(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 10 月 7 日(07.10.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/113834 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/34 (2006.01)	*A61P 21/02* (2006.01)	*A61P 19/08* (2006.01)	*C07D 453/02* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)	*A61P 21/04* (2006.01)	*A61P 19/10* (2006.01)	*C07D 491/107* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)	*A61P 21/00* (2006.01)	*C07D 493/08* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	*A61P 25/02* (2006.01)		
A61K 31/538 (2006.01)	*A61P 25/04* (2006.01)		
A61K 31/541 (2006.01)	*A61P 25/06* (2006.01)		
A61K 31/55 (2006.01)	*A61P 25/08* (2006.01)		
A61P 1/02 (2006.01)	*A61P 25/14* (2006.01)		
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 25/16* (2006.01)		
A61P 1/08 (2006.01)	*A61P 25/18* (2006.01)		
A61P 1/10 (2006.01)	*A61P 25/20* (2006.01)		
A61P 1/12 (2006.01)	*A61P 25/22* (2006.01)		
A61P 1/14 (2006.01)	*A61P 25/24* (2006.01)		
A61P 1/16 (2006.01)	*A61P 25/28* (2006.01)		
A61P 1/18 (2006.01)	*A61P 25/30* (2006.01)		
A61P 3/04 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)		
A61P 3/10 (2006.01)	*A61P 27/06* (2006.01)		
A61P 5/14 (2006.01)	*A61P 27/12* (2006.01)		
A61P 7/00 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)		
A61P 7/02 (2006.01)	*A61P 29/02* (2006.01)		
A61P 7/06 (2006.01)	*A61P 31/04* (2006.01)		
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 31/06* (2006.01)		
A61P 9/02 (2006.01)	*A61P 31/12* (2006.01)		
A61P 9/04 (2006.01)	*A61P 31/18* (2006.01)		
A61P 9/06 (2006.01)	*A61P 33/00* (2006.01)		
A61P 9/08 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)		
A61P 9/10 (2006.01)	*A61P 35/02* (2006.01)		
A61P 9/12 (2006.01)	*A61P 37/02* (2006.01)		
A61P 11/00 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)		
A61P 11/02 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)		
A61P 11/06 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)		
A61P 11/14 (2006.01)	*C07D 239/38* (2006.01)		
A61P 13/10 (2006.01)	*C07D 239/42* (2006.01)		
A61P 13/12 (2006.01)	*C07D 239/48* (2006.01)		
A61P 15/00 (2006.01)	*C07D 401/04* (2006.01)		
A61P 15/08 (2006.01)	*C07D 401/06* (2006.01)		
A61P 17/00 (2006.01)	*C07D 401/12* (2006.01)		
A61P 17/02 (2006.01)	*C07D 403/04* (2006.01)		
A61P 17/04 (2006.01)	*C07D 403/12* (2006.01)		
A61P 17/06 (2006.01)	*C07D 405/12* (2006.01)		
A61P 17/16 (2006.01)	*C07D 405/14* (2006.01)		
A61P 19/02 (2006.01)	*C07D 409/12* (2006.01)		
A61P 19/04 (2006.01)	*C07D 413/06* (2006.01)		
A61P 19/06 (2006.01)	*C07D 451/04* (2006.01)		

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/055506

(22) 国際出願日: 2010 年 3 月 29 日(29.03.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-082282 2009 年 3 月 30 日(30.03.2009) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松嶋 雄司 (MATSUSHIMA, Yuji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 窪田 浩一 (KUBOTA, Hirokazu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 濱口 壽雄 (HAMAGUCHI, Hisao) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 岡本 芳典 (OKAMOTO, Yoshinori) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 本渡 猛 (HONDO, Takeshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 西垣 扶佐子 (NISHIGAKI, Fusako) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

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

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

[続葉有]

(54) **Title**: PYRIMIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称 : ピリミジン化合物

(57) **Abstract**: Disclosed is a novel and excellent method for preventing and/or treating cannabinoid-2 receptor-related diseases, which is based on an agonist action on cannabinoid-2 receptors. Specifically disclosed is a heterocyclic derivative mainly having two substituents, for example, a pyrimidine-5-carboxylic acid amide derivative having a substituted amino group at the 2-position, which has a strong agonist action on cannabinoid-2 receptors. The derivative can be an agent for preventing and/or treating diseases related to cannabinoid-2 receptors, such as inflammatory diseases and pains.

(57) 要約: 【課題】 カンナビノイド２型受容体に対するアゴニスト作用に基づく、カンナビノイド２型受容体に関係する疾患の新規かつ優れた予防及び／又は治療方法を提供する。 【解決手段】 主に２つの置換基を有するヘテロ環誘導体、例えば 2 位に置換アミノ基を有するピリミジン-5-カルボン酸アミド誘導体が、カンナビノイド２型受容体に対する強力なアゴニスト作用を示すこと、そして炎症性疾患、疼痛等のカンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防及び／又は治療剤となりうることを知見して本発明を完成した。

WO 2010/113834 A1

BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： ピリミジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、特にカンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用なピリミジン化合物に関する。

背景技術

[0002] カンナビノイドは大麻に含まれるマリファナ成分の総称で、これまでに約６０種類以上が知られており、主なものにテトラヒドロカンナビノール、カンナビノール、カンナビジオールなどがある。マリファナは数千年前から医薬などに利用されており、精神神経反応を示し、感覚の混乱、多幸感、鎮痛作用、幻覚などを生じる。カンナビノイドは薬理作用がきわめて多様であり、中枢神経系作用のほかに免疫抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用などが見出されている。

[0003] カンナビノイド受容体は７回膜貫通、Ｇタンパク質共役型受容体であり、これまでにカンナビノイド１型受容体（ＣＢ１）と２型受容体（ＣＢ２）の２種類が同定・スクリーニングされている（Nature, 1990, 346, 561-564；Nature, 1993, 365, 61-65）。ヒトＣＢ１は４７２個のアミノ酸からなっており、脳中の淡蒼球、線条体、黒質、海馬、小脳の分子層、大脳皮質などで多く発現している。脳以外では精巣、輸精管、子宮、小腸、血管などに発現している。ＣＢ２は３６０個のアミノ酸からなっており、ＣＢ１とは４４%の相同性を有し、脾臓、扁桃腺、リンパ節に多く発現しており、さらにマクロファージ、単球、Ｂリンパ球、ＮＫ細胞、好酸球などの白血球系細胞に多く発現している。最近になって、ＣＢ２は脳内でも発現していることが報告されている（Science, 2005, 310, 329-332）。

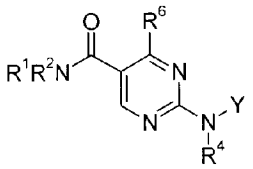
[0004] ＣＢ２アゴニストは中枢性の鎮痛作用（European Journal of Neuroscience, 2006, 23, 1530-1538）及び末梢性の鎮痛作用（Proceedings of the Nati

onal Academy of Sciences, 2005, 102, 3093-3098）を示すことが報告されている。またＣＢ２が血球系細胞及び免疫系細胞に多く発現していることから、ＣＢ２アゴニストは免疫抑制作用、抗炎症作用を示すことが報告されている（British Journal of Pharmacology, 2003, 139, 775-786）。ＣＢ２アゴニストは皮膚疾患における抗掻痒作用が報告されており（Science, 2007, 316, 1494-1497）、アトピー性皮膚炎などへの応用が期待されている。また、ＣＢ２アゴニストの抗炎症作用、免疫抑制作用からアテローム性動脈硬化症（Nature, 2005, 434, 782-786）、逆流性食道炎（European Journal of Pharmacology, 2007, 573, 206-213）、肝障害（British Journal of Pharmacology, 2008, 153, 286-289）、慢性肝疾患（Expert Opinion of Therapeutic Targets, 2007, 11, 403-409）への有効性が期待できる。さらにＣＢ２は骨芽細胞や破骨細胞にも発現しており、ＣＢ２アゴニストは骨芽細胞の増加作用、破骨細胞の活性抑制作用により骨破壊抑制作用を有することも報告されている（Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103, 696-701）。

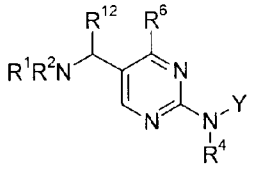
[0005] ＣＢ２アゴニスト化合物としては、ピリジン誘導体（特許文献１～４）、インドール誘導体（特許文献５）、ピロロピリジン誘導体（特許文献６）、αーピネン誘導体（特許文献７）、イミダゾピリジン誘導体（特許文献８）、ピロロピリジン誘導体（特許文献９）、ピロロピラジン誘導体（特許文献１０）、イミダゾピリミジン誘導体（特許文献１１）等が報告されている。また、ピリミジン誘導体としては、以下のような化合物が報告されている。特許文献１２～１５では式（Ａ）の化合物が、特許文献１６では式（Ｂ）の化合物がＣＢ２アゴニスト活性を有することが示されている。しかし本願記載の化合物の開示はない。

（式中、Yは置換基を有していてもよいフェニルを示す。他の記号は該公報参照。）

[化1]



(A)



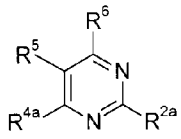
(B)

[0006] 更に以下のピリミジン化合物が知られている。

特許文献１７、１８及び非特許文献１では式（Ｃ）の化合物が炎症に有用であることが示されている。しかし当該文献にはＣＢ２に関する活性の開示はなく、本願記載の化合物の開示もない。

（式中の記号は該公報参照。）

[化2]

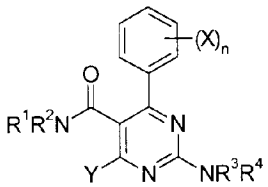


(C)

[0007] 特許文献１９では式（Ｄ）の化合物が疼痛に有用であることが示されている。しかし当該文献にはＣＢ２に関する活性の開示はなく、本願記載の化合物の開示もない。

（式中の記号は該公報参照。）

[化3]

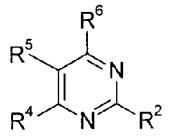


(D)

[0008] 特許文献２０～２２では置換基R^2がヒドラジンである事を特徴とする式（Ｅ）の化合物が、炎症に有用であることが記載されている。しかし当該文献にはＣＢ２に関する活性の開示はなく、本願記載の化合物の開示もない。

（式中の記号は該公報参照。）

[化4]

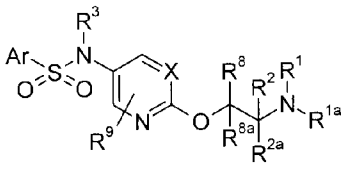


(E)

[0009] 特許文献２３では式（Ｆ）の化合物が選択的なドーパミンD3受容体のリガンドとなり得ることが記載されている。しかし当該文献にはＣＢ２に関する活性の開示はなく、本願記載の化合物の開示もない。

（式中の記号は該公報参照。）

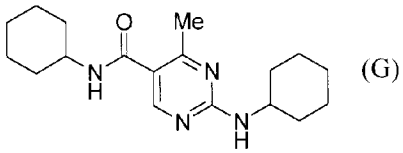
[化5]



(F)

[0010] 式（Ｇ）の化合物は、Ａｕｒｏｒａ Ｆｉｎｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｌｔｄ等で販売されている。

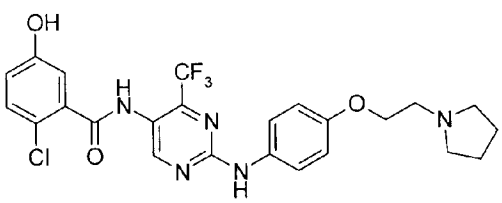
[化6]



(G)

[0011] 式（Ｈ）の化合物は、公知化合物（Registry Number ： 1026643-33-3）である。

[化7]



(H)

[0012] 合成有機化学に関する文献において、ピリミジン誘導体が開示されている（非特許文献２、非特許文献３）。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開第２００４／０２９０２６号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００４／０２９０２７号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００５／０７５４６４号パンフレット

特許文献4：国際公開第２００５／０８０３４２号パンフレット

特許文献5：国際公開第９６／０２５３９７号パンフレット

特許文献6：国際公開第２００５／１２１１４０号パンフレット

特許文献7：国際公開第２００６／０４３２６０号パンフレット

特許文献8：国際公開第２００７／０１７２３７号パンフレット

特許文献9：国際公開第２００７／０１７２６４号パンフレット

特許文献10：国際公開第２００７／０８８１６８号パンフレット

特許文献11：国際公開第２００８／０２７８１２号パンフレット

特許文献12：国際公開第２００４／０１８４３３号パンフレット

特許文献13：国際公開第２００４／０１８４３４号パンフレット

特許文献14：国際公開第２００５／０７５４４０号パンフレット

特許文献15：国際公開第２００５／０８０３４９号パンフレット

特許文献16：国際公開第２００５／０８０３５０号パンフレット

特許文献17：国際公開第９７／０９３１５号パンフレット

特許文献18：米国特許第５８１１４２８号明細書

特許文献19：国際公開第２００６／０５０４７６号パンフレット

特許文献20：国際公開第９７／０９３２５号パンフレット

特許文献21：国際公開第９８／３８１７１号パンフレット

特許文献22：米国特許第５９３５９６６号明細書

特許文献23：国際公開第２００７／１１８８５９号パンフレット

非特許文献

[0014] 非特許文献1：Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 413-419

非特許文献2：Journal of Combinatorial Chemistry, 2004, 6, 105-111

非特許文献3：Tetrahedron Letters, 1997, 38, 211-214

発明の概要

発明が解決しようとする課題

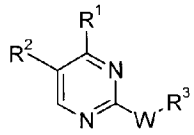
[0015] 本発明の課題は、医薬組成物、例えばＣＢ２アゴニスト作用を有する医薬、特にＣＢ２に関係する疾患の予防及び／又は治療剤として有用な化合物の提供である。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らはＣＢ２アゴニストについて鋭意検討した結果、以下に示すピリミジン化合物が優れたＣＢ２アゴニスト作用を有し、ＣＢ２に関係する疾患の予防剤及び／又は治療剤となりうることを知見して本発明を完成した。

[0017] 即ち、本発明は式（Ｉ）の化合物又はその塩、並びに、式（Ｉ）の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化8]



(I)

[式中、

R^1：低級アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、-O-低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-低級アルキレン-C_{3-6}シクロアルキル、又は-低級アルキレン-O-低級アルキル；

R^2：$-C(O)R^{20}$、$-C(O)NR^{21}R^{22}$、-低級アルキレン-R^{20}、-低級アルキレン-$NR^{21}R^{22}$、-低級アルキレン-$NR^0C(O)R^{21}$、-低級アルキレン-OR^{21}、$-NR^0C(O)R^{21}$、$-NR^0C(O)OR^{21}$、$-NR^0C(O)NR^{21}R^{22}$、$-NR^0S(O)_2R^{21}$、又は$-NR^0S(O)_2NR^{21}R^{22}$；

W：$-CH_2$、$-NR^0-$、-O-、又は$-S(O)_m-$；

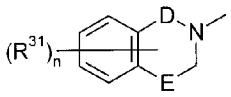
R^3：C_{3-10}アルキル；C_{2-6}アルケニル；C_{2-6}アルキニル；ハロゲノC_{3-6}アルキル；G^1

群から選択される１～５個の基で置換されたC_{1-10}アルキル；R^{30}；$-C_{1-10}$アルキレン$-R^{30}$；$-C_{1-10}$アルキレン$-O-R^{30}$；$-C_{1-10}$アルキレン$-O-$低級アルキレン$-R^{30}$；$-C_{1-10}$アルキレン$-S(O)_2-R^{30}$；$-X-C(R^0)$(フェニル)$_2$；又は$-CH$(フェニル)$-CH(OH)-$フェニル；

ここでC_{1-10}アルキレンはG^1群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい；

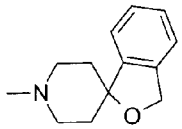
又はWとR^3が一体となって

[化9]



若しくは

[化10]



；

R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル；

R^{20}：G^2群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい、含窒素飽和ヘテロ環基；

R^{21}：低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、$-$低級アルキレン$-OR^0$、$-$低級アルキレン$-O-$低級アルキレン$-OR^0$、$-$低級アルキレン$-O-$ハロゲノ低級アルキル、又は、それぞれ環上にG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい、$-X-C_{3-10}$シクロアルキル、$-$低級アルキレン$-O-C_{3-10}$シクロアルキル、$-X-C_{3-10}$シクロアルケニル、$-$低級アルキレン$-O-C_{3-10}$シクロアルケニル、$-X-$アリール、$-$低級アルキレン$-O-X-$アリール、$-$低級アルキレン$-S(O)_m-$アリール、$-X-$ヘテロ環基、$-$低級アルキレン$-O-X-$ヘテロ環基、若しくは$-$低級アルキレン$-S(O$

)$_m$-ヘテロ環基；

R^{22}：H、低級アルキル、又は-低級アルキレン-OR^0；

R^{30}：C_{3-10}シクロアルキル、C_{5-10}シクロアルケニル、アリール、又はヘテロ環基；

ここでR^{30}はG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい；

R^{31}：同一又は互いに異なって、低級アルキル、ハロゲン、-O-低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-C(O)OR^0、又はニトロ；

G^1群：ハロゲン、-C(O)OR^0、-C(O)N$(R^0)_2$、-CN、-OR^0、-O-低級アルキレン-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-N$(R^0)_2$、-N(R^0)-フェニル、-N(低級アルキレン-$OR^0)_2$、-NHC(O)-低級アルキル、-N(R^0)C(O)N$(R^0)_2$、-S(O)$_m$-低級アルキル、及び-S(O)$_2$N$(R^0)_2$；

G^2群：低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-C(O)OR^0、-C(O)N$(R^0)_2$、-CN、-X-OR^0、-O-低級アルキレン-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-OC(O)-低級アルキル、-X-N$(R^0)_2$、オキソ、-X-C_{3-6}シクロアルキル、-X-O-X-C_{3-6}シクロアルキル、-X-フェニル、及び-X-モルホリニル；

G^3群：低級アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-X-C(O)OR^0、-X-C(O)N$(R^0)_2$、-CN、-X-C(O)R^0、-X-OR^0、-O-低級アルキレン-O-R^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-OC(O)-低級アルキル、-X-N$(R^0)_2$、-X-S(O)$_m$-低級アルキル、オキソ、-X-C_{3-10}シクロアルキル、-X-O-X-C_{3-10}シクロアルキル、-X-アリール、-X-C(O)-アリール、-X-O-X-アリール、-X-S(O)$_m$-アリール、-X-ヘテロ環基、-X-O-X-ヘテロ環基、-X-S(O)$_m$-ヘテロ環基、及び、同一炭素に結合する-O-CH_2CH_2-O-；

ここで当該アリール及びヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル、又はオキソで置換されていてもよい；

D：結合、又は-C$(R^{31})_2$-；

E：結合、-[C$(R^{31})_2]_{1-3}$-、又は-O-C$(R^{31})_2$-；

ここでOはベンゼン環と結合する；

X：同一又は互いに異なって、結合又は低級アルキレン；

m: 同一又は互いに異なって、0、1、又は2；

n: 同一又は互いに異なって、0、1、又は2；

ただし、

(1) R^2が-C(O)R^{20}の場合には、R^1はメチル以外の基であって、-W-R^3は-NH-置換されていてもよいフェニル以外の基であり；

(2) R^2が-C(O)$NR^{21}R^{22}$の場合には、R^3はC_{5-10}シクロアルキル又は-低級アルキレン-C_{5-10}シクロアルキルであり、当該C_{5-10}シクロアルキルはG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよく；

(3) R^2が-低級アルキレン-R^{20}又は-低級アルキレン-$NR^{21}R^{22}$であって、Wが-CH_2-、-NR^0-、-O-、又は-S(O)$_m$-の場合には、R^3はC_{7-10}シクロアルキル又は-低級アルキレン-C_{7-10}シクロアルキルであり、当該C_{7-10}シクロアルキルはG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよく；

(4) R^2が-低級アルキレン-NR^0C(O)R^{21}の場合には、R^1はメチル以外の基であり；

(5) R^2が-NR^0C(O)R^{21}、-NR^0C(O)OR^{21}、-NR^0C(O)$NR^{21}R^{22}$、-NR^0S(O)$_2R^{21}$、又は-NR^0S(O)$_2NR^{21}R^{22}$の場合には、R^1はメチル以外の基であって、-W-R^3は-CH_2-置換されていてもよい1H-ピラゾール-1-イル、及び-CH_2-置換されていてもよい1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル以外の基であり；

さらに以下の化合物を除く；

2-(シクロヘキシルアミノ)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、

2-(シクロヘキシルアミノ)-N,N-ジエチル-4-イソプロピルピリミジン-5-カルボキサミド、

N-シクロヘキシル-2-(シクロヘキシルアミノ)-4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド、

tert-ブチル ({2-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)-5-ピリミジニル}メチル)(シクロプロピルメチル)カルバメート、

1-{[5-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジニル]アミノ}-3-メチル-1H-ピロール-2,5-ジオン、

1-{[4-エチル-5-(メトキシメチル)-2-ピリミジニル](メチル)アミノ}-3-メチル-1H-ピロール-2,5-ジオン、

N-ブチル-5-(フェノキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

2-クロロ-5-ヒドロキシ-N-[2-[[4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル]アミノ]-4-(トリフルオロメチル)-5-ピリミジニル]ベンズアミド、

N-{4-メトキシ-2-[2-(プロピルアミノ)エトキシ]-5-ピリミジニル}-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド、及び

N-{4-メトキシ-2-[2-(プロピルアミノ)エトキシ]-5-ピリミジニル}-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド。]

本明細書中において、上で定義された記号は特に断らない限り同じ意味で用いる。

[0018] また、本発明は式（Ｉ）の化合物又はその塩を含有するＣＢ２に関係する疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物、即ち、式（Ｉ）の化合物又はその塩を含有するＣＢ２に関係する疾患の予防剤及び／又は治療剤に関する。

[0019] また、本発明はＣＢ２に関係する疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物の製造のための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、ＣＢ２に関係する疾患の予防及び／又は治療のための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、並びに、式（Ｉ）の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなるＣＢ２に関係する疾患の予防及び／又は治療方法に関する。

発明の効果

[0020] 式（Ｉ）の化合物はＣＢ２アゴニスト作用を有し、ＣＢ２に関係する疾患の予防及び／又は治療剤として使用できる。

[0021] ＣＢ２に関係する疾患としては炎症性疾患（例えばリウマチ性関節炎、変形性関節炎など）、疼痛（例えば急性疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、リウマチ性関節症痛、変形性関節症痛など）、癌及び腫瘍（例えば免疫系の癌、肺癌、大腸癌、白血病など）、呼吸器疾患（例えば呼吸促迫症候群、肺結核、喘息、慢性閉塞性肺疾患など）、肝臓疾患、脳疾患、眼の

疾患（例えば高眼圧症、白内障、緑内障、網膜疾患など）、皮膚疾患（例えば掻痒皮膚炎、皮膚表面の真菌症など）、循環器疾患（例えば狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧症、冠動脈ステント後の再狭窄、血栓症など）、アレルギー性疾患（例えばアナフィラキシー、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、薬剤アレルギーなど）、消化器疾患（例えば便秘、下痢、嘔吐、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎など）、免疫性疾患（例えば免疫不全、乾癬、関節リウマチ、骨粗鬆症、敗血症、全身性エリテマトーデスなど）、神経性疾患（例えば神経変性疾患、悪心、神経障害、認知症、パーキンソン病、統合失調症、強迫性障害、心的外傷性ストレス障害、記憶障害、食欲不振、拒食症、概日リズム障害、睡眠時無呼吸、薬物依存症、運動障害、痙攣、感覚異常など）、骨形成、骨再構築、肥満などが挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 以下、本発明を詳細に説明する。

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

[0023] 「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から６（以下C_{1-6}と表記する）のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等である。別の態様としてはC_{1-4}アルキルであり、さらに別の態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルである。

[0024] 「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC_{1-6}のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレンである。別の態様としてはC_{1-5}アルキレンであり、さらに別の態様としてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンである。

[0025] 「低級アルケニル」とは、直鎖又は分枝状のC_{2-6}のアルケニル、例えばビニ

ル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル等である。別の態様としてはC_{2-4}アルケニルである。

[0026] 「低級アルキニル」とは、直鎖又は分枝状のC_{2-6}のアルキニル、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、1-メチル-2-プロピニル、1,3-ブタジイニル、1,3-ペンタジイニル等である。別の態様としてはC_{2-4}アルキニルである。

[0027] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

[0028] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、１個以上のハロゲンで置換された低級アルキルである。別の態様としては１～７個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、さらに別の態様としてはトリフルオロメチルである。

[0029] 「シクロアルキル」とは、C_{3-10}の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル、ヘキサヒドロメタノペンタレニル等である。別の態様としてはC_{5-10}シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはC_{7-10}シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはシクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチル、ヘキサヒドロメタノペンタレニルであり、さらに別の態様としてはビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンチルである。

[0030] 「シクロアルケニル」とは、C_{4-15}のシクロアルケニルであり、架橋を有していてもよい。例えばシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル基等である。別の態様としてはC_{5-10}シクロアルケニルであり、さらに別の態様としてはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニルである。

[0031] 「アリール」とは、C_{6-14}の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、C_{5-8}シ

クロアルケンとその二重結合部位で縮合した環基を包含する。例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフタレニル、インダニル、インデニル、フルオレニル等である。別の態様としてはフェニル、ナフチルであり、さらに別の態様としてはフェニルである。

[0032] 「ヘテロ環」基とは、ｉ）酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する３～８員の、別の態様としては５～７員の単環ヘテロ環、並びに、ｉｉ）当該単環ヘテロ環が、単環ヘテロ環、ベンゼン環、C_{5-8}シクロアルカン、及びC_{5-8}シクロアルケンからなる群より選択される１又は２個の環と縮環し形成される、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～５個含有する二～三環式ヘテロ環、から選択される環基を意味する。スピロ環を形成していてもよい。環原子である硫黄又は窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。

[0033] 「ヘテロ環」として以下の態様が挙げられる。

（１）単環式飽和ヘテロ環

（ａ）１～４個の窒素原子を含むもの、例えばアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニル、アゾナニル等；

（ｂ）１～３個の窒素原子、並びに１～２個の酸素原子及び／又は１～２個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、チアゼパニル等；

（ｃ）１～２個の酸素原子を含むもの、例えばオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル等；

（ｄ）１～２個の硫黄原子を含むもの、例えばテトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニル等；

（ｅ）１～２個の酸素原子及び１～２個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサチオラニル等；

[0034] （２）単環式不飽和ヘテロ環基

（ａ）１～４個の窒素原子を含むもの、例えばピロリル、ピロリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル等；

（ｂ）１～３個の窒素原子、並びに１～２個の酸素原子及び／又は１～２個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサジニル等；

（ｃ）１～２個の酸素原子を含むもの、例えばフリル、ジオキソリル、ピラニル、オキセピニル等；

（ｄ）１～２個の硫黄原子を含むもの、例えばチエニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロジチオピラニル、ジヒドロジチオニル、チエピニル等；

（ｅ）１～２個の酸素原子及び１～２個の硫黄原子を含むもの、例えばジヒドロオキサチオピラニル等；

[0035] （３）縮合多環式飽和ヘテロ環基

（ａ）１～５個の窒素原子を含むもの、例えばキヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[3.2.2]ノニル、アザビシクロ[3.3.1]ノニル等；

（ｂ）１～４個の窒素原子、並びに１～３個の酸素原子及び／又は１～３個の硫黄原子を含むもの、例えば2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、トリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル等；

（ｃ）１～３個の酸素原子及び／又は１～３個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクチル等；

[0036] （４）縮合多環式不飽和ヘテロ環基

（ａ）１～５個の窒素原子を含むもの、例えばジヒドロピロロトリアゾリル

、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インドリジニル、インダゾリル、ジヒドロインダゾリル、ベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロピロロピラジニル、ピラゾロピリジニル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、ベンゾトリアゾリル、トリアゾロピリジニル、プリニル、トリアゾロピリミジニル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾピリミジニル、テトラヒドロベンズアゼピニル、カルバゾリル、アクリジニル、テトラゾロピリダジニル等；

（ｂ）１～４個の窒素原子、並びに１～３個の酸素原子及び／又は１～３個の硫黄原子を含むもの、例えばイミダゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、ジヒドロチエノピリジニル、ジヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロベンズオキサジニル、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル等；

（ｃ）１～３個の酸素原子を含むもの、

例えばベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾジオキソリル、クロメニル、クロマニル、エチレンジオキシフェニル、キサンテニル、ジベンゾ[b,d]フラニル等；

（ｄ）１～３個の硫黄原子を含むもの、例えばジヒドロシクロペンタチオフェニル、チエノチオフェニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロチオクロメニル、ベンゾジチオピラニル、ジベンゾ[b,d]チエニル等；

（ｅ）１～３個の酸素原子及び１～３個の硫黄原子を含むもの、例えばベンゾオキサチオピラニル、フェノキサジニル等；

など。

[0037] 「含窒素ヘテロ環」とは、上記の「ヘテロ環」のうち（１）－（ａ）、（１）－（ｂ）、（２）－（ａ）、（２）－（ｂ）、（３）－（ａ）、（３）－（ｂ）、（４）－（ａ）、及び（４）－（ｂ）等のように、少なくとも１個の窒素原子を含むものを言う。

[0038] 「含窒素飽和ヘテロ環」とは、上記の「含窒素ヘテロ環」のうち（１）－（ａ）、（１）－（ｂ）、（３）－（ａ）、及び（３）－（ｂ）等のように、環を構成する結合が単結合のみからなるものを言う。「含窒素飽和ヘテロ環」のある態様としては、１個のNを有し、さらにO及びSから選択されるヘテロ原子を１個含有してもよい５～８員の環基であって、環を構成する窒素原子に結合手を有する基である。別の態様としては1-ピロリジニル、1-ピペリジル、1-アゼパニル、1-アゾカニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ホモモルホリン-4-イル、チアゼパン-4-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イルである。

[0039] 「環式アミン」とは、環のN原子に結合手を有する含窒素ヘテロ環を意味する。

[0040] 「同一炭素に結合する-O-CH_2CH_2-O-」とは、保護されたカルボニル基としてのアセタールを形成する２価基であり、例えば実施例化合物１０１に示されている。

[0041] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、無置換、又は置換基を１乃至５個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なっていてもよい。

[0042] 本発明のある態様を以下に示す。

（１）R'のある態様としては低級アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、又はハロゲノ低級アルキルであり、別の態様としては低級アルキル又はC_{3-6}シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはハロゲノ低級アルキルであり、さらに別の態様としてはエチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、又はトリフルオロメチルであり、さらに別の態様としてはエチル、イソプロピル

