論することはできない。これらの測定結果はむしろ、原則的に恣意的に選択された $1\ \mu\text{M}$ のテスト濃度と関連している。テスト濃度が相応により高い場合、例えば $10\ \mu\text{M}$ の場合には、受容体親和性に関する明らかにより大きな値が測定されることも予測できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/22</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/22</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/18</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/18</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/24</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/24</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/08</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/08</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/04</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/04</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/06</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/06</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/28</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/28</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/32</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/32</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/36</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/36</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>15/10</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>15/10</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>9/00</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>9/00</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>9/12</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>9/12</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>27/16</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>27/16</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>17/04</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>17/04</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>1/04</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>1/04</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>1/14</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>1/14</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>3/04</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>3/04</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>25/02</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>25/02</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>1/10</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>1/10</i>
<i>A 6 1 P</i>	<i>13/02</i>	<i>(2006.01)</i>		<i>A 6 1 P</i>	<i>13/02</i>

- (72)発明者 ノルテ・ベルト
ドイツ連邦共和国、5 3 9 0 2 パート・ミュンスターアイフェル、ヴィントヘッケンヴェーク、
2 9
- (72)発明者 リンツ・クラウス
ドイツ連邦共和国、5 3 3 5 9 ラインバッハ、ナッハティガレングルント、5
- (72)発明者 ハールフィンガー・シュテファニー
スイス連邦、4 0 5 5 バーゼル、パルメンストラーセ、4
- (72)発明者 ケーゲル・バベッテ・イヴォンヌ
ドイツ連邦共和国、5 2 3 7 9 ランガーヴェーエーハーミヒ、アム・デンス、2 8
- (72)発明者 ラトクリッフェ・パウル
ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 6 アーヘン、イム・フェンバーンボーゲン、2 0
- (72)発明者 タイル・フリッツ
ドイツ連邦共和国、1 2 2 4 7 ベルリン、ルートヴィヒスブルガー・ヴェーク、3アー
- (72)発明者 グレーガー・オルガ
ドイツ連邦共和国、1 2 5 8 7 ベルリン、ヴィスラーストラーセ、2 3
- (72)発明者 ブラウン・ビルギット
ドイツ連邦共和国、1 2 1 0 1 ベルリン、バーデナー・リング、3 8

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2005-526745 (JP, A)
特表2003-525207 (JP, A)
特表2011-517668 (JP, A)
米国特許出願公開第2005/0245593 (US, A1)
特表2010-519233 (JP, A)
特開昭58-090577 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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