、tert-ブチル、又はシクロプロピルであり、さらに別の態様としてはtert-ブチルであり、さらに別の態様としてはトリフルオロメチルである。

（２）R^2のある態様としては-C(O)R^{20}、-C(O)$NR^{21}R^{22}$、-低級アルキレン-R^{20}、又は-低級アルキレン-$NR^{21}R^{22}$であり、別の態様としては-C(O)R^{20}又は-C(O)$NR^{21}R^{22}$であり、さらに別の態様としては-C(O)R^{20}であり、さらに別の態様としては-低級アルキレン-R^{20}又は-低級アルキレン-$NR^{21}R^{22}$であり、さらに別の態様としては-CH_2-R^{20}又は-CH_2-$NR^{21}R^{22}$であり、さらに別の態様としては-CH_2-R^{20}である。

（３）Wのある態様としては-CH_2-、-NR^0-、-O-、-S-、-S(O)-、又は-$S(O)_2$-であり、別の態様としては-NR^0-、-O-、又は-S-であり、さらに別の態様としては-NH-である。

（４）R^3のある態様としてはR^{30}である。

（５）R^{20}のある態様としては、低級アルキル及びハロゲンから選択される１～５個の置換基を有していてもよい1-ピロリジル、1-ピペリジル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルであり、別の態様としては3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、又は1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルであり、さらに別の態様としてはモルホリン-4-イル又は1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルであり、さらに別の態様としてはモルホリン-4-イルであり、さらに別の態様としては1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである。

（６）R^{21}のある態様としては、-低級アルキレン-OR^0又は-低級アルキレン-ヘテロ環基であり、別の態様としては(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルである。

（７）R^{30}のある態様としては、それぞれ環上にG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよいC_{5-10}シクロアルキル、アリール、又はヘテロ環基であり、別の態様としては環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいC_{7-10}シクロアルキルであり、さらに別の態様としては無置換のC_{7-10}シクロアルキルであり、さらに別の態様として

は環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、架橋を有するC_{7-10}シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはシクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、又はシクロデシルであり、さらに別の態様としてはそれぞれ環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、又はアダマンチルであり、さらに別の態様としてはビシクロ[2.2.1]ヘプチルであり、さらに別の態様としてはexo-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルであり、さらに別の態様としては低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいアダマンタン-1-イルであり、さらに別の態様としては０～３個のメチル若しくはエチル、０～３個のフッ素、及び０～１個のOHで置換されていてもよいアダマンタン-1-イルであり、さらに別の態様としては３、５、及び／又は７位が０～３個のメチル若しくはエチル、０～３個のフッ素、及び０～１個のOHで置換されていてもよいアダマンタン-1-イルであり、さらに別の態様としては１～５個の低級アルキルで置換されていてもよい7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルである。

[0043] 本発明の式（Ｉ）の化合物のある態様としては、上記（１）～（７）に記載の基の態様の1以上の組み合わせからなる化合物であり、具体的には、例えば以下の組み合わせが挙げられる。

（８）R^1が低級アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、又はハロゲノ低級アルキルであり、R^2が-C(O)R^{20}であり、Wが-NH-であり、R^3が環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいC_{7-10}シクロアルキルである化合物。

（９）R^1が低級アルキル又はC_{3-6}シクロアルキルである、（８）記載の化合物。

（１０）R^1がエチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである、（９）記載の化合物。

（１１）R^1がtert-ブチルである、（１０）記載の化合物。

（１２）R^1がハロゲノ低級アルキルである、（８）記載の化合物。

（１３）R^1がトリフルオロメチルである、（１２）記載の化合物。

（１４）R^{20}が低級アルキル及びハロゲンから選択される１～５個の置換基を有していてもよい1-ピロリジル、1-ピペリジル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである、（８）～（１３）記載の化合物。

（１５）R^{20}がモルホリン-4-イル又は1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである、（１４）記載の化合物。

（１６）R^3が環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、架橋を有するC_{7-10}シクロアルキルである、（８）～（１５）記載の化合物。

（１７）R^3がそれぞれ環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、又はアダマンチルである、（１６）記載の化合物。

（１８）R^3がexo-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルである、（１７）記載の化合物。

（１９）R^3が低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいアダマンタン-1-イルである、（１７）記載の化合物。

（２０）R^3が０～３個のメチル若しくはエチル、０～３個のフッ素、及び０～１個のOHで置換されていてもよいアダマンタン-1-イルである、（１９）記載の化合物。

（２１）R^3が３、５、又は７位が０～３個のメチル若しくはエチル、０～３個のフッ素、及び０～１個のOHで置換されていてもよいアダマンタン-1-イルである、（２０）記載の化合物。

（２２）R^1が低級アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、又はハロゲノ低級アルキルであり、R^2が$-CH_2-R^{20}$であり、Wが-NH-であり、R^3が環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいC_{7-10}シクロ

アルキルである化合物。

（２３）R^1がエチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである、（２２）記載の化合物。

（２４）R^1がtert-ブチルである、（２３）記載の化合物。

（２５）R^1がハロゲノ低級アルキルである、（２２）記載の化合物。

（２６）R^1がトリフルオロメチルである、（２５）記載の化合物。

（２７）R^{20}が低級アルキル及びハロゲンから選択される１～５個の置換基を有していてもよい1-ピロリジル、1-ピペリジル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである、（２２）～（２６）記載の化合物。

（２８）R^3が環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、架橋を有するC_{7-10}シクロアルキルである、（２２）～（２７）記載の化合物。

（２９）R^3がそれぞれ環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、又はアダマンチルである、（２８）記載の化合物。

（３０）R^3がexo-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルである、（２９）記載の化合物。

（３１）R^3が低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいアダマンタン-1-イルである、（２９）記載の化合物。

（３２）R^3が０～３個のメチル若しくはエチル、０～３個のフッ素、及び０～１個のOHで置換されていてもよいアダマンタン-1-イルである、（３１）記載の化合物。

（３３）R^3が３、５、又は７位が０～３個のメチル若しくはエチル、０～３個のフッ素、及び０～１個のOHで置換されていてもよいアダマンタン-1-イルである、（３２）記載の化合物。

[0044] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる

。

5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-N-(3-エチルアダマンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-(3-フルオロアダマンタン-1-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、

N-アダマンタン-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-アダマンタン-1-イル-5-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-オール、

4,4-ジメチル-1-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、

1-{5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、

3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-イソプロピルピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-オール、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-イソプロピル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-イソプロピルピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-シクロプロピル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-シクロプロピル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2S,4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-tert-ブチル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-tert-ブチル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]ピリミジン-2-アミン、

3-({4-tert-ブチル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-オール、

N-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-イソプロピル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、

N-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-イソプロピルピリミジン-2-アミン、

3,5-ジフルオロ-7-{[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}アダマンタン-1-オール、

3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)-5,7-ジフルオロアダマンタン-1-オール、

N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-イソプロピル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、

N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-イソプロピルピリミジン-2-アミン、

3-({5-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-オール、

3-({5-[(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-オール、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)-N-[(1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2-アミン、

N-(3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-N-(3,5,7-トリフルオロアダマンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-N-(3,5,7-トリフルオロアダマンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2S,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-(3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-アダマンタン-1-イル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-アミン、及び

N-アダマンタン-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン。

[0045] 式（Ｉ）の化合物には、置換基の種類によって互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式（Ｉ）の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明はそれ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0046] また、式（Ｉ）の化合物には不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式（Ｉ）の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0047] さらに、本発明は式（Ｉ）の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えばProg. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第７巻分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0048] また、式（Ｉ）の化合物の塩とは、式（Ｉ）の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、

リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0049] さらに、本発明は式（Ｉ）の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0050] （製造法）

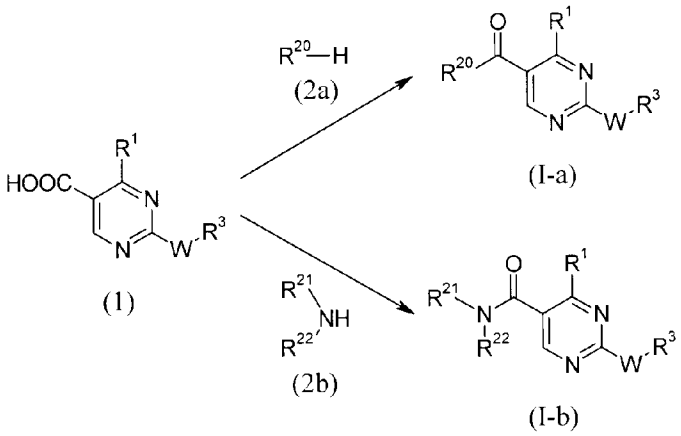
式（Ｉ）の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えばウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis（第４版、２００６年）」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

[0051] また、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（Ｉ）の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

[0052] 以下、式（Ｉ）の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0053] （第１製法）

[化11]



式（Ｉ－ａ）及び式（Ｉ－ｂ）の化合物は、カルボン酸（１）とアミン（２）との反応により得ることができる。

[0054] この反応では、カルボン酸（１）と環式アミン（２ａ）若しくは非環式アミン（２ｂ）とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1’-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤

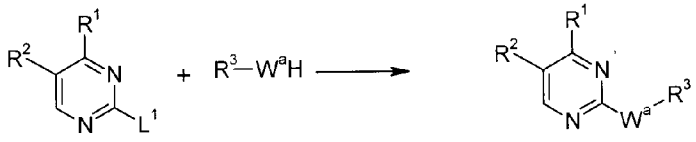
（例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0055] また、カルボン酸（１）を反応性誘導体へ変換した後にアミン（２）と反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステルが挙げられる。これらの反応性誘導体とアミン（２）との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-78℃～60℃で行うことができる。

[0056] なお参考文献として、S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第２版、第１巻、Academic Press Inc.、１９９１年、あるいは日本化学会編、「第５版　実験化学講座（第１６巻）」、丸善、２００５年などを挙げることができる。

[0057] （第２製法）

[化12]



(3) (4) (I-c)

（式中、W^aは$-NR^0-$、-O-、若しくは-S-、又はR^3-W^aHが環式アミン；L^1は脱離基を示す。以下同様。）

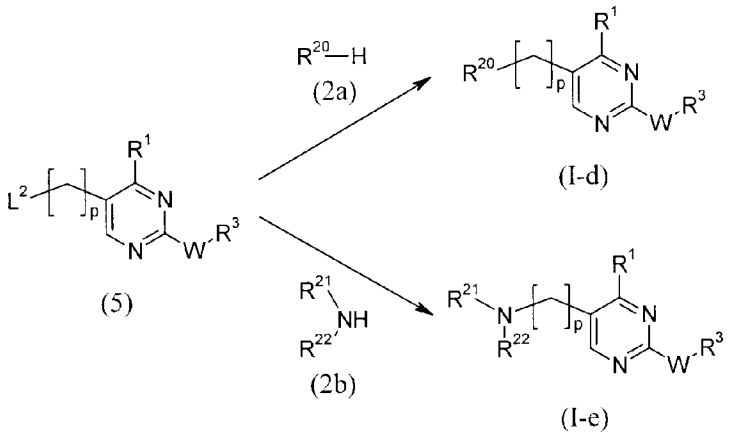
[0058] 式（Ｉ－ｃ）の化合物は、化合物（３）と化合物（４）との反応により得ることができる。脱離基の例にはハロゲン、メチルスルフィニル、又はメチルスルホニル基が含まれる。

[0059] この反応では、化合物（３）と化合物（４）とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～150℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。反応混合物をマイクロ波照射により加熱するのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0060] なお参考文献として、S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第２版、第１巻、Academic Press Inc.、１９９１年、あるいは日本化学会編、「第５版　実験化学講座（第１４巻）」、丸善、２００５年などを挙げることができる。

[0061] （第３製法）

[化13]

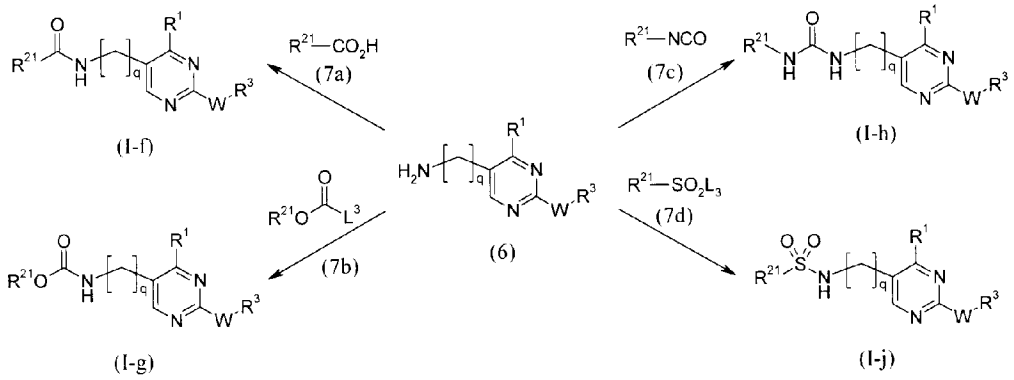


（式中、L^2は脱離基を、pは1～6を示す。以下同様。）

[0062] 式（Ｉ－ｄ）及び式（Ｉ－ｅ）の化合物は、化合物（５）と化合物（２）との反応により得ることができる。脱離基の例にはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、又はp-トルエンスルホニルオキシ基が含まれる。反応条件は第２製法と同様である。

[0063] （第４製法）

[化14]



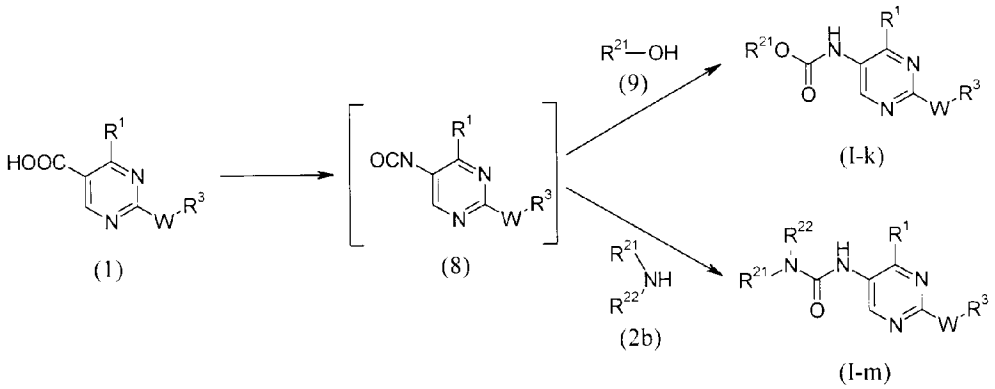
（式中、L^3は脱離基を、qは0～6を示す。以下同様。）

[0064] アミド化合物（Ｉ－ｆ）、カルバメート化合物（Ｉ－ｇ）、ウレア化合物（Ｉ－ｈ）、及びスルホンアミド化合物（Ｉ－ｊ）は、化合物（６）を原料として得ることができる。L^3の脱離基としてはハロゲン等が挙げられる。あるいは種々の酸無水物が使用できる。

[0065] アミド化合物（Ｉ－ｆ）は、化合物（６）とカルボン酸（７ａ）とを、第１製法と同様に縮合剤の存在下で反応させることにより得られる。また第１製法と同様に、カルボン酸（７ａ）を反応性誘導体へ変換した後に化合物（６）と反応させることによっても得られる。化合物（Ｉ－ｇ）～（Ｉ－ｊ）は、化合物（６）と、それぞれ対応する炭酸エステル誘導体（７ｂ）、イソシアネート（７ｃ）、及びスルホニルハライド（７ｄ）とを、上記カルボン酸の反応性誘導体に記載の条件と同様にして反応させることにより得られる。

[0066] （第５製法）

[化15]

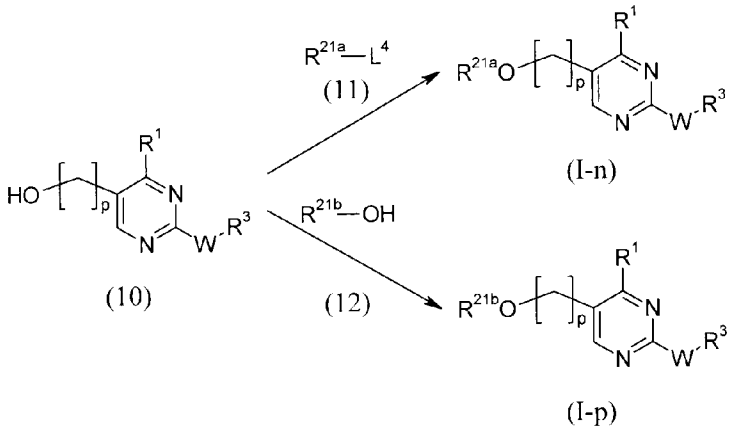


[0067] 式（Ｉ－ｋ）及び式（Ｉ－ｍ）の化合物は、カルボン酸（１）を対応するイソシアネート（８）へ変換した後に、アルコール若しくはフェノール（９）、又はアミン（２ｂ）と反応させることにより得ることができる。

イソシアネート（８）は、対応する酸アジド化合物のCurtius転位、あるいは一級アミド化合物のHoffmann転位等により得ることができ、単離することもできる。当該酸アジドは、カルボン酸（１）を活性化剤の存在下、アジ化ナトリウム等のアジ化物塩と反応させることにより、又はカルボン酸をジフェニルリン酸アジドと反応させることにより得ることができる。

[0068] （第６製法）

[化16]



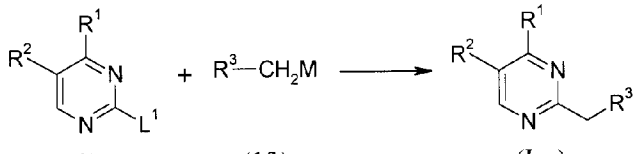
（式中、R^{21a}は置換されていてもよいアルキル若しくはシクロアルキル等、R^{21b}は置換されていてもよいアリール等、L^4は脱離基を示す。以下同様。）

[0069] 式（Ｉ－ｎ）の化合物は、化合物（１０）と化合物（１１）との反応により得ることができる。脱離基の例にはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、又はp-トルエンスルホニルオキシ基が含まれる。反応条件は第２製法と同様である。

[0070] 式（Ｉ－ｐ）の化合物は、化合物（１０）と化合物（１２）との光延反応によって得ることができる。

[0071] （第７製法）

[化17]



(3) (13) (I-q)

（式中、Mは亜鉛等の金属を示す。以下同様。）

[0072] 式（Ｉ－ｑ）の化合物は、化合物（３）と化合物（１３）との反応により得ることができる。脱離基の例にはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が含まれる。

[0073] この反応では、化合物（３）と（１３）とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、ニッケル触媒の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間撹拌することによって行われる。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。ニッケル触媒としては、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（ＩＩ）等が好ましい。

[0074] 式（Ｉ）の化合物における基R^1、R^2、及びR^3上の種々の置換基は、式（Ｉ）の化合物を原料として、後述の実施例記載の反応、当業者にとって自明であ

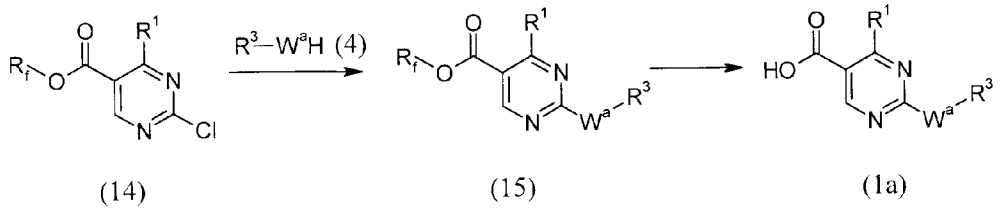
る反応、又はこれらの変法を用いることにより、他の官能基へと容易に変換することができる。例えば、O-アルキル化、N-アルキル化、還元、加水分解、アミド化等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせて行うことができる。

[0075] （原料化合物の製造）

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

[0076] （原料合成１）

[化18]

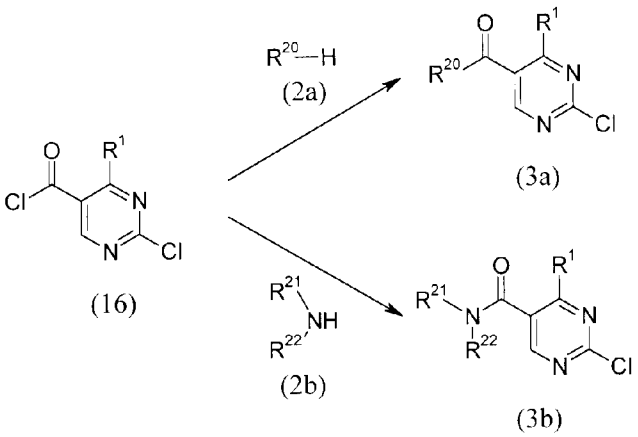


（式中、R_fは低級アルキル基を示す。）

[0077] 化合物（１５）は、化合物(１４)と化合物（４）との反応によって得ることができる。反応条件は上記第２製法と同様である。化合物（１ａ）は、化合物(１５)から通常の加水分解の方法によって得ることができる。

[0078] （原料合成２）

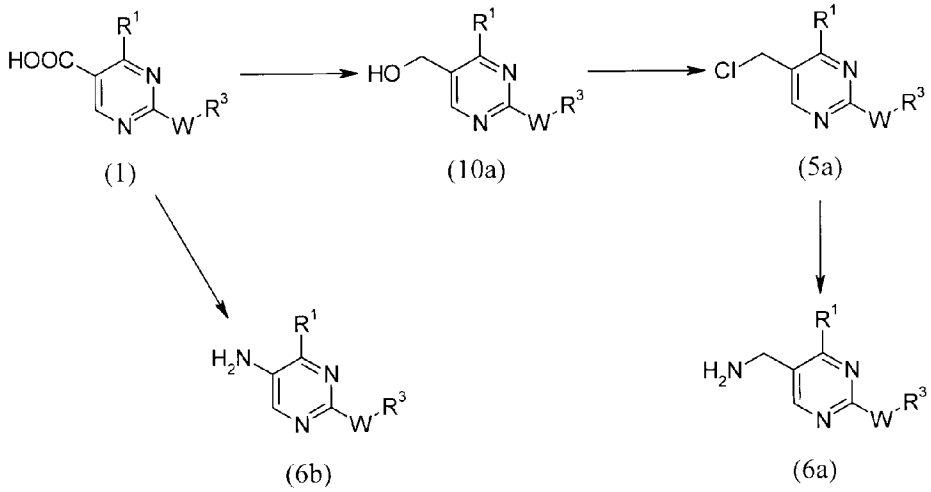
[化19]



[0079] 化合物（３ａ）及び（３ｂ）は、化合物(１６)と化合物（２）との反応によって得ることができる。反応条件は上記第１製法における、カルボン酸の反応性誘導体に記載の条件と同様である。反応温度は、好ましくは-78℃～-20℃である。

[0080] （原料合成３）

[化20]



化合物（１０ａ）は、化合物（１）の還元反応により得ることができる。例えば、化合物（１）をクロロギ酸イソブチルと反応させたのち、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することにより化合物（１０ａ）が得られる。

[0081] 化合物（５ａ）は、化合物（１０ａ）を塩化チオニル等のクロロ化剤と反応させることにより得ることができる。

[0082] 化合物（６ａ）は、化合物（５ａ）の官能基変換、例えば化合物（５ａ）をフタルイミドカリウムと反応させたのち、ヒドラジンを用いて分解することにより得ることができる。

[0083] 化合物（６ｂ）は、化合物（１）の転位反応により得ることができる。例えば、化合物（１）をジフェニルリン酸アジドと反応させ、tert-ブチルアルコールの存在下で加熱したのち、脱保護することにより化合物（６ｂ）が得られる。

[0084] 式（Ｉ）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式（Ｉ）の化合物の塩は、常

法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

[0085] 単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

[0086] 各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0087] 式（Ｉ）の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

試験例１：ヒトＣＢ２を介するサイクリックＡＭＰ（cAMP）生成阻害実験

本試験はヒトＣＢ２を発現させたＣＨＯ細胞を用いて行った（「モレキュラー・ファーマコロジー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ）」、１９９５年、第４８巻、ｐ．４４３－４５０）。

ヒトＣＢ２発現ＣＨＯ細胞（2.5x10^3/mL）浮遊液と、被験物質およびフォルスコリン（最終濃度 0.5μM）を添加したアッセイ培地を等量混合し、30分間室温でインキュベーションした後、0.6% Triton X-100溶液を添加して得た細胞溶解液中のcAMP濃度をcAMP kit（Cisbio international社製）を用いて測定した。アッセイ培地はインビトロジェン社のα-MEM培地に0.02% CHAPS、1mM イソブチルメチルキサンチン、0.5mg/mL ウシ血清アルブミンを補充したものから成る。フォルスコリン無添加の細胞浮遊液のcAMP濃度をcAMP上昇率0%、フォルスコリンを添加した細胞浮遊液のcAMP濃度をcAMP上昇率100%として、被験物質30nMにおける細胞内cAMP上昇阻害率を求めた。

[0088] その結果を表１に示す。表中Exは後記実施例化合物番号を、InhはcAMP上昇阻害率を示す。

[0089]

[表1]

Ex	Inh (%)
45	79
55	63
64	85
67	76
72	99
79	68
83	84
88	76
103	67
106	74
109	81
122	70
133	80
138	49
143	70
161	75
166	70

[0090] 試験例２：アジュバント関節炎誘導ラットの後肢荷重差の発現に対する抑制効果

実験には雌性ルイスラット（7-8週齢）を使用した。10mg/mLとなるように流動パラフィンで懸濁した結核死菌H37 Ra（DIFCO社製）50μLを右後肢足蹠に皮下投与した。翌日に被験物質を経口投与し、任意の時間後に左右後肢の荷重をIncapacitance Tester（Linton Instruments社製）で測定し、左右の荷重差を算出した。Vehicle投与群の荷重差を抑制率0%、Normal群の荷重差を抑制率100%として、被験物質の抑制率を算出した。

[0091] その結果を表２に示す。表中Exは後記実施例化合物番号を、Inhは荷重差抑制率を示し、@以下は、投与量を示す。

[0092]

[表2]

Ex	Inh (%)
64	52@0.1mpk
72	40@0.1mpk
103	41@0.3mpk
109	35@0.3mpk
122	45@0.1mpk
166	66@0.3mpk

[0093] 上記試験の結果、式（Ｉ）の化合物は優れたＣＢ２アゴニスト作用を有し、以下に示すＣＢ２に関係する疾患の予防及び／又は治療等に使用しうることが示された。

[0094] 炎症性疾患、例えば皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、うるしかぶれ・化粧品かぶれ等の皮膚炎、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎、気管支炎、肺炎、突発性間質性肺炎、逆流性食道炎、胃炎、アトピー性胃炎、膵炎、心筋炎、心膜炎、心内膜炎、肝炎、炎症性腸疾患、大腸炎、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸炎、限局性回腸炎、腎炎、糸球体腎炎、腎炎症候群、血管炎、アレルギー性肉芽腫血管炎、潰瘍性血管炎、脈管炎、リウマチ性脊椎炎、関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、痛風関節炎、若年性関節炎、反応性関節炎、未分化脊椎関節炎、網膜炎、ぶどう膜炎、ぶどう細膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角結膜炎、感染性結膜炎、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、多発性筋炎、歯肉炎、発熱、腱炎、滑液包炎、膀胱炎、強直性脊椎炎、脳炎、髄膜炎、悪性髄膜炎、細菌脳髄膜炎、サイトメガロウイルスによる髄膜炎、神経炎症、日焼け、火傷、リウマチ熱、外陰部膣前庭炎、口内炎、急性膣炎、亀頭炎、亀頭包皮炎、粘膜の慢性炎症、皮膚筋炎、橋本甲状腺炎、慢性炎症疾患（関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ性脊椎炎、痛風関節炎、若年性関節炎、多発性硬化症に伴う痛み）などの疾患。

[0095] 疼痛、例えば関節リウマチ痛、変形性関節症痛、慢性痛、炎症型慢性疼痛、急性痛、急性末梢疼痛、腰痛、慢性腰痛、背痛、頭痛、偏頭痛、歯痛、炎

症性疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、線維筋症、内臓痛、骨盤痛、神経痛、坐骨神経痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性疼痛、HIV関連痛、癌性疼痛、三叉神経痛、神経因性腰痛、線維筋骨格痛、心因性疼痛、月経痛、錯覚痛、痛覚過敏、痛覚鈍麻、歯痛、頚部痛、ウイルス感染に伴う痛み、インフルエンザウイルス感染に伴う痛み、機能性腹痛（非潰瘍性胃腸障害、非心臓性疼痛、過敏性腸症候群など）、心筋虚血に伴う痛み、多発性硬化症痛、外傷・毒によってもたらされる痛み、異痛症、脳卒中後の痛み、捻挫、筋挫傷などの疾患。

[0096] 癌及び腫瘍、例えば免疫系の癌、肺癌、大腸癌、悪性脳腫瘍、皮膚癌、子宮癌、乳癌、前立腺癌、白血病、良性皮膚腫瘍、癌性腫瘍および乳頭腫、小細胞肺癌、グリア芽腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、胚に起因する腫瘍、星状細胞腫、星状芽細胞腫、上衣細胞腫、乏突起膠腫、神経叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、神経外胚葉腫瘍、肉腫症、悪性黒色腫、シュワン細胞腫、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺上皮腫、神経芽腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、神経膠腫、腫瘍、松果体の腫瘍、悪性骨髄腫などの疾患。

[0097] 呼吸器疾患、例えば呼吸促迫症候群、急性呼吸促迫症候群、肺結核、咳嗽疾患、気管支喘息、気道過敏性亢進に基づく咳嗽（気管支炎、かぜ症候群、喘息、閉塞性肺疾患等）、風邪症候群、鎮咳、気道過敏症、結核病変、喘息（気道炎症性細胞浸潤、気道過敏性亢進、気管支収縮、粘液分泌亢進など）、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺線維症、特発性肺線維症、咳嗽、可逆性気道閉塞、成人性呼吸器疾患症候群、ハト愛好家病、農夫肺、気管支肺異形成、気道障害、気腫などの疾患。

[0098] 肝臓疾患、例えば肝繊維症、肝硬変、慢性肝硬変などの疾患。

[0099] 脳疾患、例えば脳損傷、脳梗塞、脳卒中、脳腫瘍治療剤、脳虚血、急性脳虚血、脳血管虚血などの疾患。

[0100] 眼の疾患、例えば高眼圧症、白内障、緑内障、網膜剥離、網膜症、網膜疾患、眼球障害、角膜潰瘍などの疾患。

[0101] 皮膚疾患、例えば掻痒症、強皮症、老人性乾皮症、皮膚硬化症などの疾患。

[0102] 循環器疾患、例えば狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、多発性硬化症、動脈硬化、アテローム硬化症、不整脈、高血圧症、虚血性心疾患、心臓発作、心臓虚血、心臓麻痺、末梢血管拡張、高血圧、低血圧、冠動脈ステント後の再狭窄、血栓症、血管病、脈管改造に伴う心暇血管症状などの疾患。

[0103] アレルギー性疾患、例えばアナフィラキシー、消化管アレルギー、アレルギー性胃腸症、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、花粉症、薬剤アレルギーなどの疾患。

[0104] 消化器疾患、例えば胃腸疾患、便秘、下痢、分泌性下痢、嘔吐（癌化学療法誘発嘔吐）、嘔気、特に化学療法に伴う嘔気、AIDS消耗症候群に伴う吐気、胃食道逆流性疾患、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、機能性胃腸障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎などの疾患。

[0105] 泌尿生殖器疾患、例えば月経困難症などの疾患。

[0106] 免疫性疾患、例えば免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、Ｔ細胞リンパ腫、乾癬、尋常性乾癬、関節リウマチ、骨粗鬆症、敗血症、敗血症ショック、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、AIDSなどの疾患。

[0107] 移植に伴う合併症、例えば臓器移植後の拒絶、移植片対宿主病などの疾患。

[0108] 神経性疾患、例えば神経変性疾患、抑鬱病、躁鬱病、悪心、眩暈、幻肢、神経障害、抹消神経障害、神経損傷、外傷性神経症、認知症、老年認知症、痴呆、老人性痴呆、アルツハイマー病、精神病、精神分裂、ピック病、ハンチントン舞踏病、舞踏病、パーキンソン病、クロイツフェルトヤコブ病、運動神経疾患、多発脳梗塞性認知症、無酸素症、ビタミン欠乏症、加齢に伴う記憶障害、統合失調症、うつ、不安、パニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷性ストレス障害、記憶障害、健忘症、食欲調節、食欲不振、拒食症、神経性過食症、機能性障害、概日リズム障害、睡眠障害

、睡眠異常、不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸、薬物依存症、胸焼け、嚥下障害、骨盤過敏症、神経変性（脳卒中、心停止、外傷性脳障害、脊髄障害に伴う）、運動障害、痙攣、筋痙攣、振せん、感覚異常、知覚過敏などの疾患。

[0109] その他ギランバレー症候群、ページェット病、慢性虚弱、嫌悪感、重症筋無力症、糖尿病、I型糖尿病、虚血状態、自然気胸、神経退縮症、蕁麻疹、シェーグレン症候群、脊髄損傷、外傷性軟骨損傷、癲癇、一過性脳虚血発作、日和見感染（HIVなど）、扁平苔癬、天疱瘡、表皮水疱症、過形成瘢痕、ケロイド、関節症、心虚血障害、梗塞形成、血清病、腎虚血、アフタ性潰瘍、クローン病、セリアック病、再生不良性貧血、ホジキン病、ネフローゼ症候群、内毒素性ショック、低血圧ショック、受胎能低減の為、トゥレット症候群、記憶を抑制する為、湿疹、サルコイドーシス、成人呼吸窮迫症候群、冠状動脈疾患、黒色腫、グレーブス病、グッドパスチャー症候群、穀粉症、形質細胞ラインに影響を及ぼす疾患、遅延型または即時型過敏症、寄生性・ウイルス性または細菌性感染症、脊椎損傷、目眩、肥満病、結合組織疾患、リンパ系造血系に影響を及ぼす疾患、筋萎縮性側索硬化症、合併筋肉痙攣、合併悪液質症候群、細菌性髄膜症などの疾患。

[0110] 式（Ｉ）の化合物又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

[0111] 投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0112] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、１種又は２種以上の有効成分を、少なくとも１種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有してい

てもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0113] 経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0114] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の溶剤、懸濁剤、又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0115] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0116] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるい

は、適当な駆出剤、例えばクロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン、又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0117] 通常経口投与の場合、１日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを１回であるいは２回～４回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、１日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、１日１回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを１日１回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0118] 式（Ｉ）の化合物は、前述の式（Ｉ）の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていても、前述の式（Ｉ）の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式（Ｉ）の化合物とを含む医薬組成物であってもよい。

（実施例）

[0119] 以下、実施例に基づき式（Ｉ）の化合物及びその原料化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式（Ｉ）の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみに限定されるものではなく、式（Ｉ）の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0120] また製造例、実施例、及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx： 製造例番号、Ex: 実施例番号、Syn： 同様の方法で製造した実施例番号、PSyn：同様の方法で製造した製造例番号、Str: 構造式、DAT： 物理化学的データ、EI+: 質量分析におけるm/z値(イオン化法EI、断りのない場合$(M)^+$

を表す)、ESI+: 質量分析におけるm/z値(イオン化法ESI、断りのない場合(M+H)$^+$)、ESI-: 質量分析におけるm/z値(イオン化法ESI、断りのない場合(M-H)$^-$)、NMR1: DMSO-d_6中の^{1}H NMRにおけるδ(ppm)、NMR2: $CDCl_3$中の^{1}H NMRにおけるδ(ppm)、s: 一重線(スペクトル)、d: 二重線(スペクトル)、t: 三重線(スペクトル)、q: 四重線(スペクトル)、br: 幅広線(スペクトル)(例:br-s)、RT: HPLCでの保持時間(分)、MeOH: メタノール、$[\alpha]_D^t$: ナトリウムD線で測定した、温度t℃における比旋光度。構造式中のHClは塩酸塩であることを示し、HClの前の数字はモル比を示す。例えば2HClは二塩酸塩であることを意味する。また、構造式中のChiralは光学活性体であることを示す。

[0121] 製造例1

メチル 4,4-ジメチル-3-オキソペンタノアート(10g)とN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(9.5mL)の混合物を75℃で2時間撹拌した。反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)、S-メチルイソチオ尿素 硫酸塩(2:1)(9.7g)、及び酢酸ナトリウム(11.4g)を加え、90℃で15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、メチル 4-tert-ブチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボキシラート(8.4g)を無色油状物として得た。

[0122] 製造例2

3-クロロ過安息香酸(20g)とジクロロメタン(120mL)の混合物に氷冷下、メチル 4-tert-ブチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボキシラート(8.4g)のジクロロメタン(100mL)溶液を滴下した。反応混合物を室温で5時間撹拌した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、メチル 4-tert-ブチル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシラート(4.2g)を白色固体として得た。

[0123] 製造例３

エチル 4-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシラート（500mg）と1,4-ジオキサン（10mL）の混合物に、exo-2-アミノノルボルナン（612mg）を室温で加え、混合物を同温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、エチル rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-イソプロピルピリミジン-5-カルボキシラート（470mg）を白色固体として得た。

[0124] 製造例４

エチル 4-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシラート（400mg）、(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン 塩酸塩（347mg)、及び1,4-ジオキサン（8mL）の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1mL）を室温で加えて、同温で16時間撹拌した。反応混合物に水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、エチル 2-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-イソプロピルピリミジン-5-カルボキシラート（417mg）を淡黄色固体として得た。

[0125] 製造例５

メチル 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（4.0g）、rac-(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン（3.7g）、及び1,4-ジオキサン（60mL）の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（4.3mL）を室温で加え、混合物を同温で19時間撹拌した。反応混合物に水、1M塩

酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、メチル rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（5.2g）を黄白色固体として得た。

[0126] 製造例６

メチル 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（0.30g）、2,4-ジクロロベンジルアミン（818μL）、及び1,4-ジオキサン（3mL）の混合物を室温で21時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（30mL）を加え、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、メチル 2-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（446mg）を無色固体として得た。

[0127] 製造例７

メチル rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（5.2g）、メタノール（25mL）、及びテトラヒドロフラン（25mL）の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液（33mL）を室温で加えた後、60℃で2時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸を加えて室温で30分間撹拌したのち、沈殿をろ取、水洗することにより、rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸（4.9g）を白色粉末として得た。

[0128] 製造例８

メチル 2-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（443mg）とエタノール（7mL）の混合物に水酸化カリウム（200mg）のエタノール（4mL）溶液を加え、混合物を加熱還流下で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水（70mL）を加えた後、濃塩酸にて液性を酸性（pH1）にした。生成物を酢酸エチル（200mL）で2回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することに

より、2-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸（411mg）を無色粉末として得た。

[0129] 製造例９

メチル 2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート（322mg）と6M塩酸（3mL）の混合物を加熱還流下で31.5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒から固化させた後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸 塩酸塩（297mg）を無色粉末として得た。

[0130] 製造例１０

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル クロリド(2.8g)とジクロロメタン(56mL)の混合物をドライアイスーアセトン浴で冷却し、モルホリン(990μL)とトリエチルアミン(1.9mL)を-50℃以下の温度を保ちつつ滴下した。反応混合物を-70℃で2.5時間撹拌したのち、酢酸エチル、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン（2.8g）を白色固体として得た。

[0131] 製造例１１

rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸(2.0g)、4-メチルモルホリン(1.1mL)と1,2-ジメトキシエタン(40mL)の混合物を-10℃に冷却し、クロロギ酸イソブチル(1.1mL)を加え、混合物を同温で1時間撹拌した。反応混合物中の不溶物をろ過し、1,2-ジメトキシエタンで洗浄した。ろ液を-60℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(377mg)の水(4.0mL)溶液を加え、そのまま1時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル = 10:90～20:80）で精製することにより、rac-{2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メタノール(1.05g）を無色油状物として得た。

[0132] 製造例１２

rac-{2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メタノール(1.05g）とジクロロメタン(21mL)の混合物に、氷冷下で塩化チオニル(0.8mL)を加えた後、氷冷下で30分間、室温で1時間撹拌した。反応混合物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、10分間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(1.06g)を淡黄色固体として得た。

[0133] 製造例１３

5-(クロロメチル)-N-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（544mg）、フタルイミドカリウム（626mg）、及びN,N-ジメチルホルムアミド（5.44mL）の混合物を室温で20時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、残渣に酢酸エチル（150mL）を加え、水（50mL）で3回、次いで飽和食塩水(30mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して粗製の2-({2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを淡黄色粉末として得た。

[0134] 製造例１４

製造例13で得た粗製の2-({2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンにメタノール（15mL）及びヒドラジン一水和物（0.125mL）を室温で加えた後、60℃で4.5時間撹拌した。生成した沈殿を濾去し、濾液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノー

ル）で精製して、5-(アミノメチル)-N-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（105mg）を淡黄色粉末として得た。

[0135] 製造例１５

tert-ブチル {2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}カルバマート（267mg）と1,4-ジオキサン（3mL）の混合物に4M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（3mL）を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）を加えた後、酢酸エチル（50mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（20mL）で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール）で精製して、N^2-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,5-ジアミン（180mg）を黄色固体として得た。

[0136] 製造例１６

rac-(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(1.12g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下60%水素化ナトリウム(400mg)を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。反応混合物をさらに外温60℃で30分間撹拌した後、氷冷し、メチル 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラート(481mg)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：ヘキサン-酢酸エチル = 100:0～97:3)で精製し、rac-(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラートとrac-(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル2-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラートの混合物（351mg）を無色油状物として得た。

[0137] 製造例１７

rac-(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラートとrac-(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル2-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシラートの混合物(110mg)のエタノール(3mL)溶液に室温で1M水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、混合物を同温で1時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸(1mL)を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム-メタノール = 98:2～90:10)にて精製し、rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸（109mg）を無色固体として得た。

[0138] 製造例１８

4-オン-エチレンケタール-1-アダマンタンカルボン酸（2g）とトルエン（30mL）の混合物にトリエチルアミン（1.35mL）とジフェニルホスホリルアジド（2.0mL）を室温で加え、同温で15分間撹拌した。反応混合物を90℃で20分間撹拌した後、ベンジルアルコール（1.8g）を加えて5時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、ベンジル 4-オン-エチレンケタール-1-アダマンタンカルバマート（2.3g）を無色油状物として得た。

[0139] 製造例１９

ベンジル 4-オン-エチレンケタール-1-アダマンタンカルバマート（2.0g）とメタノール(20mL)の混合物に、室温で10%パラジウム炭素（50%含水、350mg）を加えた後、水素雰囲気下で7時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール-10%アンモニア水）で精製することにより、4-オン-エチレンケタール-1-アダマンタンアミン（1.15g）を無色固体として得た。

[0140] 製造例２０

3,5-ジフルオロ-7-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボン酸（1.04g）とアセトン（10mL）の混合物にトリエチルアミン（1.25mL）とクロロギ酸エチル（860μL）を氷冷下で加え、同温で30分間撹拌した。反応混合物にアジ化ナトリウム（437mg）の水（5mL）溶液を氷冷下で加えて、同温で80分間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にトルエン（12mL）と1,4-ジオキサン（6mL）を加えて、85℃で15分間撹拌した後、ベンジルアルコール（581mg）、及びトリエチルアミン（750μL）を加えて95℃で4時間撹拌した。混合物を室温まで冷却したのち、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、ベンジル (3,5-ジフルオロ-7-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)カルバマート（1.15g）を白色粉末として得た。

[0141] 製造例２１

ベンジル [rac-(1S,2S,4R)-1,4-ジメチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]カルバマート（1.82g）とエタノール（40mL）の混合物に、室温で10%パラジウム炭素（50%含水、200mg）を加え、水素雰囲気下で4時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、エタノールで洗浄した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（50mL）と4M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（5mL）を加え、減圧濃縮した後、得られた淡黄色固体を酢酸エチルで洗浄して、[rac-(1S,2S,4R)-1,4-ジメチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン 塩酸塩（682mg）を無色粉末として得た。

[0142] 製造例１～２１の方法と同様にして、後記表に示す製造例２２～８０の化

合物を製造した。各製造例化合物の構造、製造法、及び物理化学データを表４～１６にそれぞれ示す。

[0143] 実施例１

rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸（150mg）とN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)の混合物に1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミン(69mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（81mg）、及び1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（115mg）を室温で順次加えた後、混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた無色油状物をエタノール - 水を用いて固化させることにより、rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルアミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド（173mg）を白色固体として得た。

[0144] 実施例２

2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸（120mg）とN,N-ジメチルホルムアミド(2.4mL)の混合物に4-(トリフルオロメチル)ピペリジン 塩酸塩(87mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（62mg）、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩（88mg）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.12mL）を室温で順次加えた後、混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた白色固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で一旦溶解し、再度固化することによって、N-アダマンタン-1-イル-4-(トリフル

オロメチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ピリミジン-2-アミン（81mg）を白色粉末として得た。

[0145] 実施例３

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン（100mg）、(1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン(207mg)、及び1,4-ジオキサン(2mL)の混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた無色油状物をヘキサン - 酢酸エチルから固化させることによって、5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-N-[(1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2-アミン(98mg) を白色固体として得た。

[0146] 実施例４

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン（150mg）、rac-(1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン 塩酸塩(300mg)、トリエチルアミン(354μL)、及び1,4-ジオキサン(1.5mL)の混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた無色オイルをヘキサン - 酢酸エチルから固化させることによって、rac-N-[(1R,2S,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(132mg) を白色固体として得た。

[0147] 実施例５

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド（130mg）、1-アミノ-3-エチルアダマンタン塩酸塩（245mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド（3mL）の混合物に炭酸カリ

ウム（209mg）を室温で加えて、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた残渣をエタノールから固化させることによって、5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-N-(3-エチルアダマンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（154mg）を白色固体として得た。

[0148] 実施例６

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド（100mg）、3-exo-ヒドロキシメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチル-2-exo-アミン 塩酸塩（129mg)、及び1,4-ジオキサン（3mL）の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.20mL）を室温で加えて、混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することによって、rac-[(1R,2S,3R,4S)-3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]メタノール（72mg）を白色固体として得た。

[0149] 実施例７

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン（150mg）、6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(136mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（14mg）、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル（19mg）、ナトリウム tert-ブトキシド（98mg）、及びトルエン(2mL)の混合物をマイクロ波照射により加熱して110℃で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキ

サン-酢酸エチル）で精製し、得られた残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から固化することによって、1-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(62mg）を黄色粉末として得た。

[0150] 実施例８

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン（200mg）、メチル 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキシラート(323mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（19mg）、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル（25mg）、炭酸セシウム（661mg）、及びトルエン(3mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することによって、メチル 1-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキシラート(170mg）を黄白色固体として得た。

[0151] 実施例９

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン（150mg）、アダマンタン-2-アミン 塩酸塩(476mg)、トリエチルアミン（0.50mL）、及びN-メチル-2-ピロリドン(3mL)の混合物をマイクロ波照射により加熱して150℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、N-アダマンタン-2-イル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル-2-アミン（200mg）を無色固体として得た。

[0152] 実施例１０

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-(クロロメチル)-4-

(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(200mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)の混合物にモルホリン(0.57mL)を加え、混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物から溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた無色オイルを1,4-ジオキサン(5mL)に溶解し、4M塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液(1mL)を加え、室温で1時間撹拌した。析出した固体をろ取し、1,4-ジオキサンで洗浄することにより、rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-(モルホリン-4-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン塩酸塩(187mg）を白色固体として得た。

[0153] 実施例１１

N-アダマンタン-1-イル-5-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(170mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物にモルホリン(0.21mL)、及び炭酸カリウム（136mg）を氷冷下で加え、混合物を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、N-アダマンタン-1-イル-5-(モルホリン-4-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(160mg）を白色固体として得た。

[0154] 実施例１２

5-(アミノメチル)-N-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（103mg）とジクロロメタン(2mL)の混合物にテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(53mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（69mg）、及び1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩（98mg）を室温で順次加えた後、混合物を室温で3日間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(50mL)を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水

で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール）で精製し、得られた生成物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から固化して、N-({2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド（41mg）を無色粉末として得た。

[0155] 実施例１３

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル酢酸（89mg）、N,N-ジメチルホルムアミド（1μL）、及びジクロロメタン（1mL）の混合物にオキサリル クロリド（54μL）を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、トルエン（1mL）を加え、再度減圧下濃縮し、粗製のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセチル クロリドを得た。

N^2-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,5-ジアミン（147mg）、ピリジン（62μL）、及びジクロロメタン(1mL)の混合物に、上記の粗製テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセチル クロリドのジクロロメタン（2mL）溶液を氷冷下で加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(50mL)を加え、有機層を10%クエン酸水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を加温した酢酸エチルで洗浄して、N-{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド（176mg）を無色粉末として得た。

[0156] 実施例１４

N^2-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,5-ジアミン（150mg）、ピリジン（84μL)、及びジクロロメタン（3mL）の混合物に、ベンゾイル クロリド（72μL）を氷冷下で加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた残渣をヘキサンと酢酸エチルの混

合溶媒から固化することによって、N-{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}ベンズアミド（166mg）を白色粉末として得た。

[0157] 実施例１５

N^2-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,5-ジアミン（150mg）、ピリジン（84μL)、及びジクロロメタン（3mL）の混合物に、ベンゼンスルホニル クロリド（129mg）を氷冷下で加えて、室温で6時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から固化することによって、N-{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}ベンゼンスルホンアミド（174mg）を白色粉末として得た。

[0158] 実施例１６

2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸（307mg）、トリエチルアミン（162μL）、及びtert-ブチルアルコール（9mL）の混合物にジフェニルホスホリルアジド（250μL）を加え、90℃で7時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50mL）を加え、酢酸エチル（50mL）で抽出した後、抽出液を飽和食塩水（30mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製して、tert-ブチル {2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}カルバマート（270mg）を淡黄色粉末として得た。

[0159] 実施例１７

2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸(300mg)、トリエチルアミン(197μL)、トルエン(6mL)の混合物にジ

フェニルリン酸アジド(265μL)を滴下し、室温で30分間撹拌した。更に90℃で10分間撹拌し、そこにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタノール(131mg)のトルエン溶液を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた淡黄色固体を酢酸エチル - ヘキサンで洗浄することにより、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル {2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}カルボキサミド(178mg)を白色固体として得た。

[0160] 実施例１８

2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸(300mg)、トリエチルアミン(197μL)、トルエン(6mL)の混合物にジフェニルリン酸アジド(265μL)を滴下し、室温で30分間撹拌した。更に90℃で10分間撹拌し、そこにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(115mg)のトルエン溶液を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、析出した固体をろ過、トルエンで洗浄した。得られた白色固体をエタノールで洗浄することにより、1-{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ウレア(138mg)を白色固体として得た。

[0161] 実施例１９

{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メタノール(200mg)、フェノール(70μL)，トリフェニルホスフィン(190mg)、及びジクロロメタン(4mL)の混合物にジエチル アゾジカルボキシラート(330μL)を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた淡黄色固体をエタノール - 水で洗浄することにより、N-(3-クロロフェニル)-5-(フェノキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(55mg)を白色固体として得た。

[0162] 実施例２０

60%水素化ナトリウム(26mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物に{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}メタノール(200mg)を加え、室温で30分間撹拌した。その後、ブロモメチルシクロヘキサン(139μL)を加え、室温で2時間撹拌した。60%水素化ナトリウム(26mg)とブロモメチルシクロヘキサン(139μL)を再び加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、N-(3-クロロフェニル)-5-[(シクロヘキシルメトキシ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（100mg）を白色固体として得た。

[0163] 実施例２１

rac-2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸(55mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(70mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(49mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物にチオモルホリン 1,1-ジオキシド(49mg)を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム-メタノール = 100:0～95:5)にて精製した。得られた残渣にエタノール(3mL)を加え、加熱して溶解した後、室温で1時間撹拌した。析出した無色固体をろ取し、少量のエタノールで洗浄後乾燥して、rac-4-({2-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}カルボニル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド（45mg）を得た。

[0164] 実施例２２

キヌクリジン-3-オール(127mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、60%水素化ナトリウム(60mg)を加え、混合物を室温で20分間撹拌した。反応混合物に4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオモルホリン 1,1-ジオキシド(344mg)を加え、室温で1時間撹拌した後、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に水及び飽和食塩水を加え撹拌した後、クロロホルム:2-プロパノール=3:1の混合溶媒で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水 = 10:1:0.1)で精製し、無色油状物 (207mg) を得た。この油状物をエタノール(5mL)に溶解した後、フマル酸(58mg)を加え、外温80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで撹拌しながら冷却し、さらに室温で1時間撹拌した後、得られた無色固体をろ取して、エタノールで洗浄、乾燥し、3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}オキシ)キヌクリジン フマル酸塩 (138mg) を得た。

[0165] 実施例２３

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン (170mg) 、2,4-ジクロロフェノール(112mg)、炭酸セシウム(225mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を室温で15時間、次いで100℃で10時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (30mL) を加え、飽和食塩水 (20mL) 、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20mL) で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液:クロロホルム-酢酸エチル) で精製して、4-{[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン(36mg) を褐色油状物として得た。

[0166] 実施例２４

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}モルホリン (167mg) 、3-クロロベンゼンチオール(98mg)、炭酸セシウム(221mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を室温で15時間、次いで70

℃で10時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（30mL）を加え、飽和食塩水（20mL）、飽和塩化アンモニウム水溶液（20mL）で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-酢酸エチル）で精製して、4-({2-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル}カルボニル)モルホリン(183mg）を無色固体として得た。

[0167] 実施例２５

メチル 1-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキシラート（100mg）とメタノール（2mL）の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液（670μL）を室温で加えた後、60℃で3時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸、水を加え、室温で30分撹拌した後に、生成した沈殿をろ過、水洗することにより、1-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸（95mg）を白色粉末として得た。

[0168] 実施例２６

3-{[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}アダマンタン-1-オール（150mg）とジクロロメタン（3mL）の混合物にジエチルアミノ硫黄 トリフルオリド（70μL）を氷冷下で加えた後、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、N-(3-フルオロアダマンタン-1-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（115mg）を白色固体として得た。

[0169] 実施例２７

(3-exo)-8-ベンジル-N-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオ

ロメチル)ピリミジン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン（340mg）とエタノール(5mL)、水（0.5mL）の混合物に、室温でギ酸アンモニウム（135mg）、10%パラジウム炭素（50%含水、100mg）を加えた後、2時間加熱還流した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール-10%アンモニア水）で精製することにより、(3-exo)-N-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン（270mg）を無色固体として得た。

[0170] 実施例２８

(3-exo)-N-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン（120mg）とジクロロメタン（3mL）の混合物に、氷冷下でトリエチルアミン（87μL）、アセチル クロリド（24μL）を加えた後、同温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール）で精製することにより、(3-exo)-8-アセチル-N-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン（90mg）を白色固体として得た。

[0171] 実施例２９

5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-N-5'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン]-5'-イル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（200mg）とテトラヒドロフラン（3mL）の混合物に1M塩酸（3mL）を室温で加え、60℃で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、5-{[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}アダマンタン-2-オン（100mg）を白色固体として得た。

[0172] 実施例３０

5-{[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}アダマンタン-2-オン（50mg）とジクロロメタン（2mL）の混合物にジエチルアミノ硫黄 トリフルオリド（0.12mL）を室温で加えた後、同温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製することにより、N-(4,4-ジフルオロアダマンタン-1-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン（40mg）を白色固体として得た。

[0173] 実施例３１

エチル 1-{[2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボキシラート（220mg）とメタノール（3mL）、及びテトラヒドロフラン（3mL）の混合物に、1M水酸化ナトリウム水溶液（1.37mL）を室温で加えた後、60℃で2時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸、水を加え、室温で30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加えて30分撹拌した後に、沈殿をろ取し、水洗することにより、1-{[2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸（190mg）を白色粉末として得た。

[0174] 実施例３２

1-{[2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸（100mg）とN,N-ジメチルホル

ムアミド（2mL）の混合物にヘキサフルオロリン酸 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(HBTU)（84mg）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（77μL）を室温で加えた後、同温で1.5時間撹拌した。反応混合物に28%アンモニア水（2mL）を室温で加えた後、同温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール）で精製し、得られた粗生成物をエタノールと水の混合溶媒から固化して、1-{[2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボキサミド（68mg）を白色粉末として得た。

[0175] 実施例３３

メチル 3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-カルボキシラート（500mg）とメタノール（2mL）、及びテトラヒドロフラン（2mL）の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液（1.9mL）を室温で加えた後、60℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水、1M塩酸を加え、室温で30分撹拌した。得られた沈殿をろ過、水洗することにより、3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-カルボン酸（446mg）を白色粉末として得た。

[0176] 実施例３４

3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-カルボン酸（120mg）とN,N-ジメチルホルムアミド（3mL）の混合物に1,1'-カルボニルジイミダゾール（97mg）を室温で加えた後、同温で30分間撹拌した。反応混合物に28%アンモニア水（3mL）を室温で加えた後、同温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加えて、室温で30分撹拌した後に、生成した沈殿をろ過、水洗するこ

とにより、3-({5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-カルボキサミド（100mg）を白色粉末として得た。

[0177] 実施例３５

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオモルホリン 1,1-ジオキシド(500mg)、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル(II)(190mg)、テトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、0.5M クロロ(3-クロロベンジル)亜鉛 テトラヒドロフラン溶液 (3.2mL)を加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた淡黄色固体に1,4-ジオキサン(10mL)、1-メチルピペラジン(0.16mL)を加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。得られた白色固体をエタノールで洗浄することにより、4-{[2-(3-クロロベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオモルホリン 1,1-ジオキシド(212mg)を白色固体で得た。

[0178] 実施例１～３５の方法と同様にして、後記表に示す実施例３６から１７０の化合物を製造した。各実施例化合物の構造を表１７～２８に、製造法及び物理化学的データを表２９～４９に示す。なお実施例化合物３、７９、８０、８３、８４、９５、９６、１０４、１０５、１０６、１１２、１１３、１３０、１３１、１３２、１３３、１３８、１４０、及び１４１は光学活性体である。

[0179] 実施例Ｃ００１

4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオモルホリン 1,1-ジオキシド(2062mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン

(3.5mL)の1,4-ジオキサン(200mL)溶液を調製した。シクロプロピルアミン(60μL)に、上記で調製した溶液(1mL)を加え、80℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、PS-Trisamine(バイオタージ社)(50mg)、及びPS-NCO(バイオタージ社)(50mg)を加え、室温にて終夜撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をHPLC（溶出液：0.1%ギ酸水溶液-メタノール）にて分取精製し、濃縮することでN-シクロプロピル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(11mg)を得た。

ここでRTを求めるために行ったHPLCの条件を以下に示す。

カラム：ACQUITY UPLC HSS T3 C18 (Waters) （粒径：1.8μm、内径：2.1mm、長さ：50mm)

移動相：A液 0.1%ギ酸水溶液、B液 メタノール

流速：0.7mL/min；検出波長：254nm；カラム温度：40℃；注入量：1μL

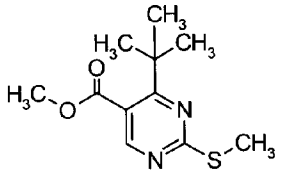
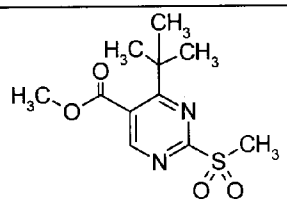
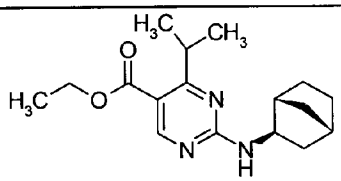
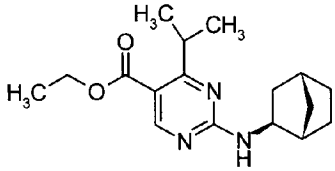
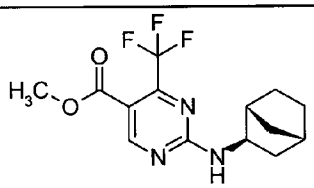
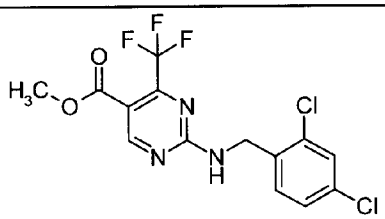
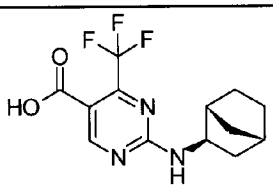
[0180] [表3]

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

[0181] 実施例Ｃ００１の方法と同様にして、後記表に示す実施例Ｃ００２～Ｃ３３４の化合物を製造した。各実施例化合物の構造を表５０～６４に、物理化学的データを表６５～６８に示す。

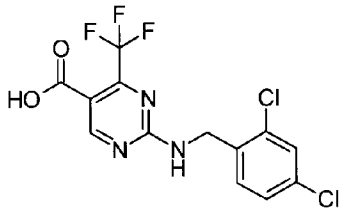
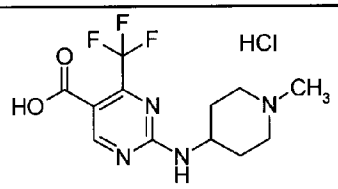
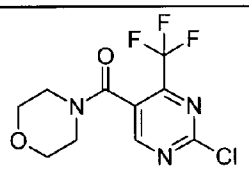
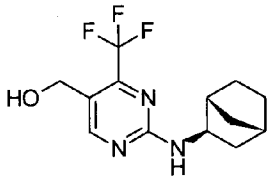
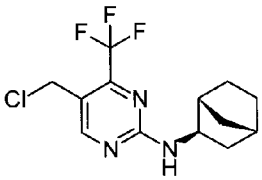
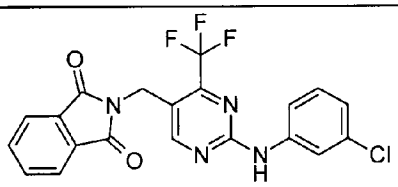
[0182]

[表4]

PEx	PSyn	Str	DAT
1	1		NMR2: 1.18 (3H, s), 1.22 (9H, s), 3.69 (3H, s), 7.36 (1H, s)
2	2		ESI+: 295 [M+Na]
3	3		ESI+: 326 [M+Na]
4	4		ESI+: 326 [M+Na]
5	5		ESI+: 338 [M+Na]
6	6		ESI+: 380
7	7		ESI+: 324 [M+Na]

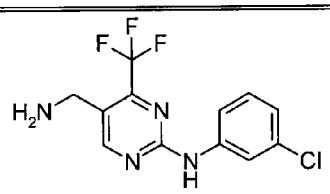
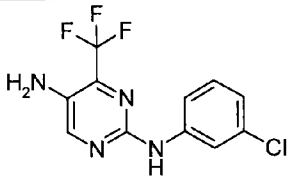
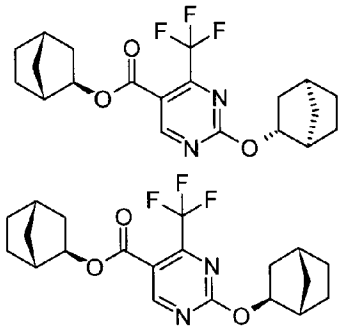
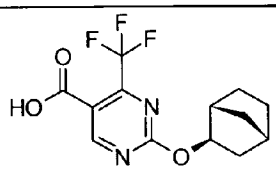
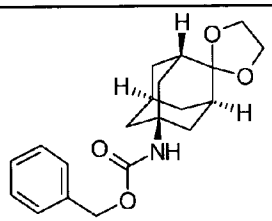
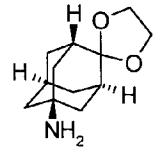
[0183]

[表5]

PEx	PSyn	Str	DAT
8	8		ESI-: 364
9	9		ESI-: 303
10	10		ESI+: 318 [M+Na]
11	11		ESI-: 286
12	12		NMR1: 1.04-1.21 (3H, m), 1.38-1.56 (4H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 2.14-2.18 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 3.58-3.72 (1H, m), 4.75 (2H, s), 8.02-8.12 (1H, m), 8.60-8.70 (1H, m)
13	13		ESI+: 455 [M+Na]

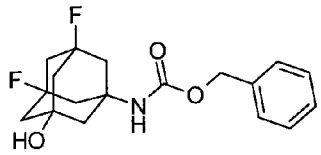
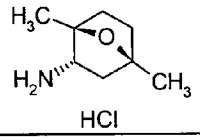
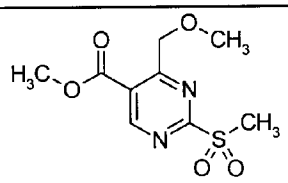
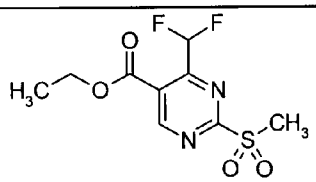
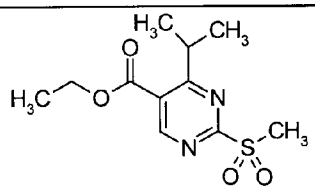
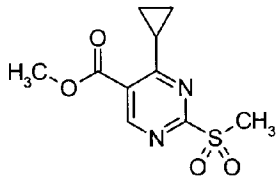
[0184]

[表6]

PEx	PSyn	Str	DAT
14	14		ESI+: 303
15	15		ESI-: 287
16	16		NMR1: 1.08-1.24 (6H, m), 1.38-1.60 (8H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 2.35-2.39 (1H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.17 (1H, s)
17	17		ESI+: 325 [M+Na]
18	18		ESI+: 366 [M+Na]
19	19		ESI+: 210

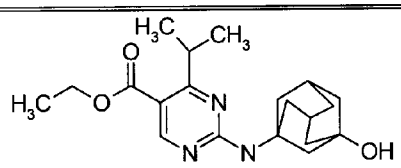
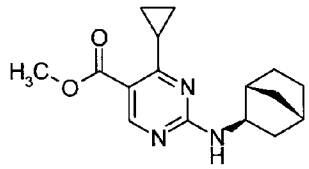
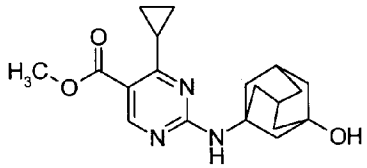
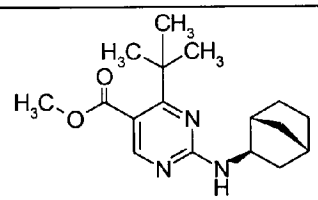
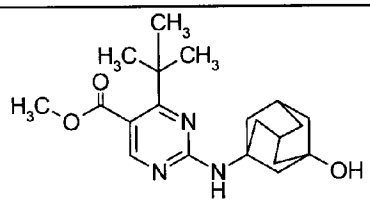
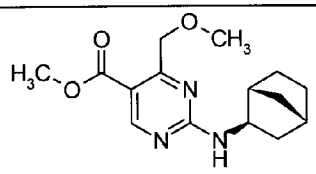
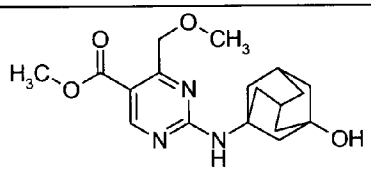
[0185]

[表7]

PEx	PSyn	Str	DAT
20	20		ESI+: 360 [M+Na]
21	21		ESI+: 142
22	1		NMR2: 1.34 (3H, t, J = 7 Hz), 2.62 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7 Hz), 7.42 (1H, t, J = 53.4 Hz), 9.15 (1H, s)
23	2		ESI+: 283 [M+Na]
24	2		NMR2: 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.45 (3H, s), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.38 (1H, t, J = 53.4 Hz), 9.51 (1H, s)
25	2		ESI+: 295 [M+Na]
26	2		ESI+: 279 [M+Na]

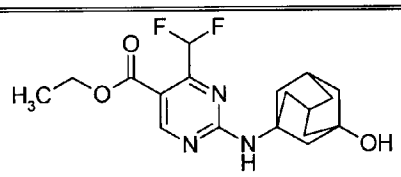
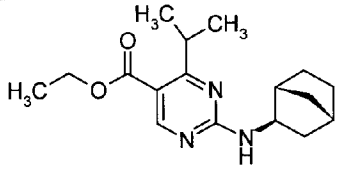
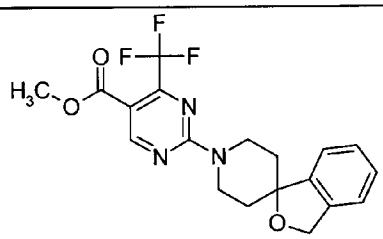
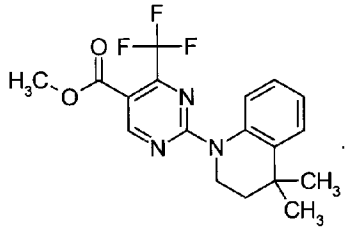
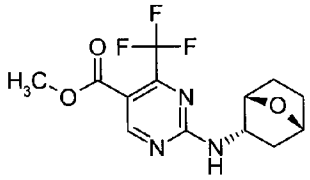
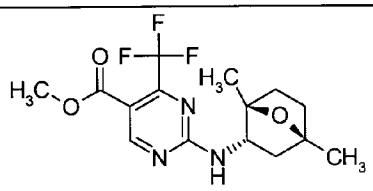
[0186]

[表8]

PEx	PSyn	Str	DAT
27	3		ESI+: 360 [M+H], 382 [M+Na]
28	3		ESI+: 310 [M+Na]
29	3		ESI+: 366 [M+Na]
30	3		ESI-: 302
31	3		ESI+: 360
32	3		ESI+: 314 [M+Na]
33	3		ESI+: 370 [M+Na]

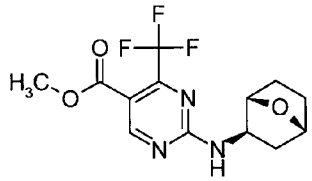
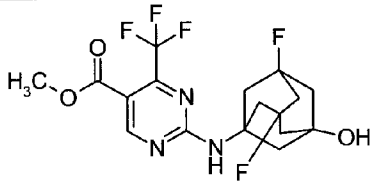
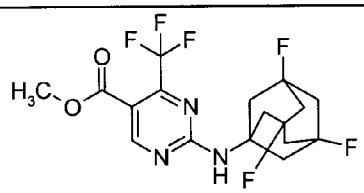
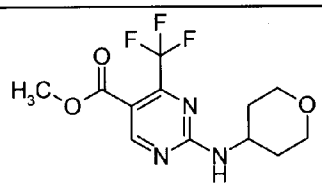
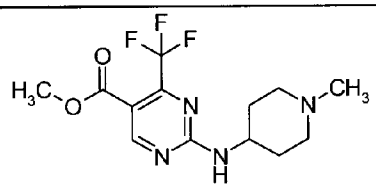
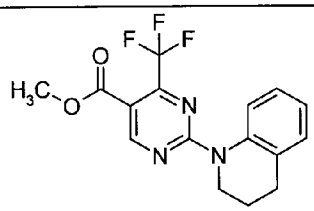
[0187]

[表9]

PEx	PSyn	Str	DAT
34	3		ESI+: 390 [M+Na]
35	4		ESI+: 326 [M+Na]
36	5		ESI+: 416 [M+Na]
37	5		ESI+: 388 [M+Na]
38	5		ESI+: 340 [M+Na]
39	5		ESI+: 368 [M+Na]

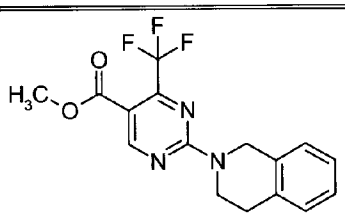
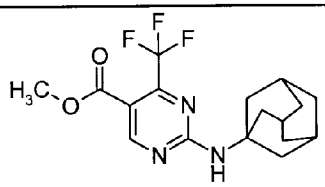
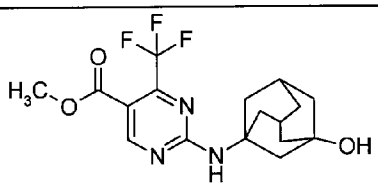
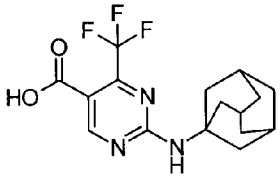
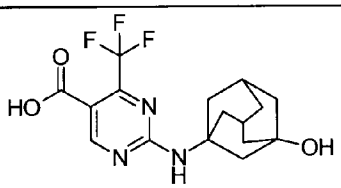
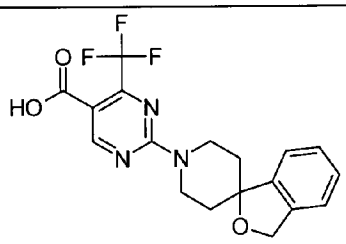
[0188]

[表10]

PEx	PSyn	Str	DAT
40	5		ESI+: 340 [M+Na]
41	5		ESI-: 406
42	5		ESI+: 432 [M+Na]
43	6		ESI+: 328 [M+Na]
44	6		ESI+: 319
45	6		ESI+: 360 [M+Na]

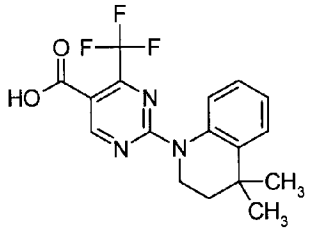
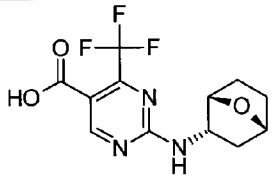
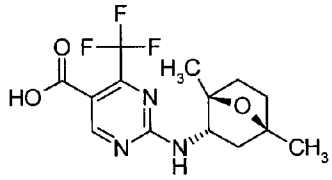
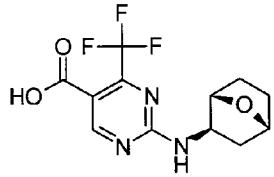
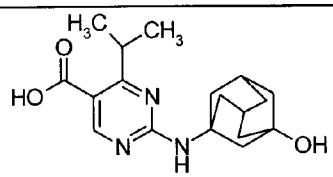
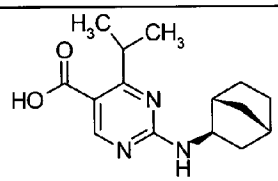
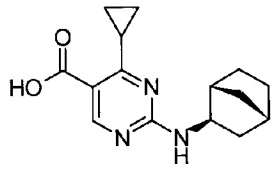
[0189]

[表11]

PEx	PSyn	Str	DAT
46	6		ESI+: 360 [M+Na]
47	6		ESI+: 378 [M+Na]
48	6		ESI+: 394 [M+Na]
49	7		ESI+: 342
50	7		ESI+: 380 [M+Na]
51	7		ESI-: 378

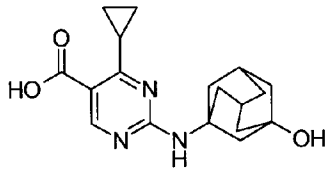
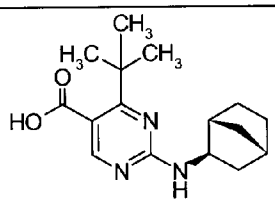
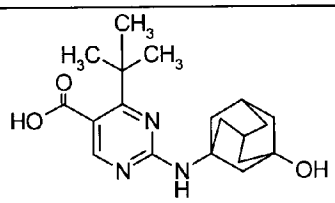
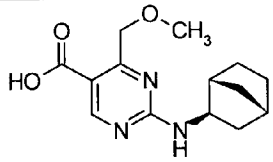
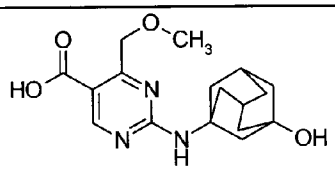
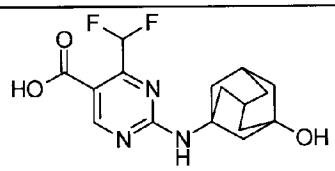
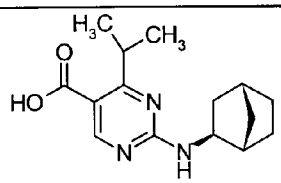
[0190]

[表12]

PEx	PSyn	Str	DAT
52	7		ESI-: 350
53	7		ESI-: 302
54	7		ESI-: 330
55	7		ESI-: 302
56	7		ESI+: 332
57	7		ESI+: 276
58	7		ESI+: 274

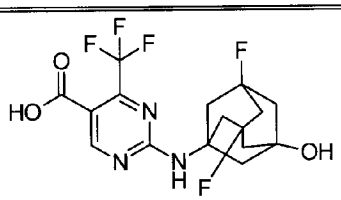
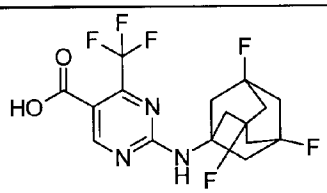
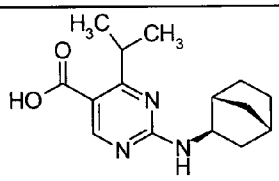
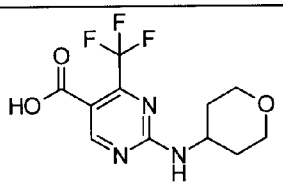
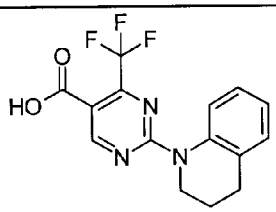
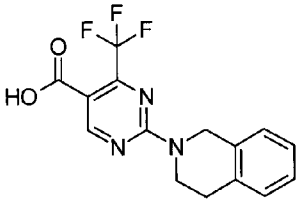
[0191]

[表13]

PEx	PSyn	Str	DAT
59	7		ESI+: 330
60	7		ESI-: 288
61	7		ESI+: 346
62	7		ESI+: 300 [M+Na]
63	7		ESI-: 332
64	7		ESI-: 338
65	7		ESI+: 276

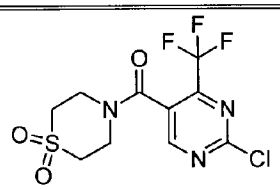
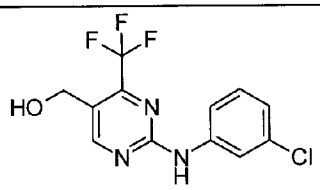
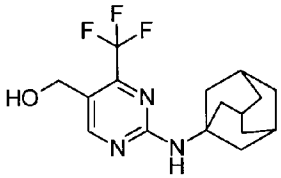
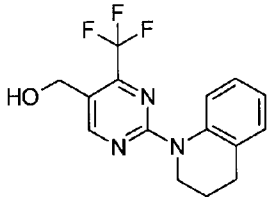
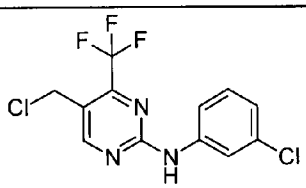
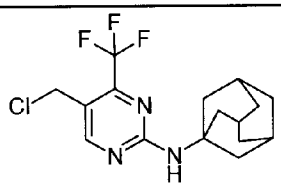
[0192]

[表14]

PEx	PSyn	Str	DAT
66	7		ESI+: 416 [M+Na]
67	7		ESI+: 418 [M+Na]
68	7		ESI+: 276
69	8		ESI-: 290
70	8		ESI-: 322
71	8		ESI-: 322

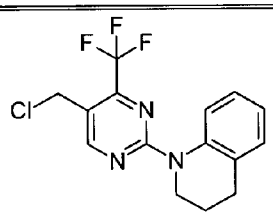
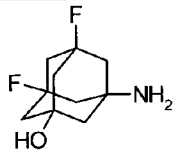
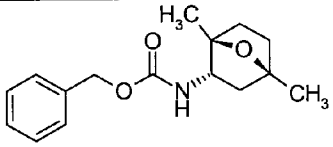
[0193]

[表15]

PEx	PSyn	Str	DAT
72	10		ESI+: 366 [M+Na]
73	11		ESI-: 302
74	11		ESI-: 326
75	11		ESI+: 310
76	12		ESI-: 320, 322
77	12		NMR1: 1.62-1.66 (6H, m), 2.03-2.08 (9H, m), 4.74 (2H, s), 7.69 (1H, s), 8.62 (1H, s)

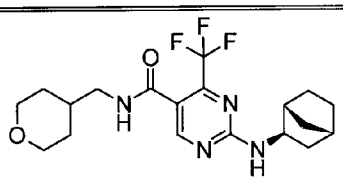
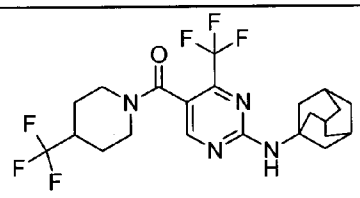
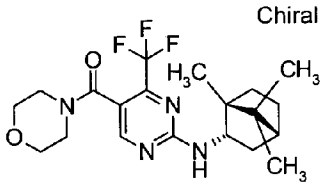
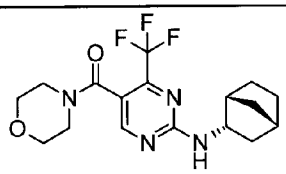
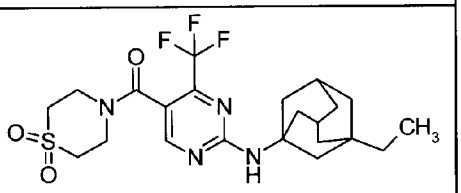
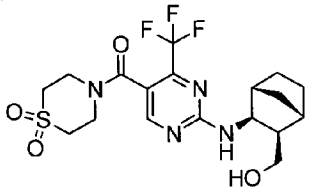
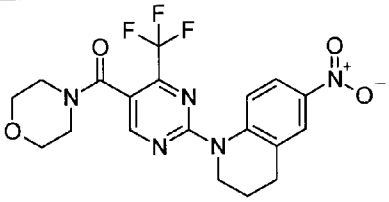
[0194]

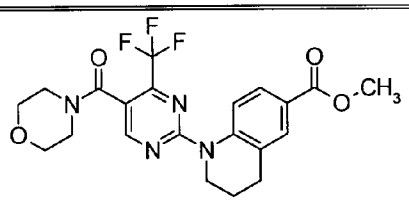
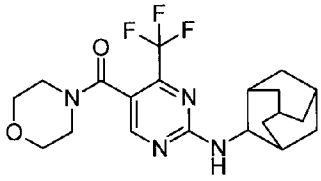
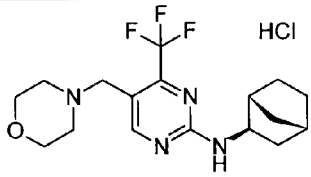
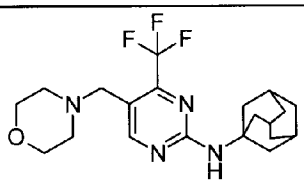
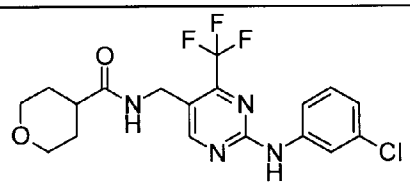
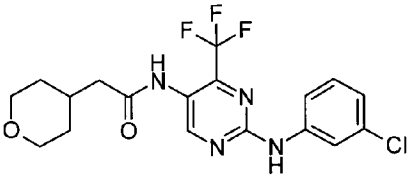
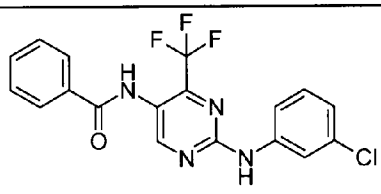
[表16]

PEx	PSyn	Str	DAT
78	12		NMR1: 1.91-1.99 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.99 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.81-4.85 (2H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 8.84 (1H, s)
79	19		ESI+: 204
80	20		ESI+: 298 [M+Na]

[0195]

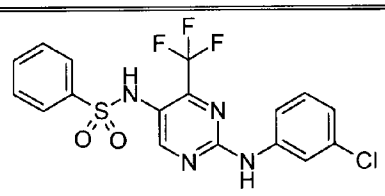
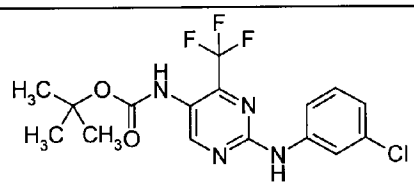
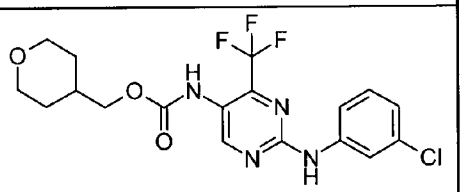
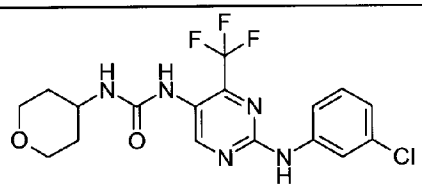
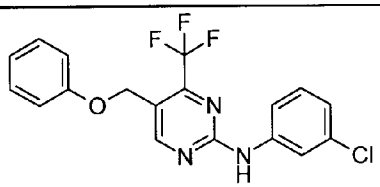
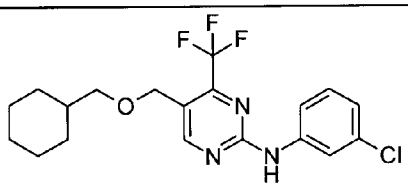
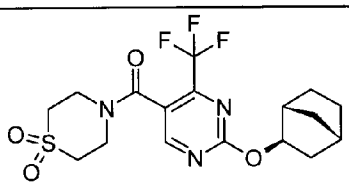
[表17]

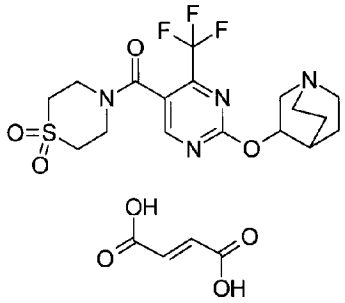
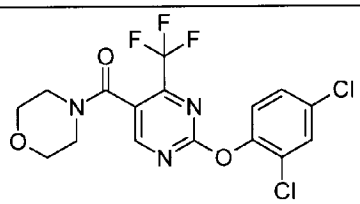
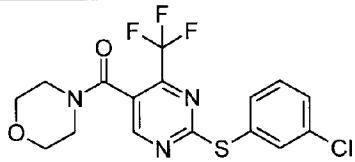
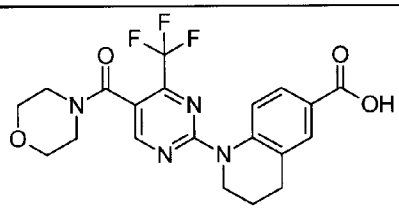
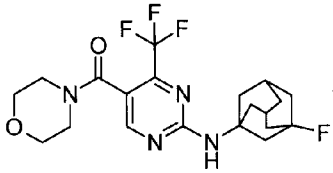
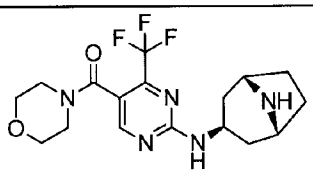
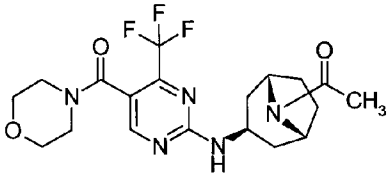
Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

Ex	Str
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0196]

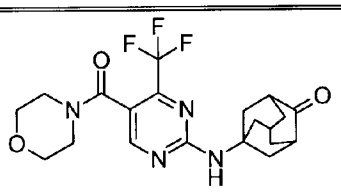
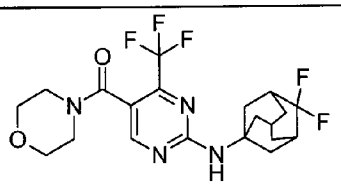
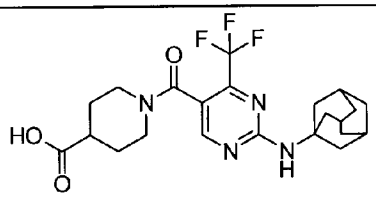
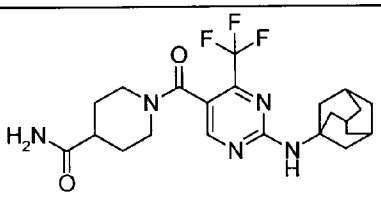
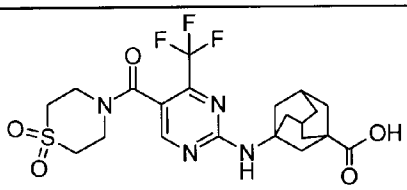
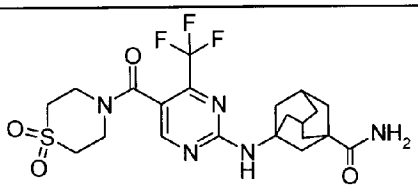
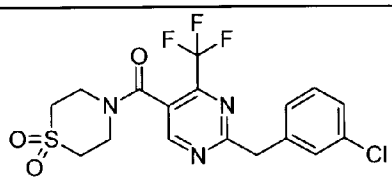
[表18]

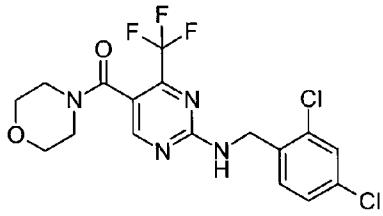
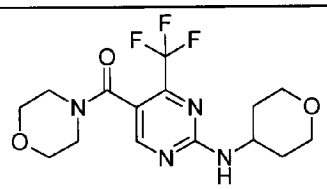
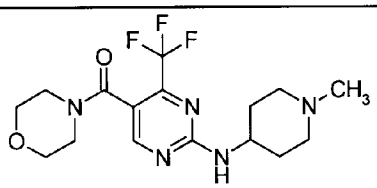
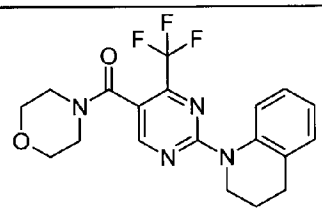
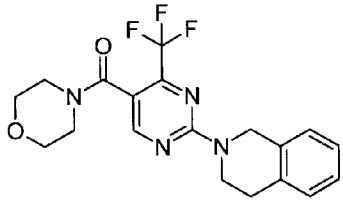
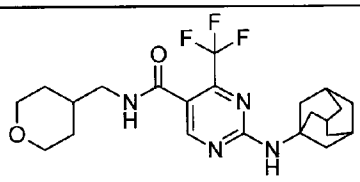
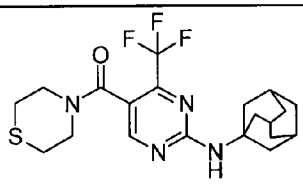
Ex	Str
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

Ex	Str
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

[0197]

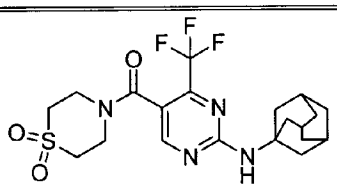
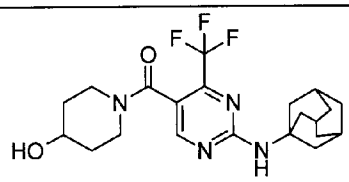
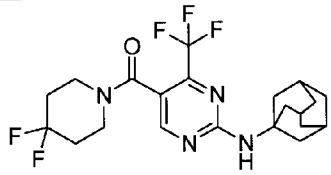
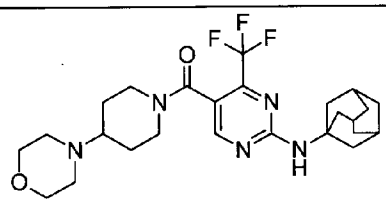
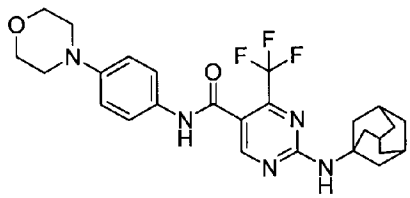
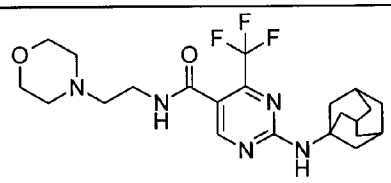
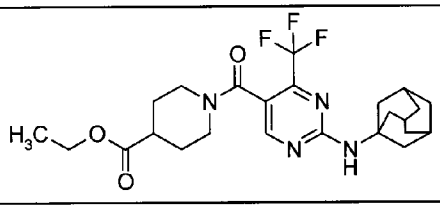
[表19]

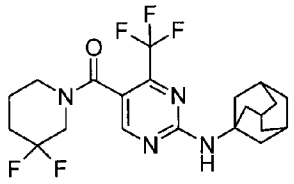
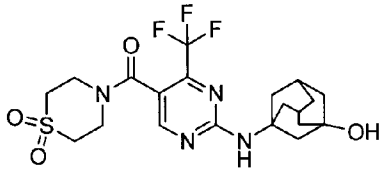
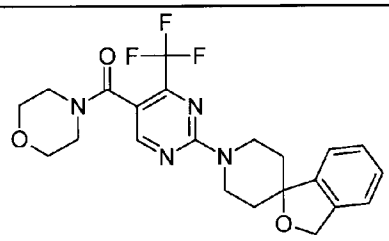
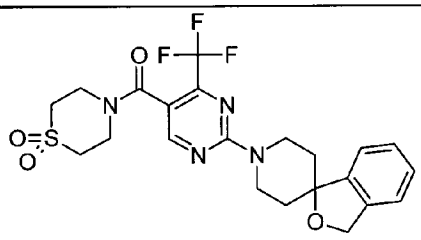
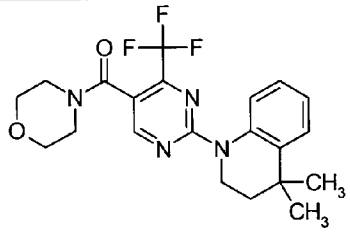
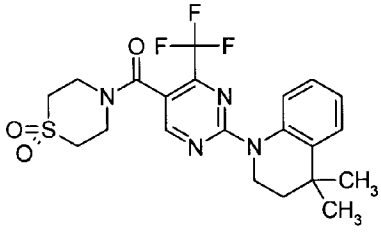
Ex	Str
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

Ex	Str
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

[0198]

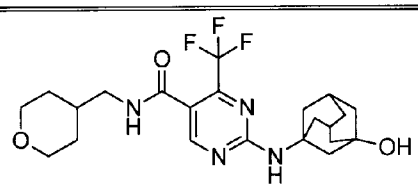
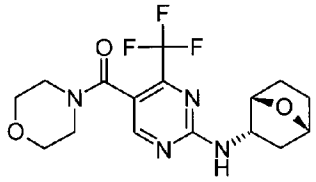
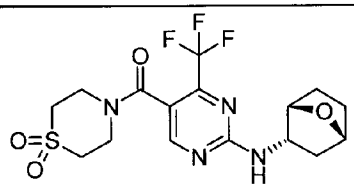
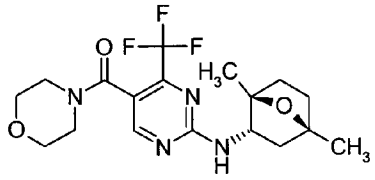
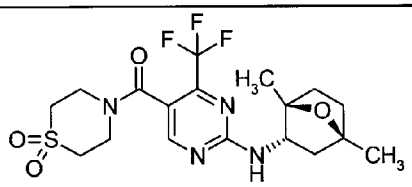
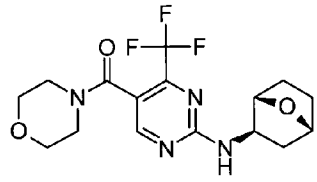
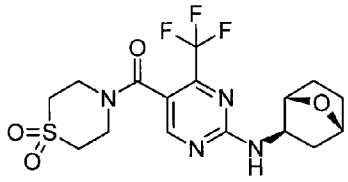
[表20]

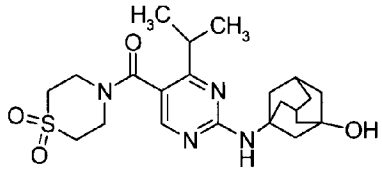
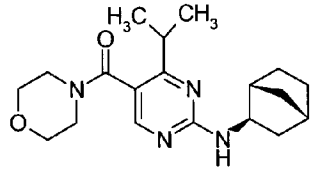
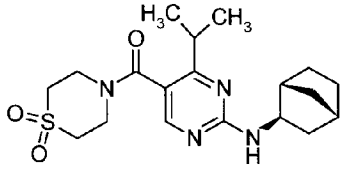
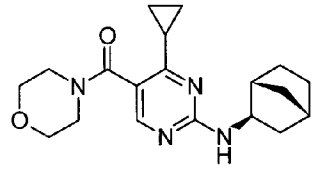
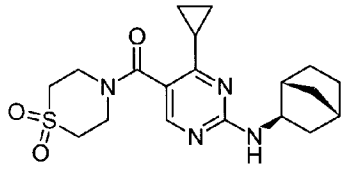
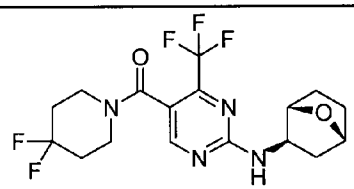
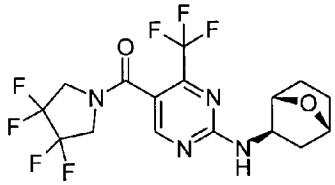
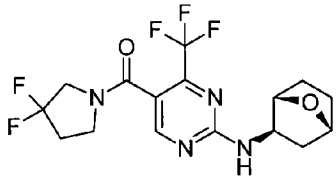
Ex	Str
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

Ex	Str
50	
51	
52	
53	
54	
55	

[0199]

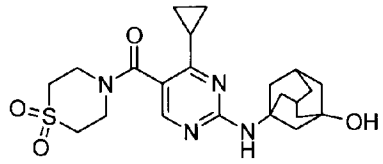
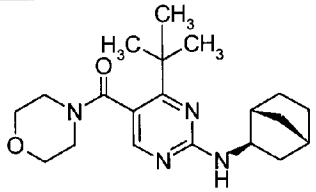
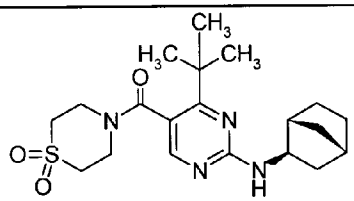
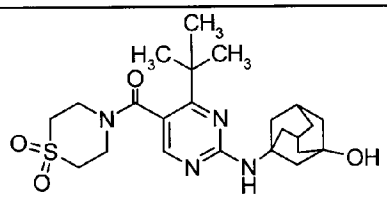
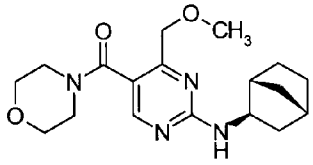
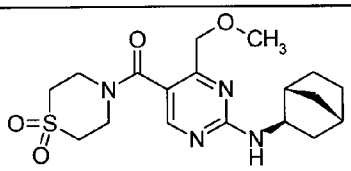
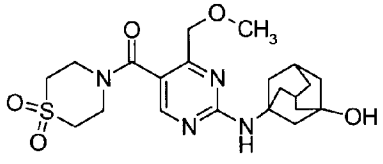
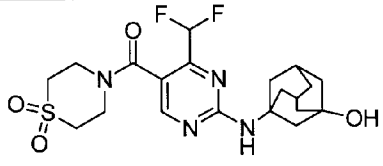
[表21]

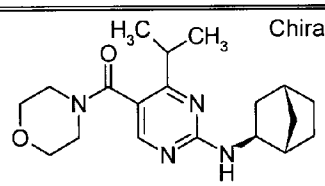
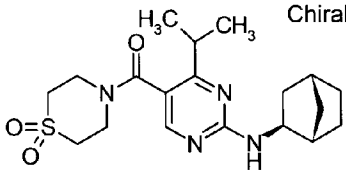
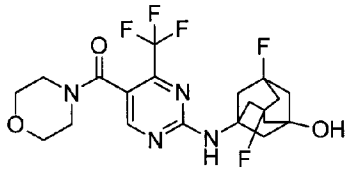
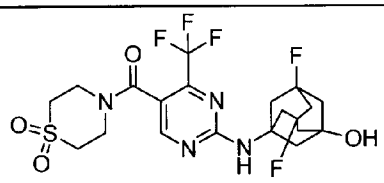
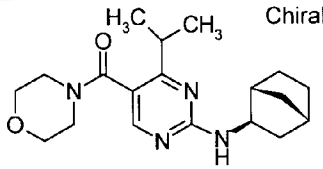
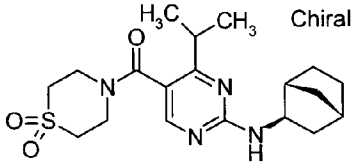
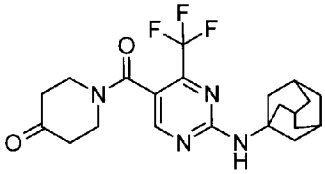
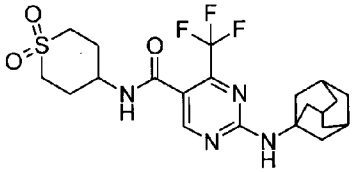
Ex	Str
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

Ex	Str
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

[0200]

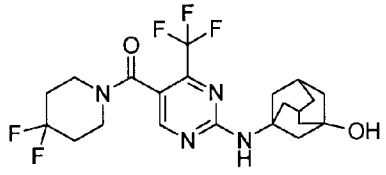
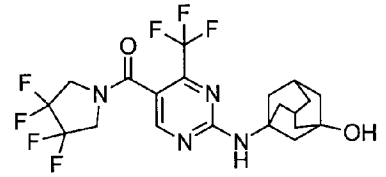
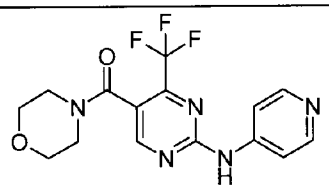
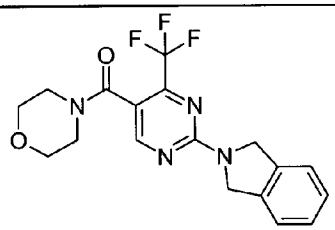
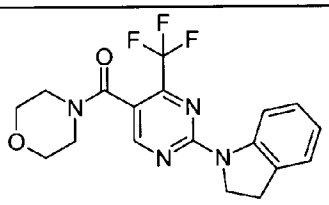
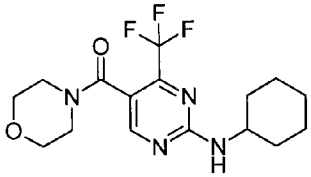
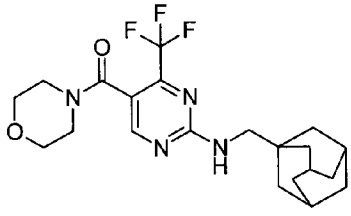
[表22]

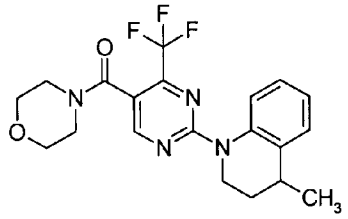
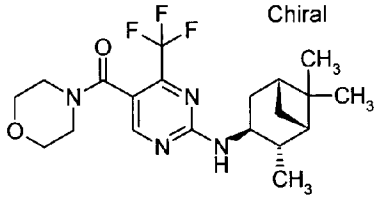
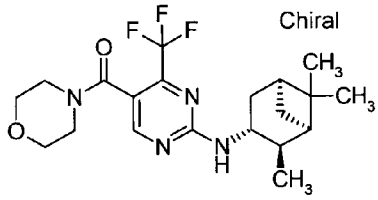
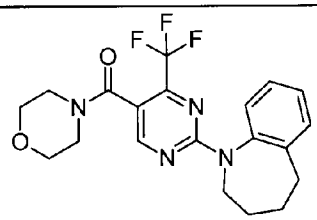
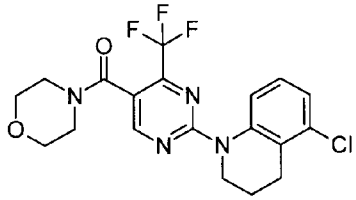
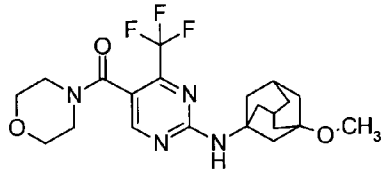
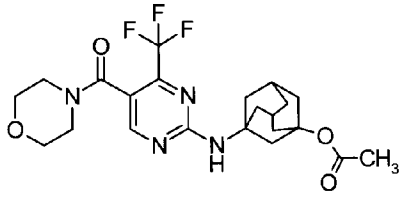
Ex	Str
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

Ex	Str
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

[0201]

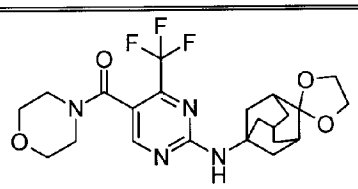
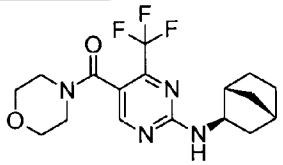
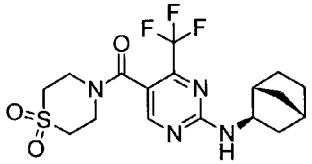
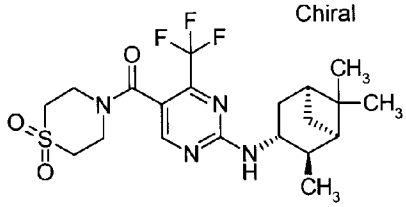
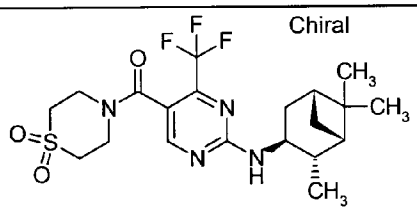
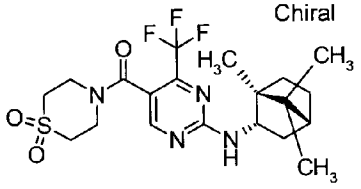
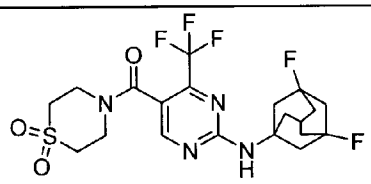
[表23]

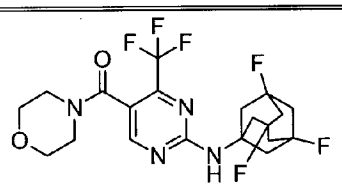
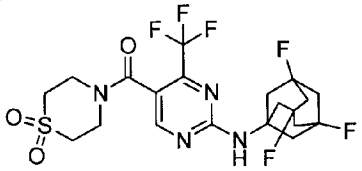
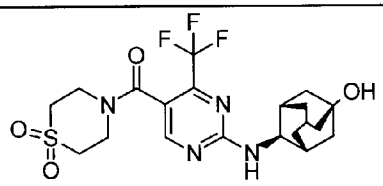
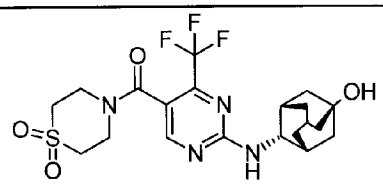
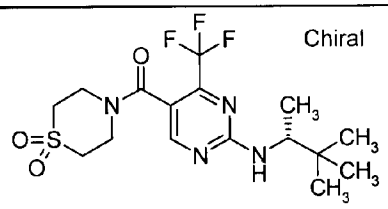
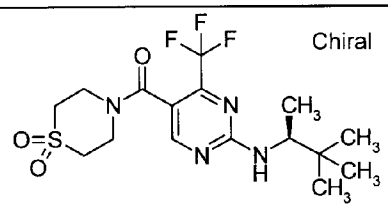
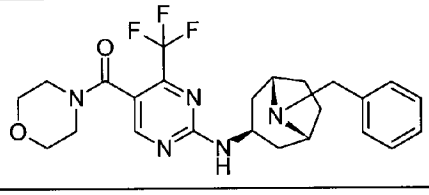
Ex	Str
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

Ex	Str
94	
95	 Chiral
96	 Chiral
97	
98	
99	
100	

[0202]

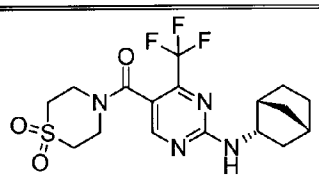
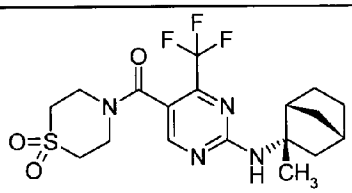
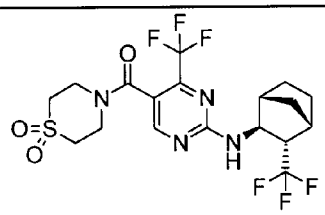
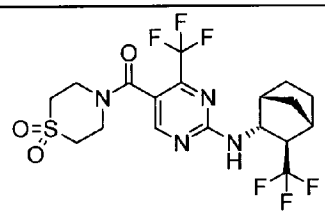
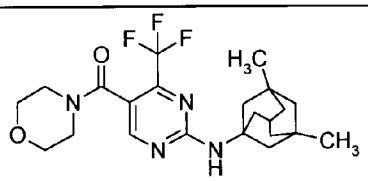
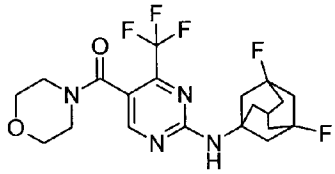
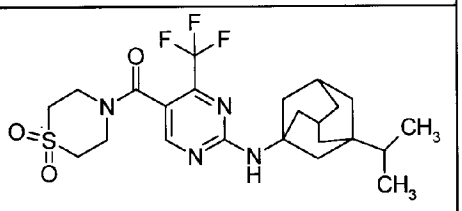
[表24]

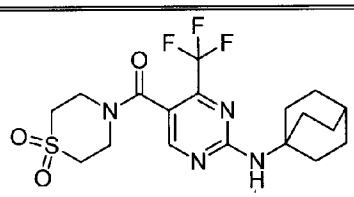
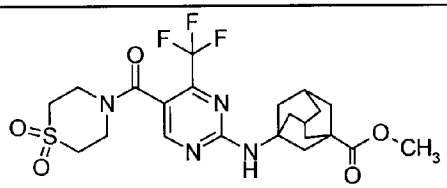
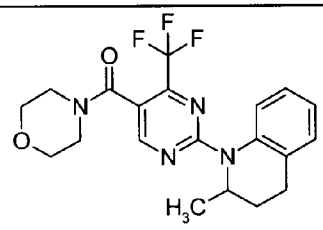
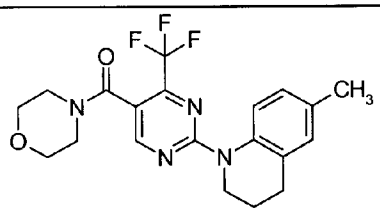
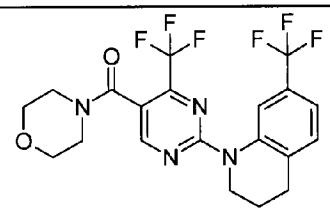
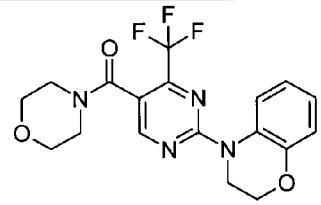
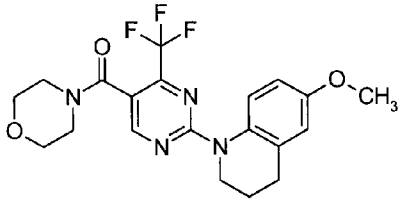
Ex	Str
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

Ex	Str
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

[0203]

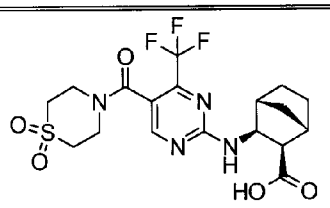
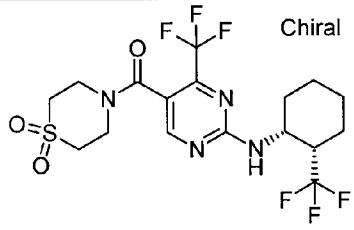
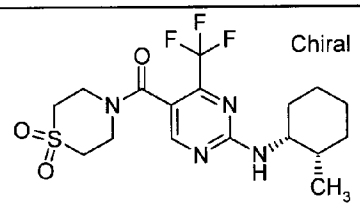
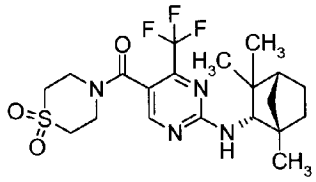
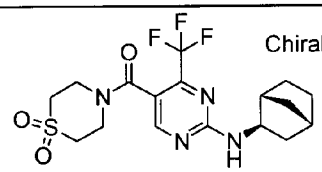
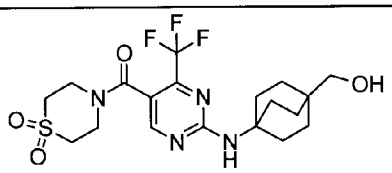
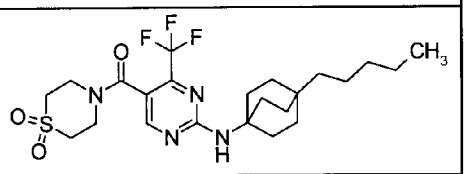
[表25]

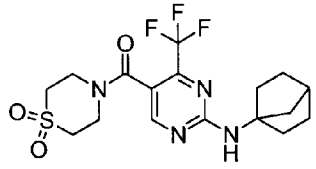
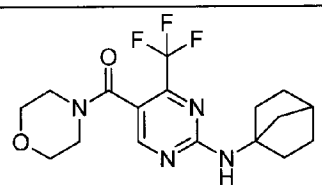
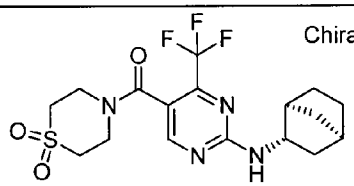
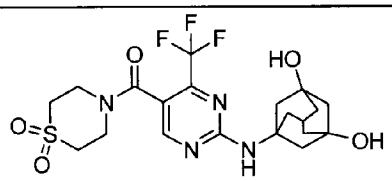
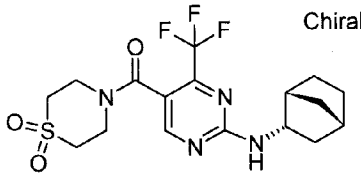
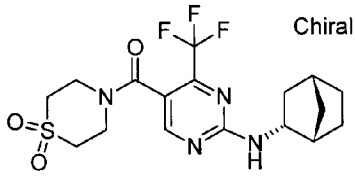
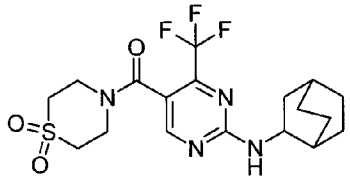
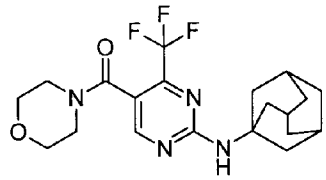
Ex	Str
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

Ex	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

[0204]

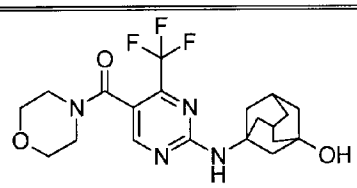
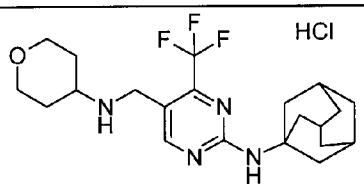
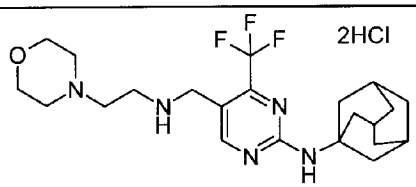
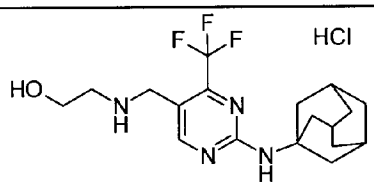
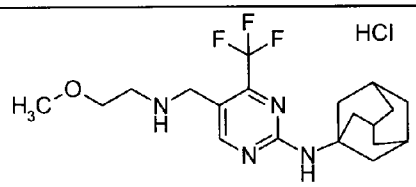
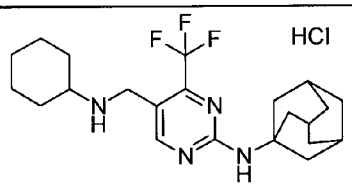
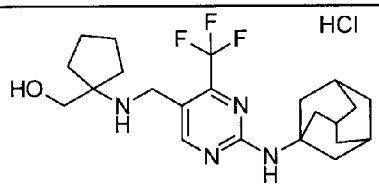
[表26]

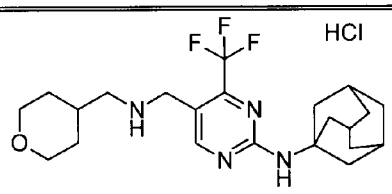
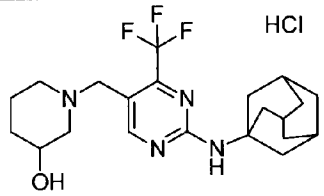
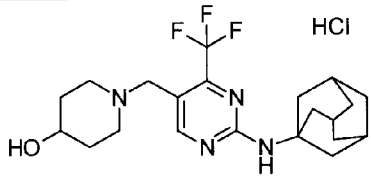
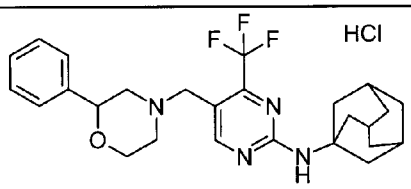
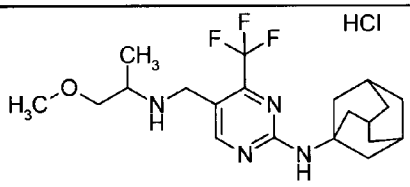
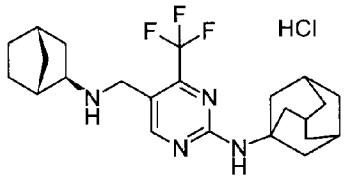
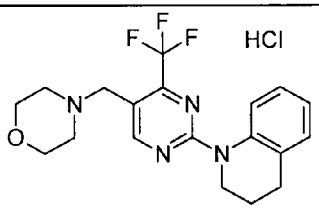
Ex	Str
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

Ex	Str
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

[0205]

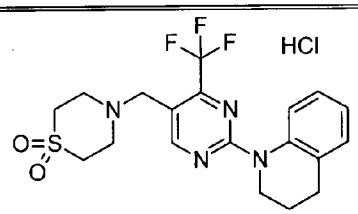
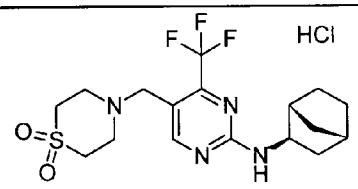
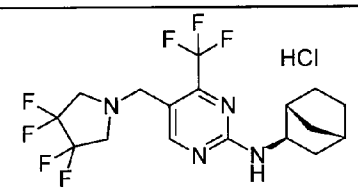
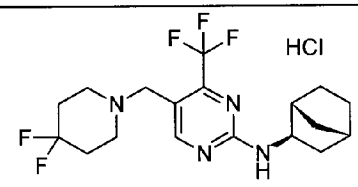
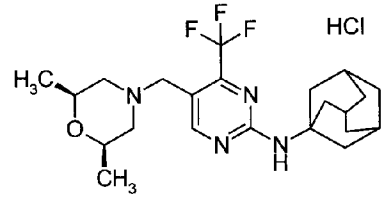
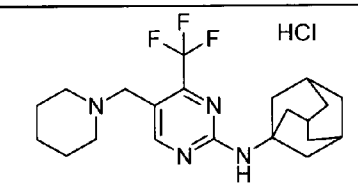
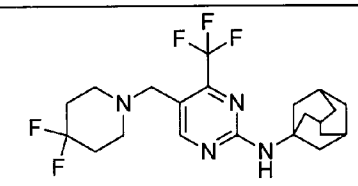
[表27]

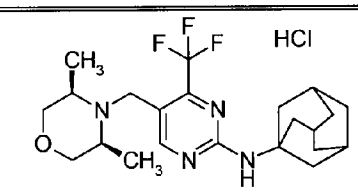
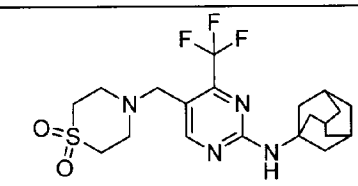
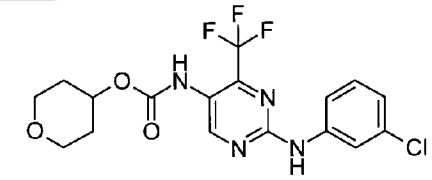
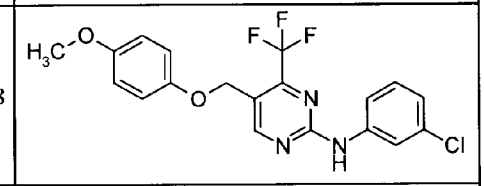
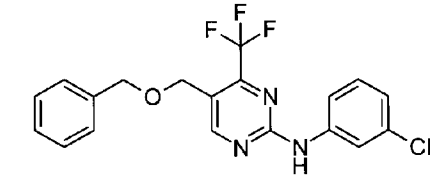
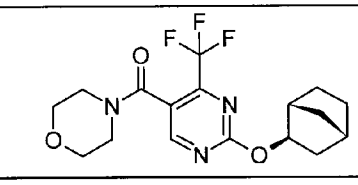
Ex	Str
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

Ex	Str
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

[0206]

[表28]

Ex	Str
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

Ex	Str
165	
166	
167	
168	
169	
170	

[0207]

[表29]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 421 [M+Na] NMR1: 1.06-1.23 (5H, m), 1.38-1.77 (8H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.22-3.29 (2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 8.04-8.13 (1H, m), 8.45-8.56 (2H, m)
2	2	ESI+: 499 [M+Na] NMR1: 1.15-1.51 (2H, m), 1.62-1.68 (6H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 2.58-2.83 (2H, m), 2.98-3.23 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.51 (1H, s)
3	3	ESI+: 435 [M+Na] NMR1: 0.76 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.08-1.15 (1H, m), 1.19-1.28 (1H, m), 1.31-1.41 (1H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 3.21-3.69 (8H, m), 4.26-4.47 (1H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.47 (1H, s)
4	4	ESI+: 393 [M+Na] NMR1: 1.10-1.51 (6H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 3.21-3.72 (8H, m), 3.95-4.14 (1H, m), 8.18-8.30 (1H, m), 8.48-8.53 (1H, m)
5	5	ESI+: 509 [M+Na] NMR1: 0.77 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.14 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.35-1.41 (4H, m), 1.51-1.63 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.95-2.13 (6H, m), 2.90-4.48 (8H, m), 7.82 (1H, s), 8.66 (1H, s)
6	6	ESI+: 471 [M+Na] NMR1: 0.99-1.05 (1H, m), 1.13-1.25 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.88-4.08 (10H, m), 4.21-4.50 (2H, m), 7.88-7.97 (1H, m), 8.66 (1H, s)
7	7	ESI+: 460 [M+Na] NMR1: 1.98-2.04 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.31-3.69 (8H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 8.02-8.03 (2H, m), 8.11-8.13 (1H, m), 8.84 (1H, s)
8	8	ESI+: 451 NMR1: 1.95-2.02 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.31-3.69 (8H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.79-7.81 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.78 (1H, s)

[0208]

[表30]

Ex	Syn	DAT
9	9	ESI+: 433 [M+Na] NMR1: 1.45-1.53 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.75-1.87 (6H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 3.22-3.68 (8H, m), 3.92-4.09 (1H, m), 8.01-8.11 (1H, m), 8.52 (1H, s)
10	10	ESI+: 357 NMR1: 1.05-1.25 (3H, m), 1.38-1.58 (4H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.25-3.42 (2H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 3.80-4.00 (4H, m), 4.31 (2H, s), 8.10-8.20 (1H, m), 8.96-9.08 (1H, m), 11.26 (1H, br-s)
11	11	ESI+: 397 NMR1: 1.62-1.66 (6H, m), 2.02-2.07 (9H, m), 2.31-2.37 (4H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 3.53-3.57 (4H, m), 7.28 (1H, s), 8.49 (1H, s)
12	12	ESI+: 437 [M+Na] NMR1: 1.51-1.64 (4H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 4.29-4.34 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.97 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.28-8.33 (1H, m), 8.71 (1H, s), 10.36 (1H, s)
13	13	ESI+: 437 [M+Na] NMR1: 1.19-1.31 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 2.29 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.25-3.34 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 7.96 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.68 (1H, s), 9.76 (1H, s), 10.44 (1H, s)
14	14	ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 7.07-7.10 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 7.96-8.00 (3H, m), 8.81 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.51 (1H, s)
15	15	ESI+: 461 [M+Na] NMR1: 7.09-7.09 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.88-7.90 (1H, m), 8.24 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.51 (1H, s)

[0209]

[表31]

Ex	Syn	DAT
16	16	ESI-: 387
17	17	ESI-: 429 NMR1: 1.15-1.34 (2H, m), 1.43-1.65 (2H, m), 1.79-1.95 (1H, m), 3.23-3.37 (2H, m), 3.79-3.89 (2H, m), 3.89-3.99 (2H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.95 (1H, t, J = 2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.26 (1H, br-s), 10.44 (1H, s)
18	18	ESI-: 414 NMR1: 1.32-1.45 (2H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.76-3.87 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.84 (1H, br-s), 7.95 (1H, t, J = 2 Hz), 8.91 (1H, s), 10.26 (1H, s)
19	19	ESI-: 378 NMR1: 5.13 (2H, br-s), 6.96-7.11 (4H, m), 7.3-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.98 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.96 (1H, s), 10.51 (1H, br-s)
20	20	ESI+: 400 NMR1: 0.89-1.0 (2H, m), 1.04-1.17 (3H, m), 1.52-1.7 (6H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.5 (2H, s), 5.34 (1H, br-s), 7.3-7.34 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 8.62 (1H, s)
21	21	ESI+: 442 [M+Na] NMR1: 1.07-1.22 (3H, m), 1.38-1.58 (4H, m), 1.75-1.81 (1H, m), 2.28-2.36 (2H, m), 3.23-3.30 (4H, m), 4.25-4.32 (4H, m), 4.75-4.79 (1H, m), 8.98 (1H, s)
22	22	ESI+: 435 NMR1: 1.48-1.59 (1H, m), 1.63-1.82 (2H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.80-3.02 (5H, m), 3.16-3.40 (5H, m), 3.52-3.94 (3H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 5.10-5.15 (1H, m), 9.09 (1H, s)
23	23	ESI+: 444 [M+Na] NMR1: 3.24-3.80 (8H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.85-7.87 (1H, m), 9.03 (1H, s)

[0210]

[表32]

Ex	Syn	DAT
24	24	ESI+: 426 [M+Na] NMR1: 3.24-3.76 (8H, m), 7.51-7.66 (3H, m), 7.80 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.96 (1H, s)
25	25	ESI+: 459 [M+Na] NMR1: 1.95-2.02 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.27-3.72 (8H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.77 (1H, s), 12.73 (1H, s)
26	26	ESI+: 451 [M+Na] NMR1: 1.50-1.54 (2H, m), 1.78-1.83 (4H, m), 1.93-2.05 (4H, m), 2.21-2.33 (4H, m), 3.24-3.66 (8H, m), 7.97 (1H, s), 8.52 (1H, s)
27	27	ESI+: 386 NMR1: 1.55-1.94 (8H, m), 3.08-3.73 (11H, m), 4.02-4.22 (1H, m), 8.09-8.20 (1H, m), 8.48-8.55 (1H, m)
28	28	ESI+: 450 [M+Na] NMR1: 1.52-2.04 (11H, m), 3.23-3.66 (8H, m), 4.21-4.50 (3H, m), 7.96-8.07 (1H, m), 8.48-8.55 (1H, m)
29	29	ESI+: 447 [M+Na] NMR1: 1.84-2.02 (4H, m), 2.19-2.41 (7H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 3.24-3.67 (8H, m), 7.96 (1H, s), 8.53 (1H, s)
30	30	ESI+: 469 [M+Na] NMR1: 1.69-1.82 (4H, m), 2.04-2.12 (5H, m), 2.25-2.35 (4H, m), 3.24-3.68 (8H, m), 7.91 (1H, s), 8.52 (1H, s)
31	31	ESI+: 475 [M+Na] NMR1: 1.27-1.69 (8H, m), 1.73-1.94 (2H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.88-3.20 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 4.21-4.37 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.47 (1H, s), 12.32 (1H, br-s)
32	32	ESI+: 474 [M+Na] NMR1: 1.25-1.69 (9H, m), 1.75-1.81 (1H, m), 2.02-2.10 (9H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 2.94-3.13 (1H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.45 (1H, s)

[0211]

[表33]

Ex	Syn	DAT
33	33	ESI+: 525 [M+Na] NMR1: 1.56-1.64 (2H, m), 1.71-1.79 (4H, m), 1.91-2.21 (8H, m), 2.89-4.47 (8H, m), 7.88 (1H, s), 8.67 (1H, s), 12.04-12.19 (1H, br-s)
34	34	ESI+: 524 [M+Na] NMR1: 1.54-1.63 (2H, m), 1.66-1.76 (4H, m), 1.89-2.19 (8H, m), 2.88-4.47 (8H, m), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.66 (1H, s)
35	35	ESI-: 432 NMR1: 2.87-3.07 (1H, m), 3.14-3.48 (3H, m), 3.5-3.9 (3H, m), 4.31-4.52 (3H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 9.25 (1H, s)
36	1	ESI+: 457 [M+Na] NMR1: 3.22-3.72 (8H, m), 4.54-4.63 (2H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.53-8.59 (1H, m), 8.66-8.78 (1H, m)
37	1	ESI+: 383 [M+Na] NMR1: 1.48-1.59 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 3.22-3.74 (10H, m), 3.83-4.06 (3H, m), 8.11-8.26 (1H, m), 8.49-8.55 (1H, m)
38	1	ESI+: 374 NMR1: 1.44-1.59 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 3.22-3.77 (9H, m), 7.74-8.16 (1H, m), 8.47-8.63 (1H, m)
39	1	ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 1.92-2.00 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.27-3.73 (8H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.05 (1H, dt, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.70 (1H, s)
40	1	ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 2.87-2.95 (2H, m), 3.22-3.72 (8H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.91 (2H, s), 7.14-7.32 (4H, m), 8.66 (1H, s)
41	1	ESI+: 461 [M+Na] NMR1: 1.12-1.23 (2H, m), 1.55-1.75 (9H, m), 2.02-2.09 (9H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.49 (1H, s)

[0212]

[表34]

Ex	Syn	DAT
42	1	ESI+: 449 [M+Na] NMR1: 1.62-1.67 (6H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 2.42-2.72 (4H, m), 3.48-3.95 (4H, m), 7.72 (1H, s), 8.51 (1H, s)
43	1	ESI+: 481 [M+Na] NMR1: 1.61-1.69 (6H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 2.87-4.53 (8H, m), 7.80 (1H, s), 8.65 (1H, s)
44	1	ESI+: 447 [M+Na] NMR1: 1.17-1.45 (2H, m), 1.57-1.81 (8H, m), 2.02-2.11 (9H, m), 3.03-3.47 (3H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.45 (1H, s)
45	1	ESI+: 467 [M+Na] NMR1: 1.62-1.68 (6H, m), 1.92-2.11 (13H, m), 3.34-3.82 (4H, m), 7.75 (1H, s), 8.56 (1H, s)
46	1	ESI+: 494 NMR1: 1.12-1.50 (2H, m), 1.59-1.91 (8H, m), 2.01-2.11 (9H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 2.91-3.13 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.46-3.61 (5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.42-8.52 (1H, m)
47	1	ESI+: 524 [M+Na] NMR1: 1.63-1.68 (6H, m), 2.04-2.12 (9H, m), 3.03-3.07 (4H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.66 (1H, s), 10.24 (1H, s)
48	1	ESI+: 454 NMR1: 1.61-1.68 (6H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 2.35-2.44 (6H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.54-3.59 (4H, m), 7.69 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.47 (1H, s)
49	1	ESI+: 503 [M+Na] NMR1: 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32-1.68 (8H, m), 1.74-1.94 (2H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.47 (1H, s)

[0213]

[表35]

Ex	Syn	DAT
50	1	ESI+: 467 [M+Na] NMR1: 1.62-1.68 (8H, m), 2.04-2.11 (11H, m), 3.27-4.10 (4H, m), 7.76 (1H, s), 8.35-8.45 (1H, m)
51	1	ESI+: 497 [M+Na] NMR1: 1.42-1.60 (6H, m), 1.87-2.02 (6H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.85-4.46 (8H, m), 4.53 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.66 (1H, s)
52	1	ESI+: 471 [M+Na] NMR1: 1.71-1.80 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 3.26-3.74 (10H, m), 4.65-4.76 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.23-7.32 (4H, m), 8.62 (1H, s)
53	1	ESI+: 519 [M+Na] NMR1: 1.71-1.81 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.89-4.50 (10H, m), 4.64-4.82 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.24-7.33 (4H, m), 8.77 (1H, s)
54	1	ESI+: 421 NMR1: 1.28 (6H, s), 1.78-1.85 (2H, m), 3.28-3.78 (8H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.69 (1H, s)
55	1	ESI+: 491 [M+Na] NMR1: 1.29 (6H, s), 1.82 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.85-4.58 (10H, m), 7.07-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 8.83 (1H, s)
56	1	ESI+: 477 [M+Na] NMR1: 1.12-1.23 (2H, m), 1.43-1.62 (8H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.89-2.00 (6H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 4.53 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.47 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.50 (1H, s)
57	1	ESI+: 395 [M+Na] NMR1: 1.36-1.49 (2H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.19-3.77 (8H, m), 3.94-4.13 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 8.46-8.58 (2H, m)
58	1	ESI+: 443 [M+Na] NMR1: 1.36-1.49 (2H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 1.78-1.91 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.83-4.65 (11H, m), 8.53-8.61 (1H, m), 8.71 (1H, s)

[0214]

[表36]

Ex	Syn	DAT
59	1	ESI−: 423 [M+Na] NMR1: 1.25-1.38 (7H, m), 1.43-1.53 (1H, m), 1.56-1.64 (1H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.10-2.24 (1H, m), 3.20-3.74 (8H, m), 4.09-4.28 (1H, m), 8.37-8.44 (1H, m), 8.51 (1H, s)
60	1	ESI+: 471 [M+Na] NMR1: 1.24-1.39 (7H, m), 1.43-1.54 (1H, m), 1.56-1.64 (1H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.80-4.53 (9H, m), 8.44-8.52 (1H, m), 8.66-8.72 (1H, m)
61	1	ESI+: 395 [M+Na] NMR1: 1.37-1.60 (4H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 3.18-3.90 (9H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 8.06-8.14 (1H, m), 8.48-8.58 (1H, m)
62	1	ESI+: 443 [M+Na] NMR1: 1.36-1.60 (4H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.80-4.59 (11H, m), 8.12-8.21 (1H, m), 8.66-8.72 (1H, m)
63	1	ESI+: 471 [M+Na] NMR1: 1.14 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.43-1.60 (6H, m), 1.91-2.02 (6H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.11-3.34 (6H, m), 3.59-3.92 (2H, m), 4.49 (1H, s), 6.98 (1H, s), 8.22 (1H, s)
64	1	ESI+: 367 [M+Na] NMR1: 1.04-1.20 (9H, m), 1.39-1.66 (5H, m), 2.16-2.12 (2H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.21-3.69 (9H, m), 7.26 (1H, s), 8.08 (1H, s)
65	1	ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 1.04-1.21 (9H, m), 1.37-1.67 (5H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.10-3.91 (9H, m), 7.32 (1H, s), 8.24 (1H, s)
66	1	ESI+: 343 NMR1: 0.92-1.17 (7H, m), 1.37-1.51 (4H, m), 1.55-1.62 (1H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.24-3.69 (9H, m), 7.04-7.29 (1H, m), 8.03 (1H, s)

[0215]

[表37]

Ex	Syn	DAT
67	1	ESI+: 413 [M+Na] NMR1: 0.90-1.18 (7H, m), 1.37-1.63 (5H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 3.10-3.36 (5H, m), 3.46-4.21 (4H, m), 7.10-7.33 (1H, m), 8.14 (1H, s)
68	1	ESI+: 429 [M+Na] NMR1: 1.36-2.22 (10H, m), 3.34-3.92 (5H, m), 4.34-4.41 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 8.07-8.18 (1H, m), 8.55-8.65 (1H, m)
69	1	ESI+: 451 [M+Na] NMR1: 1.38-1.61 (4H, m), 1.66-1.78 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.13-4.28 (4H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 8.59-8.67 (1H, m)
70	1	ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 1.38-1.60 (4H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.38-2.54 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.64-3.92 (4H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 8.12-8.22 (1H, m), 8.54-8.66 (1H, m)
71	1	ESI+: 469 [M+Na] NMR1: 0.94-1.08 (4H, m), 1.42-1.59 (6H, m), 1.85-1.99 (7H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 3.14-3.33 (4H, m), 3.61-4.17 (4H, m), 4.49 (1H, s), 6.92 (1H, s), 8.13 (1H, s)
72	1	ESI+: 359 NMR1: 1.03-1.33 (12H, m), 1.37-1.65 (5H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.28-3.36 (1H, m), 3.45-3.69 (7H, m), 7.03-7.27 (1H, m), 7.98 (1H, s)
73	1	ESI+: 429 [M+Na] NMR1: 1.04-1.21 (3H, m), 1.25 (9H, s), 1.38-1.53 (4H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.28-3.66 (5H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 4.53-4.63 (1H, m), 7.11-7.33 (1H, m), 8.24 (1H, s)
74	1	ESI+: 485 [M+Na] NMR1: 1.26 (9H, s), 1.42-1.61 (6H, m), 1.89-2.03 (6H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.28-3.56 (4H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 4.49 (1H, s), 4.52-4.61 (1H, m), 6.95 (1H, s), 8.24 (1H, s)

[0216]

[表38]

Ex	Syn	DAT
75	1	ESI+: 369 [M+Na] NMR1: 1.03-1.28 (3H, m), 1.37-1.66 (5H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 3.19-3.69 (12H, m), 4.28 (2H, s), 7.51 (1H, s), 8.17 (1H, s)
76	1	ESI+: 417 [M+Na] NMR1: 1.04-1.20 (3H, m), 1.37-1.66 (5H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 3.11-3.30 (7H, m), 3.63-4.03 (5H, m), 4.31 (2H, s), 7.50-7.64 (1H, m), 8.28 (1H, s)
77	1	ESI+: 473 [M+Na] NMR1: 1.41-1.60 (6H, m), 1.89-2.00 (6H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 3.12-3.20 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.62-4.05 (4H, m), 4.31 (2H, s), 4.48 (1H, s), 7.22 (1H, s), 8.25 (1H, s)
78	1	ESI+: 479 [M+Na] NMR1: 1.41-1.61 (6H, m), 1.88-2.04 (6H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 3.16-3.27 (4H, m), 3.71-4.03 (4H, m), 4.51 (1H, s), 6.82 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.71 (1H, s), 8.51 (1H, s)
79	1	$[\alpha]_D$ = -13.9 (c 0.8, MeOH) ESI+: 367 [M+Na] NMR1: 1.04-1.28 (9H, m), 1.38-1.67 (5H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.21-3.68 (9H, m), 7.25 (1H, s), 8.07 (1H, s)
80	1	$[\alpha]_D^{27}$ = 0 (c 0.6, MeOH) ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 1.04-1.21 (9H, m), 1.38-1.66 (5H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.07-4.38 (9H, m), 7.31 (1H, s), 8.23 (1H, s)
81	1	ESI+: 485 [M+Na] NMR1: 1.74-1.88 (4H, m), 1.93-2.26 (8H, m), 3.25-3.67 (8H, m), 5.25 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.57 (1H, s)
82	1	ESI+: 533 [M+Na] NMR1: 1.74-1.90 (4H, m), 1.93-2.27 (8H, m), 2.89-4.48 (8H, m), 5.26 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.73 (1H, s)
83	1	$[\alpha]_D^{29}$ = +14.1 (c 0.7, MeOH) ESI+: 345 NMR1: 1.04-1.25 (9H, m), 1.38-1.65 (5H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.18-3.75 (9H, m), 7.24 (1H, s), 8.07 (1H, s)

[0217]

[表39]

Ex	Syn	DAT
84	1	$[\alpha]_D^{29}$ = -0.84 (c 0.8, MeOH) ESI+: 415 [M+Na] NMR1: 1.03-1.21 (9H, m), 1.38-1.67 (5H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.06-3.37 (5H, m), 3.56-4.24 (4H, m), 7.30 (1H, s), 8.24 (1H, s)
85	2	ESI-: 421 NMR1: 1.61-1.69 (6H, m), 2.03-2.11 (9H, m), 2.29-2.50 (4H, m), 3.55-3.95 (4H, m), 7.74 (1H, s), 8.59 (1H, s)
86	2	ESI+: 495 [M+Na] NMR1: 1.61-1.68 (6H, m), 1.90-2.17 (13H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.52-8.58 (2H, m)
87	2	ESI+: 483 [M+Na] NMR1: 1.42-1.60 (6H, m), 1.86-2.12 (10H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 3.34-3.88 (4H, m), 4.53 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.57 (1H, s)
88	2	ESI+: 505 [M+Na] NMR1: 1.43-1.60 (6H, m), 1.89-2.01 (6H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 4.12-4.29 (4H, m), 4.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.60 (1H, s)
89	3	ESI+: 354 NMR1: 3.27-3.78 (8H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 8.42-8.45 (2H, m), 8.88 (1H, s), 10.83 (1H, s)
90	3	ESI+: 401 [M+Na] NMR1: 3.21-3.72 (8H, m), 4.88 (2H, s), 4.91 (2H, s), 7.31-7.36 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 8.70 (1H, s)
91	3	ESI+: 401 [M+Na] NMR1: 3.22 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.29-3.36 (3H, m), 3.44-3.72 (5H, m), 4.24 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.84 (1H, s)
92	3	ESI+: 381 [M+Na] NMR1: 1.07-1.35 (5H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 3.23-3.79 (9H, m), 7.97-8.14 (1H, m), 8.44-8.54 (1H, m)
93	3	ESI+: 447 [M+Na] NMR1: 1.47-1.52 (6H, m), 1.56-1.69 (6H, m), 1.89-1.95 (3H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 3.25-3.67 (8H, m), 8.03-8.14 (1H, m), 8.46-8.49 (1H, m)

[0218]

[表40]

Ex	Syn	DAT
94	3	ESI+: 429 [M+Na] NMR1: 1.28 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.57-1.66 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.30-3.69 (8H, m), 4.00 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.07-7.11 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.69 (1H, s)
95	3	ESI+: 435 [M+Na] NMR1: 1.02-1.06 (6H, m), 1.12-1.17 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.58-1.68 (1H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.26-3.66 (8H, m), 4.23-4.44 (1H, m), 8.18-8.31 (1H, m), 8.47-8.52 (1H, m)
96	3	ESI+: 435 [M+Na] NMR1: 1.02-1.07 (6H, m), 1.13-1.17 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.58-1.68 (1H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.26-3.68 (8H, m), 4.23-4.44 (1H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 8.47-8.52 (1H, m)
97	3	ESI+: 407 NMR1: 1.31-2.03 (4H, m), 2.54-3.13 (2H, m), 3.25-4.92 (10H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 8.41-8.74 (1H, m)
98	3	ESI+: 449 [M+Na] NMR1: 1.96-2.03 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.28-3.69 (8H, m), 4.04-4.08 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.72 (1H, s)
99	3	ESI+: 463 [M+Na] NMR2: 1.54-1.65 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.96-2.15 (6H, m), 2.31-2.36 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.31-3.36 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.70-3.88 (4H, m), 5.51 (1H, s), 8.29 (1H, s)
100	3	ESI+: 491 [M+Na] NMR1: 1.52-1.57 (2H, m), 1.91-2.10 (11H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 3.25-3.67 (8H, m), 7.90 (1H, s), 8.51 (1H, s)
101	3	ESI+: 491 [M+Na] NMR1: 1.53-1.60 (2H, m), 1.81-1.89 (4H, m), 1.94-2.24 (7H, m), 3.23-3.69 (8H, m), 3.86-3.89 (4H, m), 7.77 (1H, s), 8.49 (1H, s)

[0219]

[表41]

Ex	Syn	DAT
102	3	ESI+: 393 [M+Na] NMR1: 1.05-1.30 (3H, m), 1.38-1.56 (4H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.21-3.74 (9H, m), 8.02-8.15 (1H, m), 8.45-8.55 (1H, m)
103	3	ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.07-1.21 (3H, m), 1.38-1.56 (4H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.87-4.48 (9H, m), 8.11-8.21 (1H, m), 8.65-8.68 (1H, m)
104	3	ESI+: 483 [M+Na] NMR1: 1.03-1.07 (6H, m), 1.13-1.17 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.59-1.69 (1H, m), 1.77-1.82 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 2.89-3.38 (6H, m), 3.55-3.93 (2H, m), 4.22-4.44 (1H, m), 8.25-8.36 (1H, m), 8.64-8.67 (1H, m)
105	3	ESI+: 483 [M+Na] NMR1: 1.03-1.07 (6H, m), 1.13-1.17 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.59-1.69 (1H, m), 1.77-1.81 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.93-3.39 (6H, m), 3.57-3.91 (2H, m), 4.22-4.46 (1H, m), 8.25-8.36 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m)
106	3	ESI+: 483 [M+Na] NMR1: 0.76 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.09-1.15 (1H, m), 1.19-1.28 (1H, m), 1.33-1.41 (1H, m), 1.60-1.69 (2H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.85-3.39 (6H, m), 3.49-3.93 (2H, m), 4.25-4.49 (1H, m), 8.17-8.25 (1H, m), 8.60-8.67 (1H, m)
107	3	ESI+: 517 [M+Na] NMR1: 1.72-1.84 (4H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.16-2.34 (4H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.89-4.48 (8H, m), 8.24 (1H, s), 8.72 (1H, s)
108	3	ESI+: 487 [M+Na] NMR1: 2.05-2.12 (3H, m), 2.18-2.30 (9H, m), 3.27-3.68 (8H, m), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, s)
109	3	ESI+: 535 [M+Na] NMR1: 2.03-2.15 (3H, m), 2.17-2.33 (9H, m), 2.88-4.48 (8H, m), 8.41 (1H, s), 8.75 (1H, s)

[0220]

[表42]

Ex	Syn	DAT
110	3	ESI+: 497 [M+Na] NMR1: 1.29-1.35 (2H, m), 1.60-1.74 (6H, m), 1.96-2.12 (5H, m), 2.88-4.03 (9H, m), 4.43 (1H, s), 8.08-8.14 (1H, m), 8.66-8.71 (1H, m)
111	3	ESI+: 497 [M+Na] NMR1: 1.34-1.40 (2H, m), 1.56-1.67 (6H, m), 1.93-2.05 (3H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.88-3.95 (9H, m), 4.33 (1H, s), 8.01-8.12 (1H, m), 8.65-8.72 (1H, m)
112	3	ESI+: 431 [M+Na] NMR1: 0.9 (9H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.82-4.64 (9H, m), 7.91-8.04 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 12.4 Hz)
113	3	ESI+: 431 [M+Na] NMR1: 0.9 (9H, s), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.82-4.64 (9H, m), 7.91-8.04 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 12.4 Hz)
114	4	ESI+: 476 NMR1: 1.56-1.73 (6H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 3.13-3.19 (2H, m), 3.23-3.66 (10H, m), 4.02-4.24 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.29-7.38 (4H, m), 7.97-8.10 (1H, m), 8.46-8.53 (1H, m)
115	4	ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.09-1.69 (7H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.85-4.55 (9H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m)
116	4	ESI+: 455 [M+Na] NMR1: 1.07-1.28 (3H, m), 1.33-1.6 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.03 (1H, br-s), 2.16 (1H, br-s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.84-4.55 (8H, m), 7.96 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.65 (1H, s)
117	4	ESI+: 509 [M+Na] NMR2: 1.36-1.51 (3H, m), 1.53-1.61 (1H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.36-2.41 (1H, m), 2.63 (1H, br-s), 2.97 (2H, br-s), 3.15 (2H, br-s), 3.86 (2H, br-s), 4.1 (2H, br-s), 4.52 (1H, br-s), 5.57 (1H, d, J = 8Hz), 8.38 (1H, br-s)

[0221]

[表43]

Ex	Syn	DAT
118	4	ESI+: 509 [M+Na] NMR2: 1.33-1.44 (2H, m), 1.49-1.66 (2H, m), 1.68-1.86 (3H, m), 2.53 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.59-2.74 (1H, m), 2.9-3.05 (2H, m), 3.15 (2H, br-s), 3.73-4.19 (3H, m), 4.31-4.62 (2H, m), 5.74 (1H, d, J = 8 Hz), 8.38 (1H, br-s)
119	5	ESI+: 461 [M+Na] NMR1: 0.83 (6H, s), 1.13-1.15 (2H, m), 1.24-1.37 (4H, m), 1.63-1.79 (4H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 3.25-3.35 (3H, m), 3.45-3.67 (5H, m), 7.73 (1H, s), 8.49 (1H, s)
120	5	ESI+: 469 [M+Na] NMR1: 1.72-1.84 (4H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.42-3.68 (6H, m), 8.18 (1H, s), 8.56 (1H, s)
121	5	ESI+: 523 [M+Na] NMR1: 0.80 (6H, d, J = 8.0 Hz), 1.19-1.28 (1H, m), 1.39-1.43 (4H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.78-2.14 (8H, m), 2.87-4.47 (8H, m), 7.81 (1H, s), 8.66 (1H, s)
122	5	ESI+: 455 [M+Na] NMR1: 1.52-1.69 (7H, m), 1.87-1.97 (6H, m), 2.88-4.48 (8H, m), 7.72 (1H, s), 8.63 (1H, s).
123	5	ESI+: 539 [M+Na] NMR1: 1.59-1.63 (2H, m), 1.74-1.79 (4H, m), 1.89-2.24 (8H, m), 2.83-4.50 (8H, m), 3.59 (3H, s), 7.91 (1H, s), 8.68 (1H, s)
124	6	ESI+: 429 [M+Na] NMR1: 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.49-1.58 (1H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 3.29-3.69 (8H, m), 4.91-4.99 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.65 (1H, s)
125	6	ESI+: 407 NMR1: 1.91-1.97 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.29-3.69 (8H, m), 3.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.67 (1H, s)

[0222]

[表44]

Ex	Syn	DAT
126	6	ESI+: 483 [M+Na] NMR1: 1.96-2.02 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.30-3.69 (8H, m), 3.97-4.11 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.79 (1H, s)
127	6	ESI+: 395 NMR1: 3.30-3.71 (8H, m), 4.24 (2H, dd, J = 5.6, 4.0 Hz), 4.34 (2H, dd, J = 5.6, 4.0 Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.79 (1H, s)
128	6	ESI+: 423 NMR1: 1.91-1.97 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.30-3.67 (8H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.65 (1H, s)
129	6	ESI+: 485 [M+Na] NMR1: 1.14-1.28 (3H, m), 1.39-1.59 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35-2.39 (1H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.87-4.49 (9H, m), 7.93-8.16 (1H, m), 8.64-8.70 (1H, m), 11.70-12.12 (1H, br-s)
130	6	ESI+: 497 [M+Na] NMR1: 1.26-1.77 (7H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.86-4.52 (8H, m), 4.63-4.82 (1H, m), 8.33-8.42 (1H, m), 8.68-8.75 (1H, m)
131	6	ESI+: 443 [M+Na] NMR1: 0.82-0.91 (3H, m), 1.24-1.75 (8H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.87-4.49 (9H, m), 7.99-8.10 (1H, m), 8.63-8.68 (1H, m)
132	6	ESI+: 483 [M+Na] NMR1: 0.71-0.84 (3H, m), 0.96-1.21 (8H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.57-1.72 (3H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.85-4.52 (9H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.62-8.71 (1H, m)
133	6	$[\alpha]_D^{28}$ = +10.0 (c 1.0, MeOH) ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.07-1.21 (3H, m), 1.38-1.70 (5H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.84-4.50 (9H, m), 8.11-8.20 (1H, m), 8.65-8.68 (1H, m)
134	6	ESI+: 485 [M+Na] NMR1: 1.40-1.47 (6H, m), 1.89-1.97 (6H, m), 2.92-4.45 (8H, m), 3.03 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.77 (1H, s), 8.64 (1H, s)

[0223]

[表45]

Ex	Syn	DAT
135	6	ESI+: 525 [M+Na] NMR1: 0.85 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.02-1.31 (8H, m), 1.40-1.46 (6H, m), 1.90-1.96 (6H, m), 2.88-4.50 (8H, m), 7.76 (1H, s), 8.63 (1H, s)
136	6	ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.34-1.42 (2H, m), 1.65-1.86 (8H, m), 2.11-2.14 (1H, m), 2.89-4.47 (8H, m), 8.46 (1H, s), 8.66 (1H, s)
137	6	ESI+: 393 [M+Na] NMR1: 1.33-1.43 (2H, m), 1.64-1.85 (8H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 3.25-3.69 (8H, m), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, s)
138	6	$[\alpha]_D^{24}$ = -11.9 (c 0.5, MeOH) ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.07-1.21 (3H, m), 1.38-1.70 (5H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.84-4.50 (9H, m), 8.10-8.22 (1H, m), 8.65-8.69 (1H, m)
139	6	ESI-: 489 NMR1: 1.37-2.22 (13H, m), 2.90-3.97 (8H, m), 4.62 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.66 (1H, s)
140	6	$[\alpha]_D^{26.8}$ = -64.7 (c 1.0, MeOH) ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.10-1.18 (1H, m), 1.22-1.52 (5H, m), 1.56-1.67 (1H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.85-4.48 (9H, m), 8.25-8.36 (1H, m), 8.66 (1H, s)
141	6	$[\alpha]_D^{27}$ = +65.6 (c 1.0, MeOH) ESI+: 441 [M+Na] NMR1: 1.09-1.18 (1H, m), 1.22-1.52 (5H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.83-4.51 (9H, m), 8.25-8.36 (1H, m), 8.66 (1H, s)
142	6	ESI+: 455 [M+Na] NMR1: 1.26-1.72 (10H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 2.85-3.45 (4H, m), 3.53-3.97 (3H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.20-4.45 (1H, m), 8.18-8.32 (1H, m), 8.63-8.68 (1H, m)

[0224]

[表46]

Ex	Syn	DAT
143	9	ESI+: 433 [M+Na] NMR1: 1.62-1.68 (6H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 3.25-3.67 (8H, m), 7.72 (1H, s), 8.48 (1H, s)
144	9	ESI+: 449 [M+Na] NMR1: 1.43-1.59 (6H, m), 1.90-1.99 (6H, m), 2.17 (2H, s), 3.25-3.68 (8H, m), 4.52 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.49 (1H, s)
145	10	ESI+: 411 NMR1: 1.60-1.73 (8H, m), 2.00-2.10 (11H, m), 3.28-3.42 (3H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.06-4.12 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.56 (2H, s)
146	10	ESI+: 440 NMR1: 1.62-1.69 (6H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.48-3.59 (6H, m), 3.76-4.05 (4H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.95 (1H, s), 11.48 (1H, s)
147	10	ESI+: 371 NMR1: 1.60-1.69 (6H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 4.09-4.46 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.22-9.30 (2H, m)
148	10	ESI+: 385 NMR1: 1.61-1.69 (6H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.61-3.67 (2H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.29-9.40 (2H, m)
149	10	ESI+: 409 NMR1: 1.05-1.18 (1H, m), 1.20-1.32 (2H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.57-1.69 (7H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 2.03-2.14 (11H, m), 3.01-3.11 (1H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.31-9.39 (2H, m)
150	10	ESI+: 425 NMR1: 1.52-1.87 (14H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 3.56 (2H, s), 4.10-4.16 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.00-9.07 (2H, m)

[0225]

[表47]

Ex	Syn	DAT
151	10	ESI+: 425 NMR1: 1.17-1.28 (2H, m), 1.62-1.74 (8H, m), 1.95-2.09 (10H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.29-9.38 (2H, m)
152	10	ESI+: 411 NMR1: 1.25-1.69 (8H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 2.59-3.31 (4H, m), 3.89-4.32 (3H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 7.75-7.83 (1H, m), 8.78-9.02 (1H, m), 9.34-11.00 (1H, m)
153	10	ESI+: 411 NMR1: 1.62-1.84 (8H, m), 1.87-2.09 (11H, m), 2.95-3.22 (3H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.61-3.95 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 4.33-4.58 (1H, m), 7.77 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.57-10.73 (1H, m)
154	10	ESI+: 473 NMR1: 1.61-1.70 (6H, m), 2.03-2.10 (9H, m), 3.17-3.29 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.28-4.41 (2H, m), 4.99-5.04 (1H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 7.77 (1H, s), 9.03 (1H, s), 11.53 (1H, m)
155	10	ESI+: 399 NMR1: 1.30 (3H, d, J = 6.4Hz), 1.62-1.68 (6H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 3.32 (3H, s), 3.44-3.62 (3H, m), 4.09-4.15 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.14-9.24 (1H, m), 9.40-9.50 (1H, m)
156	10	ESI+: 421 NMR1: 1.08-1.23 (3H, m), 1.40-1.75 (10H, m), 1.79-1.85 (1H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 2.29-2.32 (1H, m), 2.55-2.58 (1H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.18-9.27 (2H, m)
157	10	ESI+: 379 NMR1: 1.92-2.00 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.10-3.26 (2H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 3.76-4.04 (6H, m), 4.41 (2H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.3 Hz), 9.15 (1H, s), 11.08 (1H, br-s)

[0226]

[表48]

Ex	Syn	DAT
158	10	ESI+: 449 [M+Na] NMR1: 1.91-1.99 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.02-3.25 (2H, m), 3.82-4.65 (10H, m), 7.01-7.06 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.92 (1H, s)
159	10	ESI+: 427 [M+Na] NMR1: 1.05-1.22 (3H, m), 1.38-1.56 (4H, m), 1.60-1.69 (1H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.20-3.80 (9H, m), 4.00-4.40 (2H, br-s), 7.95-8.15 (1H, br-s), 8.80-9.00 (1H, br-s)
160	10	ESI+: 413 NMR1: 1.05-1.20 (3H, m), 1.38-1.55 (4H, m), 1.59-1.68 (1H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.58-3.72 (3H, m), 7.74-7.90 (1H, br-s), 8.43-8.54 (1H, br-s)
161	10	ESI+: 391 NMR1: 1.06-1.23 (3H, m), 1.38-1.57 (4H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.27-2.40 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.50-3.74 (3H, m), 4.30-4.44 (4H, m), 8.12-8.22 (1H, m), 8.91-9.01 (1H, m), 11.02 (1H, br-s)
162	11	ESI+: 425 NMR1: 1.12 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.61-1.69 (6H, m), 2.02-2.10 (9H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 7.77 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.45 (1H, s)
163	11	ESI+: 395 NMR1: 1.32-1.45 (1H, m), 1.59-1.91 (11H, m), 2.02-2.11 (9H, m), 2.86-2.99 (2H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.50 (1H, s)
164	11	ESI+: 431 NMR1: 1.61-1.68 (6H, m), 1.87-1.99 (4H, m), 2.02-2.08 (9H, m), 2.44-2.52 (4H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.51 (1H, s)
165	11	ESI+: 425 NMR1: 1.22 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.62-1.68 (6H, m), 2.03-2.09 (9H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.73-3.90 (4H, m), 4.52-4.56 (2H, m), 7.73 (1H, s), 9.07 (1H, s), 11.02-11.39 (1H, m)

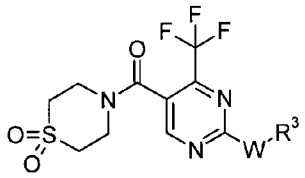
[0227]

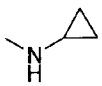
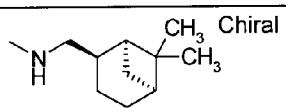
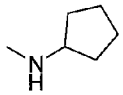
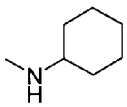
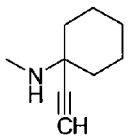
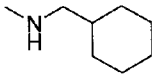
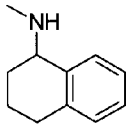
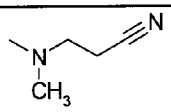
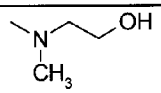
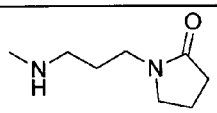
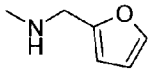
[表49]

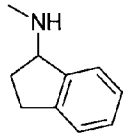
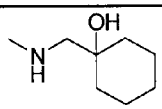
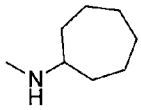
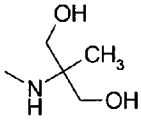
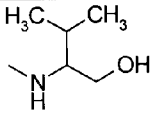
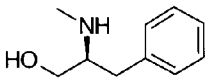
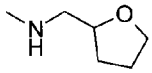
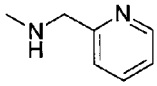
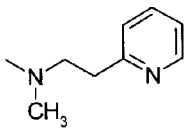
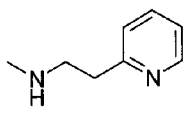
Ex	Syn	DAT
166	11	ESI+: 467 [M+Na] NMR1: 1.62-1.66 (6H, m), 2.02-2.08 (9H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 3.07-3.11 (4H, m), 3.58 (2H, s), 7.33 (1H, s), 8.55 (1H, s)
167	17	ESI-: 415 NMR1: 1.57 (2H, br-s), 1.81-1.97 (2H, m), 3.39-3.53 (2H, m), 3.82 (2H, br-s), 4.74-4.86 (1H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.2Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.95 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.73 (1H, s), 9.28 (1H, br-s), 10.44 (1H, s)
168	19	ESI+: 410 NMR1: 3.71 (3H, s), 5.07 (2H, br-s), 6.86-6.91 (2H, m), 6.94-7.0 (2H, m), 7.07 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 0.8, 2, 8 Hz), 7.98 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.93 (1H, s), 10.49 (1H, br-s)
169	20	ESI+: 416 [M+Na] NMR1: 4.53 (2H, d, J = 4.4Hz), 5.29 (2H, s), 5.4 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.19 - 7.32 (7H, m), 7.39 (1H, t, J = 8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 2 Hz), 8.7 (1H, s)
170	21	ESI+: 394 [M+Na] NMR1: 1.05-1.20 (3H, m), 1.40-1.58 (4H, m), 1.73-1.81 (1H, m), 2.28-2.35 (2H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.75-3.90 (4H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 8.93 (1H, s)

[0228]

[表50]

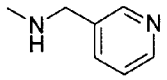
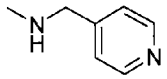
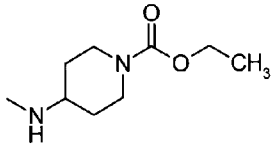
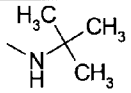
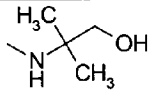
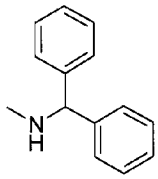
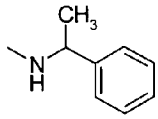
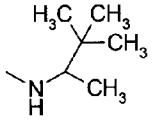
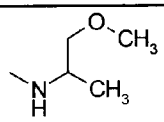
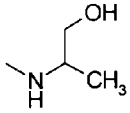
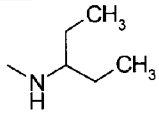
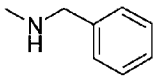


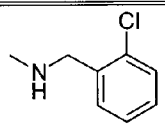
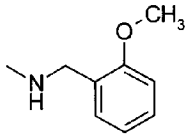
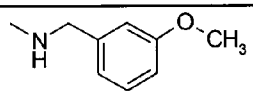
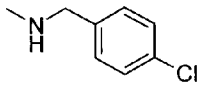
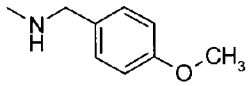
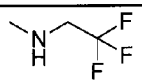
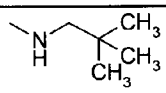
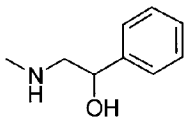
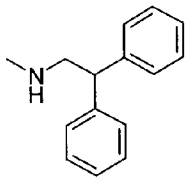
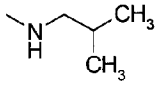
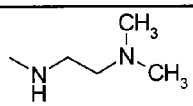
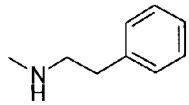
Ex	-W-R^3
C001	
C002	 Chiral
C003	
C004	
C005	
C006	
C007	
C008	
C009	
C010	
C011	

Ex	-W-R^3
C012	
C013	
C014	
C015	
C016	
C017	Chiral 
C018	
C019	
C020	
C021	

[0229]

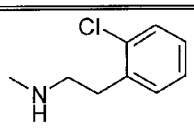
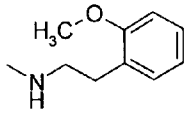
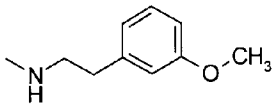
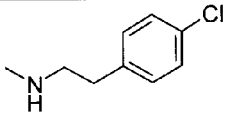
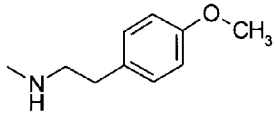
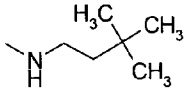
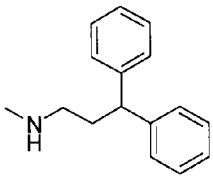
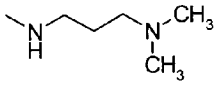
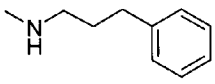
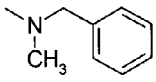
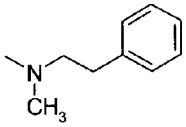
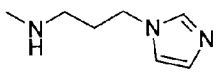
[表51]

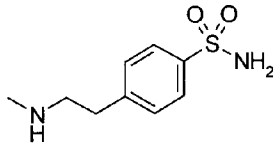
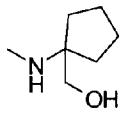
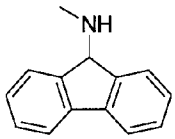
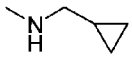
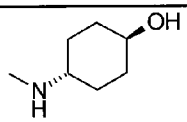
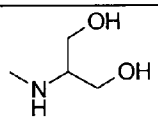
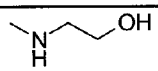
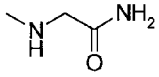
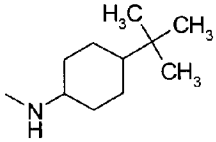
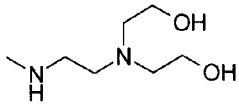
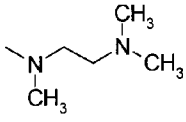
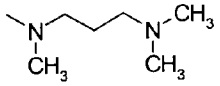
Ex	-W-R^3
C022	
C023	
C024	
C025	
C026	
C027	
C028	
C029	
C030	
C031	
C032	
C033	

Ex	-W-R^3
C034	
C035	
C036	
C037	
C038	
C039	
C040	
C041	
C042	
C043	
C044	
C045	

[0230]

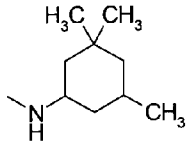
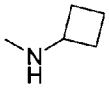
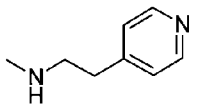
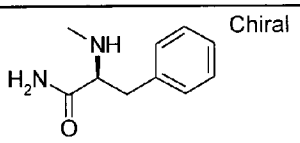
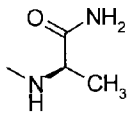
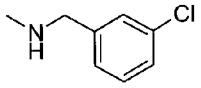
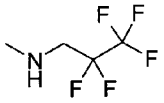
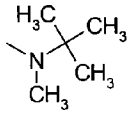
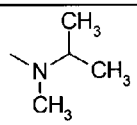
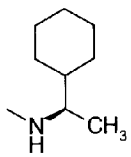
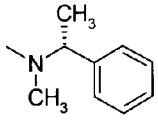
[表52]

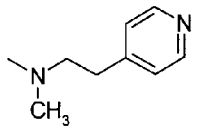
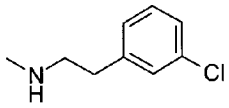
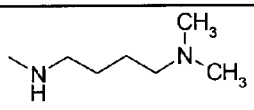
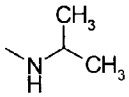
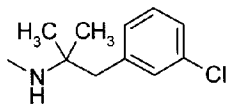
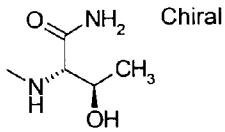
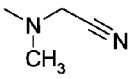
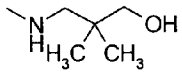
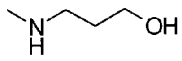
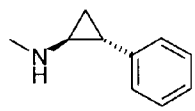
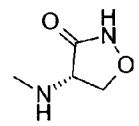
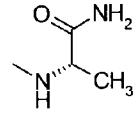
Ex	-W-R^3
C046	
C047	
C048	
C049	
C050	
C051	
C052	
C053	
C054	
C055	
C056	
C057	

Ex	-W-R^3
C058	
C059	
C060	
C061	
C062	
C063	
C064	
C065	
C066	
C067	
C068	
C069	

[0231]

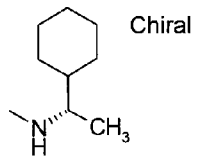
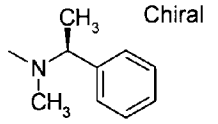
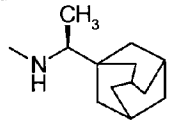
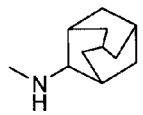
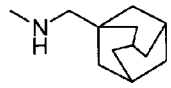
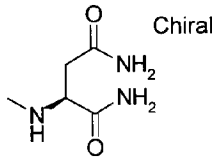
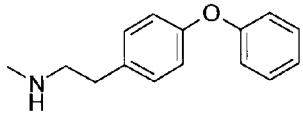
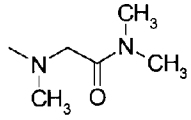
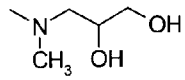
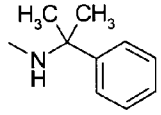
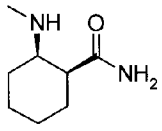
[表53]

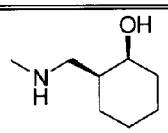
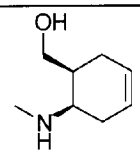
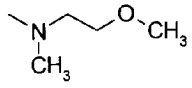
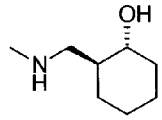
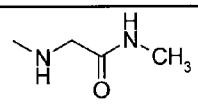
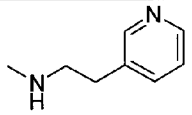
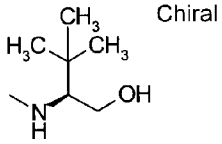
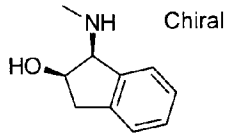
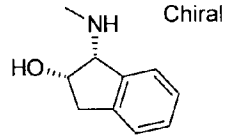
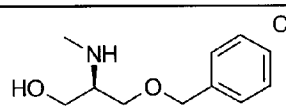
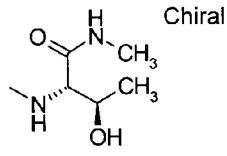
Ex	-W-R^3
C070	
C071	
C072	
C073	 Chiral
C074	 Chiral
C075	
C076	
C077	
C078	
C079	 Chiral
C080	 Chiral

Ex	-W-R^3
C081	
C082	
C083	
C084	
C085	
C086	 Chiral
C087	
C088	
C089	
C090	
C091	 Chiral
C092	 Chiral

[0232]

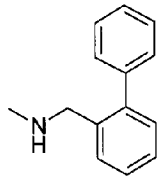
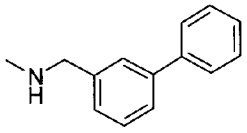
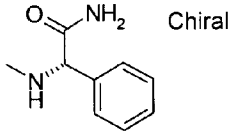
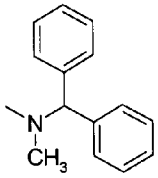
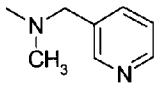
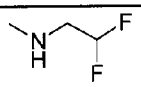
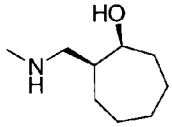
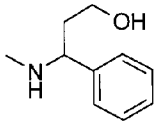
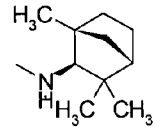
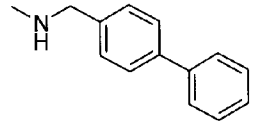
[表54]

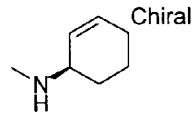
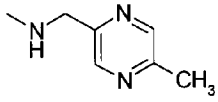
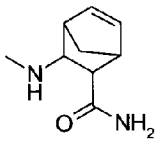
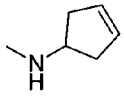
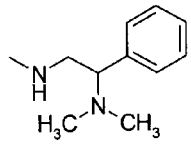
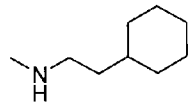
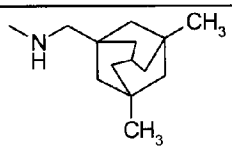
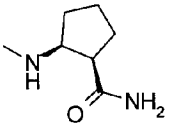
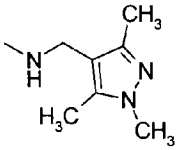
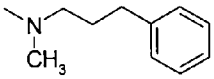
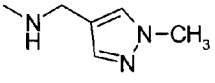
Ex	-W-R^3
C093	
C094	
C095	
C096	
C097	
C098	
C099	
C100	
C101	
C102	
C103	

Ex	-W-R^3
C104	
C105	
C106	
C107	
C108	
C109	
C110	
C111	
C112	
C113	
C114	

[0233]

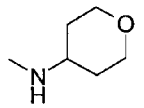
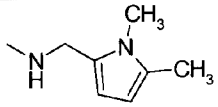
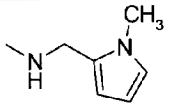
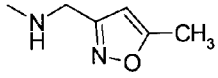
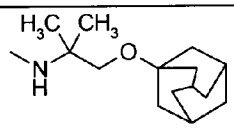
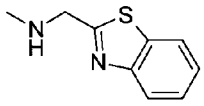
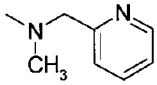
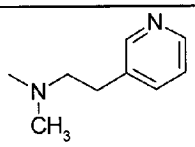
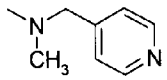
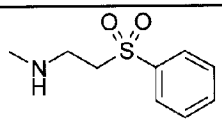
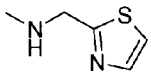
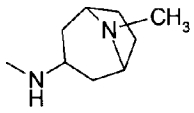
[表55]

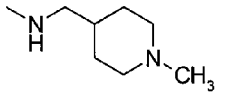
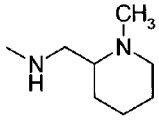
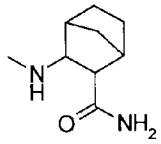
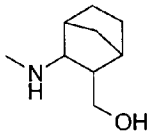
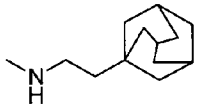
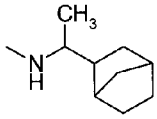
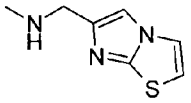
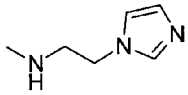
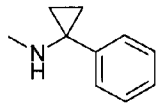
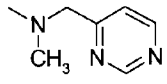
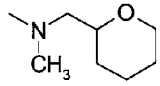
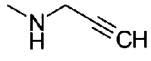
Ex	-W-R^3
C115	
C116	
C117	 Chiral
C118	
C119	
C120	
C121	
C122	
C123	
C124	

Ex	-W-R^3
C125	 Chiral
C126	
C127	
C128	
C129	
C130	
C131	
C132	
C133	
C134	
C135	

[0234]

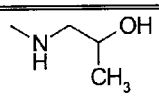
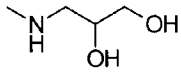
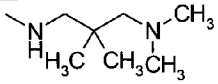
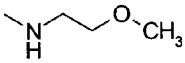
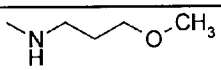
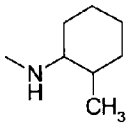
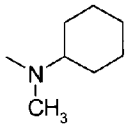
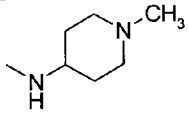
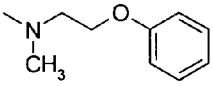
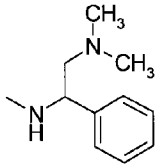
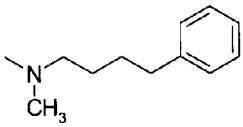
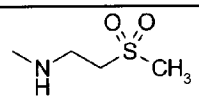
[表56]

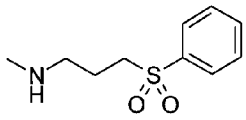
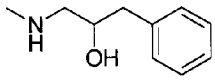
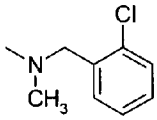
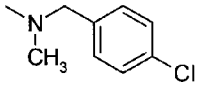
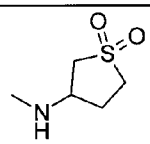
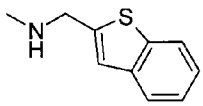
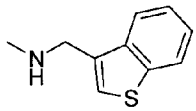
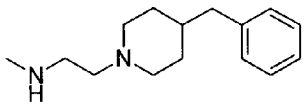
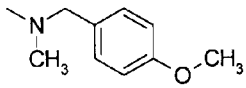
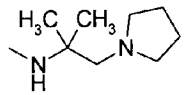
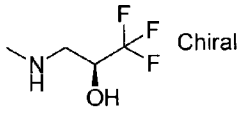
Ex	-W-R^3
C136	
C137	
C138	
C139	
C140	
C141	
C142	
C143	
C144	
C145	
C146	
C147	

Ex	-W-R^3
C148	
C149	
C150	
C151	
C152	
C153	
C154	
C155	
C156	
C157	
C158	
C159	

[0235]

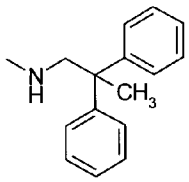
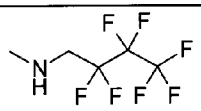
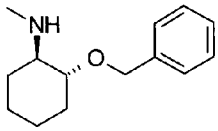
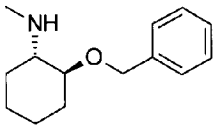
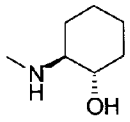
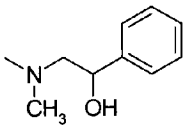
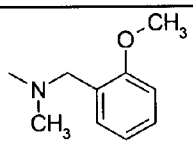
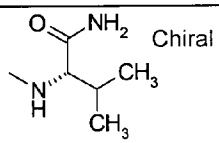
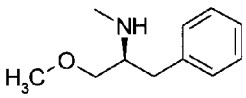
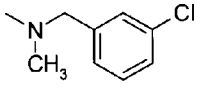
[表57]

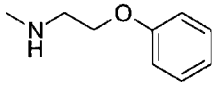
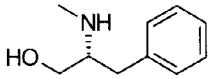
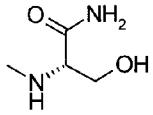
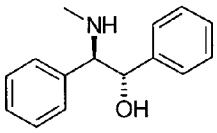
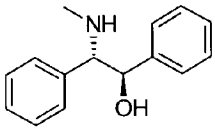
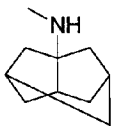
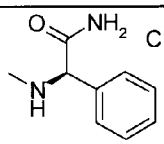
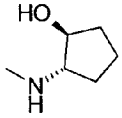
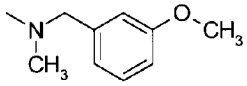
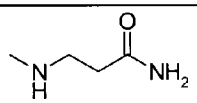
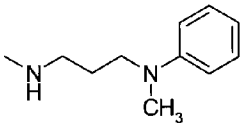
Ex	-W-R^3
C160	
C161	
C162	
C163	
C164	
C165	
C166	
C167	
C168	
C169	
C170	
C171	

Ex	-W-R^3
C172	
C173	
C174	
C175	
C176	
C177	
C178	
C179	
C180	
C181	
C182	 Chiral

[0236]

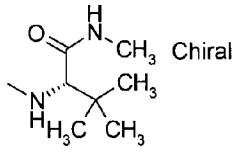
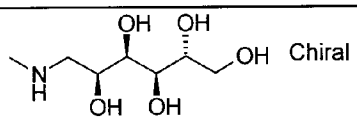
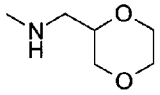
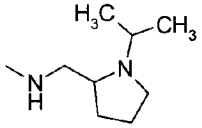
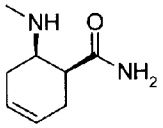
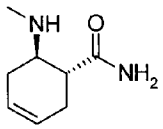
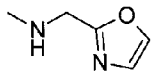
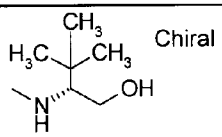
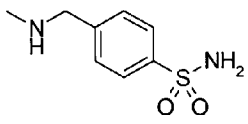
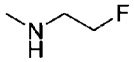
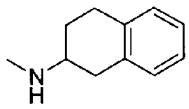
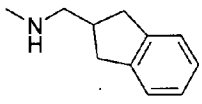
[表58]

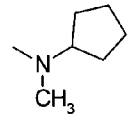
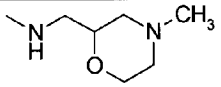
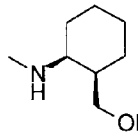
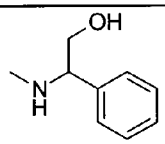
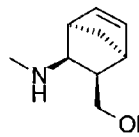
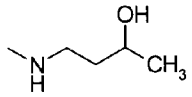
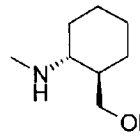
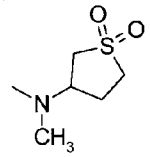
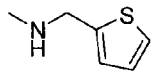
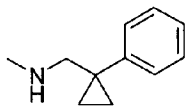
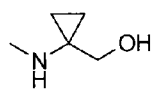
Ex	-W-R^3
C183	
C184	
C185	 Chiral
C186	 Chiral
C187	
C188	
C189	
C190	 Chiral
C191	 Chiral
C192	

Ex	-W-R^3
C193	
C194	 Chiral
C195	 Chiral
C196	 Chiral
C197	 Chiral
C198	
C199	 Chiral
C200	
C201	
C202	
C203	

[0237]

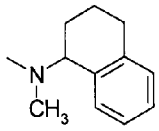
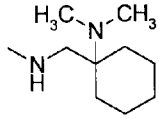
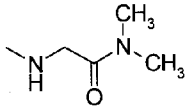
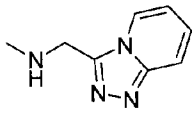
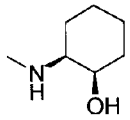
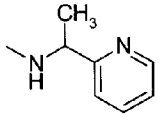
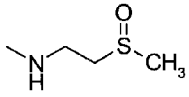
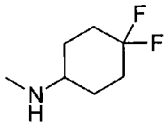
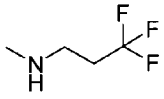
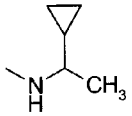
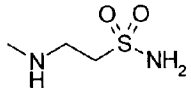
[表59]

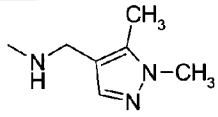
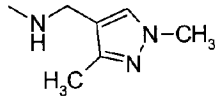
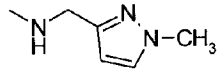
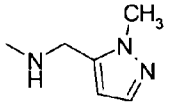
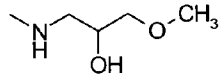
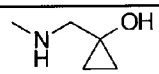
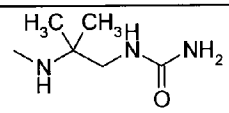
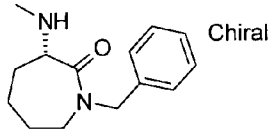
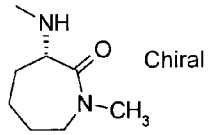
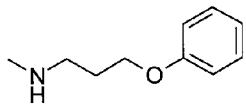
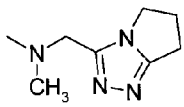
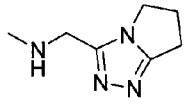
Ex	-W-R^3
C204	 Chiral
C205	 Chiral
C206	
C207	
C208	
C209	
C210	
C211	 Chiral
C212	
C213	
C214	
C215	

Ex	-W-R^3
C216	
C217	
C218	
C219	
C220	
C221	
C222	
C223	
C224	
C225	
C226	

[0238]

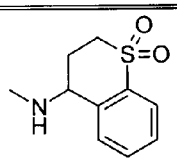
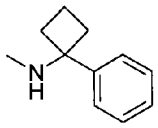
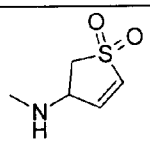
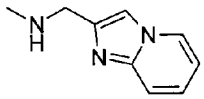
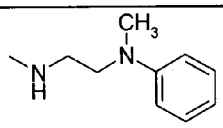
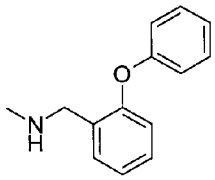
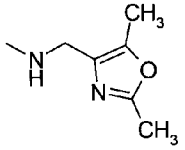
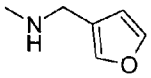
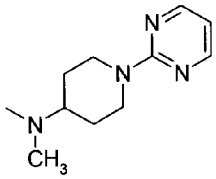
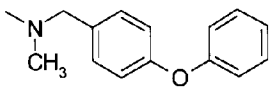
[表60]

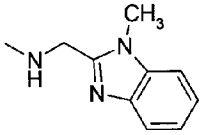
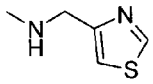
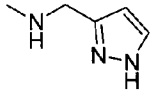
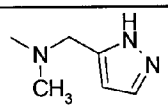
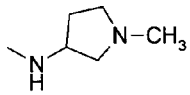
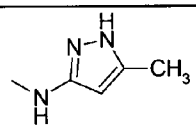
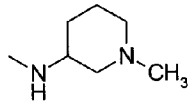
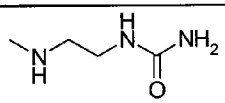
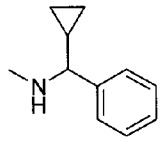
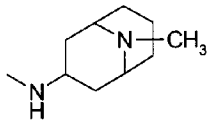
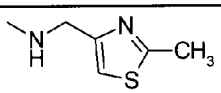
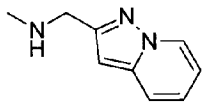
Ex	-W-R^3
C227	
C228	
C229	
C230	
C231	
C232	
C233	
C234	
C235	
C236	
C237	

Ex	-W-R^3
C238	
C239	
C240	
C241	
C242	
C243	
C244	
C245	 Chiral
C246	 Chiral
C247	
C248	
C249	

[0239]

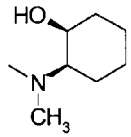
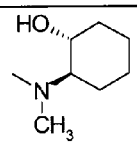
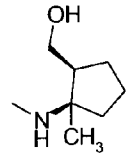
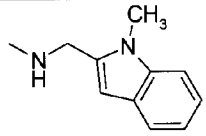
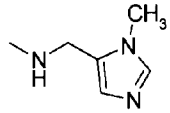
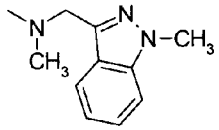
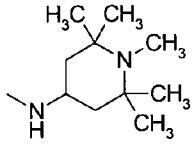
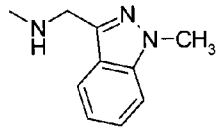
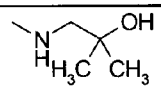
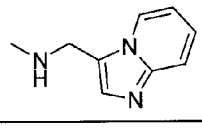
[表61]

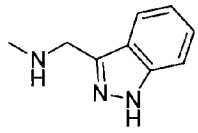
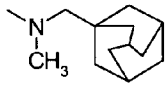
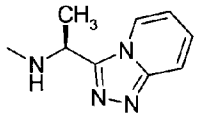
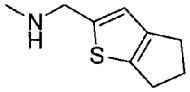
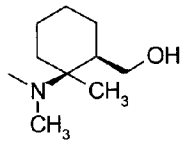
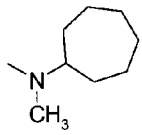
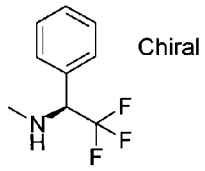
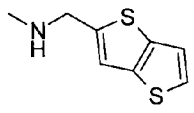
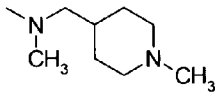
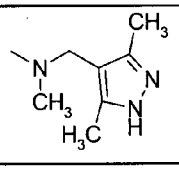
Ex	-W-R^3
C250	
C251	
C252	
C253	
C254	
C255	
C256	
C257	
C258	
C259	

Ex	-W-R^3
C260	
C261	
C262	
C263	
C264	
C265	
C266	
C267	
C268	
C269	
C270	
C271	

[0240]

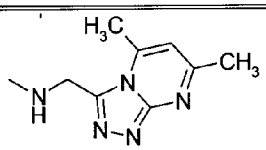
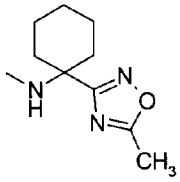
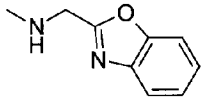
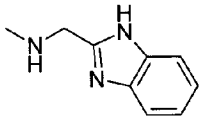
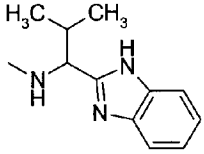
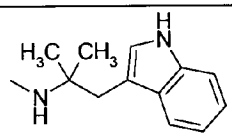
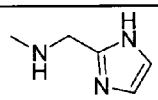
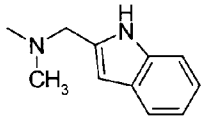
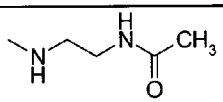
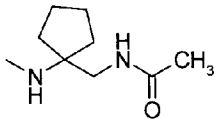
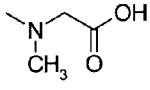
[表62]

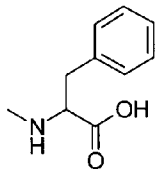
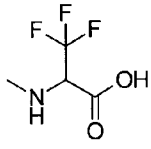
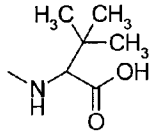
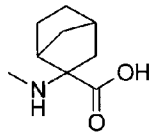
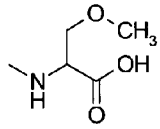
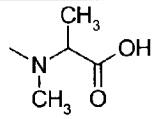
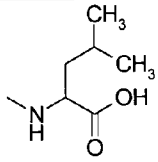
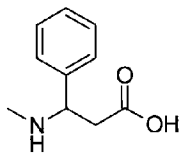
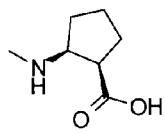
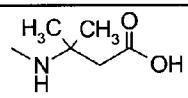
Ex	-W-R^3
C272	
C273	
C274	
C275	
C276	
C277	
C278	
C279	
C280	
C281	

Ex	-W-R^3
C282	
C283	
C284	 Chiral
C285	
C286	
C287	
C288	 Chiral
C289	
C290	
C291	

[0241]

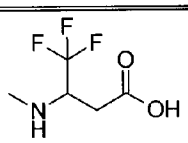
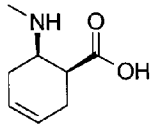
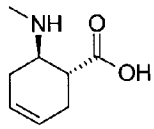
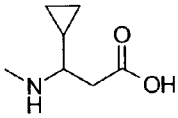
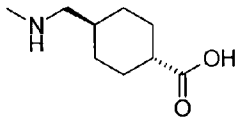
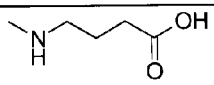
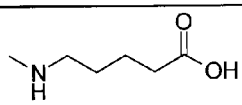
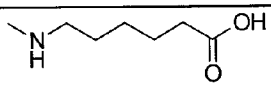
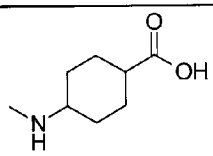
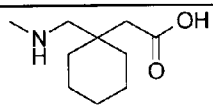
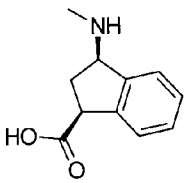
[表63]

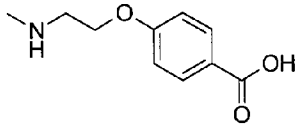
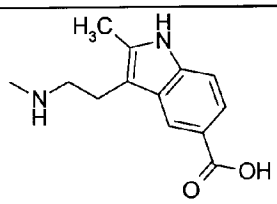
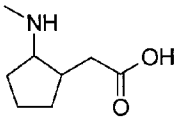
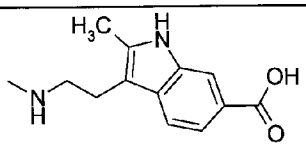
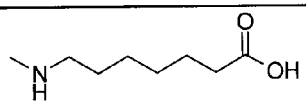
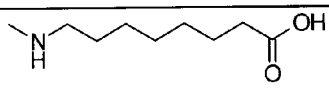
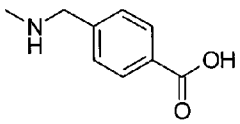
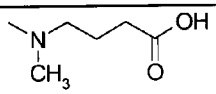
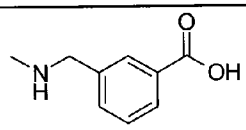
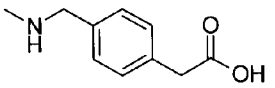
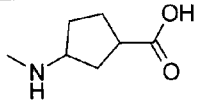
Ex	-W-R^3
C292	
C293	
C294	
C295	
C296	
C297	
C298	
C299	
C300	
C301	
C302	

Ex	-W-R^3
C303	
C304	
C305	
C306	
C307	
C308	
C309	
C310	
C311	
C312	

[0242]

[表64]

Ex	-W-R^3
C313	
C314	
C315	
C316	
C317	
C318	
C319	
C320	
C321	
C322	
C323	

Ex	-W-R^3
C324	
C325	
C326	
C327	
C328	
C329	
C330	
C331	
C332	
C333	
C334	

[0243]

[表65]

Ex	DAT
C001	RT: 1.8 ESI+: 365
C002	RT: 2.99 ESI+: 461
C003	RT: 2.4 ESI+: 393
C004	RT: 2.55 ESI+: 407
C005	RT: 2.53 ESI+: 431
C006	RT: 2.72 ESI+: 421
C007	RT: 2.75 ESI+: 455
C008	RT: 1.72 ESI+: 392
C009	RT: 1.66 ESI+: 383
C010	RT: 1.79 ESI+: 450
C011	RT: 2.11 ESI+: 405
C012	RT: 2.63 ESI+: 441
C013	RT: 2.32 ESI+: 437
C014	RT: 2.72 ESI+: 421
C015	RT: 1.5 ESI+: 413
C016	RT: 2.04 ESI+: 411
C017	RT: 2.25 ESI+: 459
C018	RT: 1.95 ESI+: 409
C019	RT: 1.24 ESI+: 416
C020	RT: 1.36 ESI+: 444
C021	RT: 1.11 ESI+: 430
C022	RT: 1.08 ESI+: 416
C023	RT: 0.98 ESI+: 416
C024	RT: 2.28 ESI+: 480
C025	RT: 2.4 ESI+: 381
C026	RT: 1.92 ESI+: 397
C027	RT: 2.78 ESI+: 491
C028	RT: 2.49 ESI+: 429
C029	RT: 2.62 ESI+: 409
C030	RT: 1.97 ESI+: 397
C031	RT: 1.58 ESI+: 383

Ex	DAT
C032	RT: 2.49 ESI+: 395
C033	RT: 2.36 ESI+: 415
C034	RT: 2.53 ESI+: 449
C035	RT: 2.46 ESI+: 445
C036	RT: 2.37 ESI+: 445
C037	RT: 2.58 ESI+: 449
C038	RT: 2.37 ESI+: 445
C039	RT: 1.99 ESI+: 407
C040	RT: 2.5 ESI+: 395
C041	RT: 2.16 ESI+: 445
C042	RT: 2.81 ESI+: 505
C043	RT: 2.31 ESI+: 381
C044	RT: 0.81 ESI+: 396
C045	RT: 2.49 ESI+: 429
C046	RT: 2.65 ESI+: 463
C047	RT: 2.56 ESI+: 459
C048	RT: 2.48 ESI+: 459
C049	RT: 2.68 ESI+: 463
C050	RT: 2.47 ESI+: 459
C051	RT: 2.67 ESI+: 409
C052	RT: 2.88 ESI+: 519
C053	RT: 0.89 ESI+: 410
C054	RT: 2.63 ESI+: 443
C055	RT: 2.62 ESI+: 429
C056	RT: 2.71 ESI+: 443
C057	RT: 0.99 ESI+: 433
C058	RT: 1.82 ESI+: 508
C059	RT: 2.21 ESI+: 423
C060	RT: 2.86 ESI+: 489
C061	RT: 2.17 ESI+: 379
C062	RT: 1.65 ESI+: 423

Ex	DAT
C063	RT: 1.16 ESI+: 399
C064	RT: 1.35 ESI+: 369
C065	RT: 1.05 ESI+: 382
C066	RT: 3.06 ESI+: 463
C067	RT: 0.79 ESI+: 456
C068	RT: 0.96 ESI+: 410
C069	RT: 1.11 ESI+: 424
C070	RT: 2.96 ESI+: 449
C071	RT: 2.23 ESI+: 379
C072	RT: 1.09 ESI+: 430
C073	RT: 1.99 ESI+: 472
C074	RT: 1.2 ESI+: 396
C075	RT: 2.56 ESI+: 449
C076	RT: 2.32 ESI+: 457
C077	RT: 2.6 ESI+: 395
C078	RT: 2.41 ESI+: 381
C079	RT: 2.85 ESI+: 435
C080	RT: 2.77 ESI+: 443
C081	RT: 1.29 ESI+: 444
C082	RT: 2.66 ESI+: 463
C083	RT: 1.02 ESI+: 424
C084	RT: 2.1 ESI+: 367
C085	RT: 2.93 ESI+: 491
C086	RT: 1.21 ESI+: 426
C087	RT: 1.66 ESI+: 378
C088	RT: 1.93 ESI+: 411
C089	RT: 1.46 ESI+: 383
C090	RT: 2.53 ESI+: 441
C091	RT: 1.36 ESI+: 410
C092	RT: 1.2 ESI+: 396
C093	RT: 2.85 ESI+: 435

[0244]

[表66]

Ex	DAT
C094	RT: 2.77 ESI+: 443
C095	RT: 3.12 ESI+: 487
C096	RT: 2.92 ESI+: 459
C097	RT: 3.02 ESI+: 473
C098	RT: 0.95 ESI+: 439
C099	RT: 2.9 ESI+: 521
C100	RT: 1.7 ESI+: 424
C101	RT: 1.51 ESI+: 413
C102	RT: 2.59 ESI+: 443
C103	RT: 1.96 ESI+: 450
C104	RT: 2.2 ESI+: 437
C105	RT: 2.09 ESI+: 435
C106	RT: 2.04 ESI+: 397
C107	RT: 2.2 ESI+: 437
C108	RT: 1.21 ESI+: 396
C109	RT: 1.13 ESI+: 430
C110	RT: 2.22 ESI+: 425
C111	RT: 2.36 ESI+: 457
C112	RT: 2.36 ESI+: 457
C113	RT: 2.3 ESI+: 489
C114	RT: 1.32 ESI+: 440
C115	RT: 2.81 ESI+: 491
C116	RT: 2.84 ESI+: 491
C117	RT: 1.79 ESI+: 458
C118	RT: 3.02 ESI+: 505
C119	RT: 1.38 ESI+: 430
C120	RT: 1.76 ESI+: 389
C121	RT: 2.38 ESI+: 451
C122	RT: 2.11 ESI+: 459
C123	RT: 3 ESI+: 461
C124	RT: 2.84 ESI+: 491

Ex	DAT
C125	RT: 2.48 ESI+: 405
C126	RT: 1.77 ESI+: 431
C127	RT: 2.02 ESI+: 460
C128	RT: 2.29 ESI+: 391
C129	RT: 1.42 ESI+: 472
C130	RT: 2.89 ESI+: 435
C131	RT: 3.21 ESI+: 501
C132	RT: 1.82 ESI+: 436
C133	RT: 2 ESI+: 447
C134	RT: 2.84 ESI+: 457
C135	RT: 1.78 ESI+: 419
C136	RT: 1.83 ESI+: 409
C137	RT: 2.36 ESI+: 432
C138	RT: 2.17 ESI+: 418
C139	RT: 1.87 ESI+: 420
C140	RT: 3.26 ESI+: 531
C141	RT: 2.33 ESI+: 472
C142	RT: 1.7 ESI+: 430
C143	RT: 1.36 ESI+: 444
C144	RT: 1.24 ESI+: 430
C145	RT: 1.95 ESI+: 493
C146	RT: 1.82 ESI+: 422
C147	RT: 1.08 ESI+: 448
C148	RT: 1.01 ESI+: 436
C149	RT: 1.07 ESI+: 436
C150	RT: 2.09 ESI+: 462
C151	RT: 2.25 ESI+: 449
C152	RT: 3.14 ESI+: 487
C153	RT: 2.85 ESI+: 447
C154	RT: 1.4 ESI+: 461
C155	RT: 0.85 ESI+: 419

Ex	DAT
C156	RT: 2.44 ESI+: 441
C157	RT: 1.8 ESI+: 431
C158	RT: 2.5 ESI+: 437
C159	RT: 1.69 ESI+: 363
C160	RT: 1.58 ESI+: 383
C161	RT: 1.19 ESI+: 399
C162	RT: 1.1 ESI+: 438
C163	RT: 1.74 ESI+: 383
C164	RT: 1.88 ESI+: 397
C165	RT: 2.67 ESI+: 421
C166	RT: 2.82 ESI+: 421
C167	RT: 0.9 ESI+: 422
C168	RT: 2.68 ESI+: 459
C169	RT: 1.49 ESI+: 472
C170	RT: 2.96 ESI+: 471
C171	RT: 1.32 ESI+: 431
C172	RT: 2.05 ESI+: 507
C173	RT: 2.3 ESI+: 459
C174	RT: 2.79 ESI+: 463
C175	RT: 2.78 ESI+: 463
C176	RT: 1.42 ESI+: 443
C177	RT: 2.63 ESI+: 471
C178	RT: 2.67 ESI+: 471
C179	RT: 1.85 ESI+: 526
C180	RT: 2.62 ESI+: 459
C181	RT: 1.19 ESI+: 450
C182	RT: 1.94 ESI+: 437
C183	RT: 2.94 ESI+: 519
C184	RT: 2.56 ESI+: 507
C185	RT: 2.78 ESI+: 513
C186	RT: 2.78 ESI+: 513

[0245]

[表67]

Ex	DAT
C187	RT : 2.06 ESI+ : 423
C188	RT : 2.36 ESI+ : 459
C189	RT : 2.7 ESI+ : 459
C190	RT : 1.64 ESI+ : 424
C191	RT : 2.56 ESI+: 473
C192	RT: 2.77 ESI+: 463
C193	RT: 2.45 ESI+: 445
C194	RT: 2.25 ESI+: 459
C195	RT: 1.01 ESI+: 412
C196	RT: 2.47 ESI+: 521
C197	RT: 2.47 ESI+: 521
C198	RT: 2.87 ESI+: 445
C199	RT: 1.79 ESI+: 458
C200	RT: 1.8 ESI+: 409
C201	RT: 2.62 ESI+: 459
C202	RT: 1.26 ESI+: 396
C203	RT: 1.96 ESI+: 472
C204	RT: 1.97 ESI+: 452
C205	RT: 0.99 ESI+: 489
C206	RT: 1.7 ESI+: 425
C207	RT: 1.14 ESI+: 450
C208	RT: 1.82 ESI+: 448
C209	RT: 1.84 ESI+: 448
C210	RT: 1.65 ESI+: 406
C211	RT: 2.21 ESI+: 425
C212	RT: 1.7 ESI+: 494
C213	RT: 1.62 ESI+: 371
C214	RT: 2.72 ESI+: 455
C215	RT: 2.68 ESI+: 455
C216	RT: 2.68 ESI+: 407
C217	RT: 0.92 ESI+: 438

Ex	DAT
C218	RT: 2.19 ESI+: 437
C219	RT: 2.07 ESI+: 445
C220	RT: 2.14 ESI+: 447
C221	RT: 1.68 ESI+: 397
C222	RT: 2.19 ESI+: 437
C223	RT: 1.63 ESI+: 457
C224	RT: 2.26 ESI+: 421
C225	RT: 2.68 ESI+: 455
C226	RT: 1.63 ESI+: 395
C227	RT: 2.94 ESI+: 469
C228	RT: 1.4 ESI+: 464
C229	RT: 1.5 ESI+: 410
C230	RT: 1.56 ESI+: 456
C231	RT: 2.18 ESI+: 423
C232	RT: 1.46 ESI+: 430
C233	RT: 1.28 ESI+: 415
C234	RT: 2.32 ESI+: 443
C235	RT: 2.13 ESI+: 421
C236	RT: 2.37 ESI+: 393
C237	RT: 1.21 ESI+: 432
C238	RT: 1.93 ESI+: 433
C239	RT: 1.93 ESI+: 433
C240	RT: 1.8 ESI−: 419
C241	RT: 1.78 ESI+: 419
C242	RT: 1.56 ESI+: 413
C243	RT: 1.74 ESI+: 395
C244	RT: 1.79 ESI+: 439
C245	RT: 2.58 ESI+: 526
C246	RT: 1.97 ESI+: 450
C247	RT: 2.54 ESI+: 459
C248	RT: 1.5 ESI+: 460

Ex	DAT
C249	RT: 1.24 ESI+: 446
C250	RT: 1.94 ESI+: 505
C251	RT: 2.71 ESI+: 455
C252	RT: 1.41 ESI+: 441
C253	RT: 1.15 ESI+: 455
C254	RT: 2.42 ESI+: 458
C255	RT: 2.82 ESI+: 507
C256	RT: 2.19 ESI+: 434
C257	RT: 2.1 ESI+: 405
C258	RT: 2.51 ESI+: 500
C259	RT: 3 ESI+: 521
C260	RT: 1.4 ESI−: 469
C261	RT: 1.82 ESI−: 422
C262	RT: 1.68 ESI−: 405
C263	RT: 1.97 ESI−: 419
C264	RT: 0.84 ESI−: 408
C265	RT: 1.82 ESI−: 419
C266	RT: 0.95 ESI−: 422
C267	RT: 1.24 ESI−: 411
C268	RT: 2.63 ESI+: 455
C269	RT: 1.05 ESI+: 462
C270	RT: 2.03 ESI+: 436
C271	RT: 2.18 ESI+: 455
C272	RT: 2.41 ESI−: 437
C273	RT: 2.33 ESI+: 437
C274	RT: 2.38 ESI−: 437
C275	RT: 2.59 ESI+: 468
C276	RT: 0.95 ESI−: 419
C277	RT: 2.58 ESI−: 483
C278	RT: 1.28 ESI−: 478
C279	RT: 2.38 ESI−: 469

[0246]

[表68]

Ex	DAT
C280	RT: 1.78 ESI+: 397
C281	RT: 1.18 ESI+: 455
C282	RT: 2.24 ESI+: 455
C283	RT: 3.22 ESI+: 487
C284	RT: 1.69 ESI+: 470
C285	RT: 2.73 ESI+: 461
C286	RT: 1.49 ESI+: 465
C287	RT: 2.95 ESI+: 435
C288	RT: 2.59 ESI+: 483
C289	RT: 2.56 ESI+: 477
C290	RT: 1.23 ESI+: 450
C291	RT: 2.02 ESI+: 447
C292	RT: 1.83 ESI+: 485
C293	RT: 2.38 ESI+: 489
C294	RT: 2.22 ESI+: 456
C295	RT: 1.4 ESI+: 455
C296	RT: 1.61 ESI+: 497
C297	RT: 2.73 ESI+: 496
C298	RT: 0.9 ESI+: 405
C299	RT: 2.68 ESI+: 468

Ex	DAT
C300	RT: 1.39 ESI+: 410
C301	RT: 2.1 ESI+: 464
C302	RT: 1.61 ESI+: 397
C303	RT: 2.27 ESI+: 473
C304	RT: 1.68 ESI+: 451
C305	RT: 2.19 ESI+: 439
C306	RT: 2.25 ESI+: 463
C307	RT: 1.61 ESI+: 427
C308	RT: 1.92 ESI+: 411
C309	RT: 2.25 ESI+: 439
C310	RT: 2.17 ESI+: 473
C311	RT: 2.12 ESI+: 437
C312	RT: 2.07 ESI+: 425
C313	RT: 2.03 ESI+: 465
C314	RT: 2.14 ESI+: 449
C315	RT: 2.11 ESI+: 449
C316	RT: 2 ESI+: 437
C317	RT: 2.16 ESI+: 465
C318	RT: 1.66 ESI+: 411
C319	RT: 1.85 ESI+: 425

Ex	DAT
C320	RT: 2.04 ESI+: 439
C321	RT: 1.89 ESI+: 451
C322	RT: 2.53 ESI+: 479
C323	RT: 2.12 ESI+: 485
C324	RT: 2.19 ESI+: 489
C325	RT: 2.25 ESI+: 526
C326	RT: 2.2 ESI+: 451
C327	RT: 2.32 ESI+: 526
C328	RT: 2.22 ESI+: 453
C329	RT: 2.39 ESI+: 467
C330	RT: 2.1 ESI+: 459
C331	RT: 1.96 ESI+: 425
C332	RT: 2.15 ESI+: 459
C333	RT: 2.16 ESI+: 473
C334	RT: 2.01 ESI+: 437

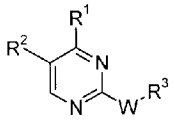
産業上の利用可能性

[0247] 本発明医薬の有効成分である化合物は、カンナビノイド２型受容体に対する強力なアゴニスト作用と、これに基づく良好な薬理作用を有することから、本発明の医薬組成物は、炎症性疾患、疼痛等のカンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防又は治療剤として使用しうる。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）の化合物又はその塩。

[化21]



(I)

[式中、

R^1：低級アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、-O-低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-低級アルキレン-C_{3-6}シクロアルキル、又は-低級アルキレン-O-低級アルキル；

R^2：$-C(O)R^{20}$、$-C(O)NR^{21}R^{22}$、-低級アルキレン-R^{20}、-低級アルキレン-$NR^{21}R^{22}$、-低級アルキレン-$NR^0C(O)R^{21}$、-低級アルキレン-OR^{21}、$-NR^0C(O)R^{21}$、$-NR^0C(O)OR^{21}$、$-NR^0C(O)NR^{21}R^{22}$、$-NR^0S(O)_2R^{21}$、又は$-NR^0S(O)_2NR^{21}R^{22}$；

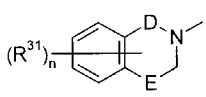
W：$-CH_2$、$-NR^0-$、-O-、又は$-S(O)_m-$；

R^3：C_{3-10}アルキル；C_{2-6}アルケニル；C_{2-6}アルキニル；ハロゲノC_{3-6}アルキル；G^1群から選択される１～５個の基で置換されたC_{1-10}アルキル；R^{30}；$-C_{1-10}$アルキレン-R^{30}；$-C_{1-10}$アルキレン-O-R^{30}；$-C_{1-10}$アルキレン-O-低級アルキレン-R^{30}；$-C_{1-10}$アルキレン-$S(O)_2-R^{30}$；$-X-C(R^0)(フェニル)_2$；又は-CH(フェニル)-CH(OH)-フェニル；

ここでC_{1-10}アルキレンはG^1群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい；

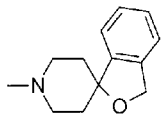
又はWとR^3が一体となって

[化22]



若しくは

[化23]



;

R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル；

R^{20}：G^2群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい、含窒素飽和ヘテロ環基；

R^{21}：低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-低級アルキレン-OR^0、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR^0、-低級アルキレン-O-ハロゲノ低級アルキル、又は、それぞれ環上にG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい、-X-C_{3-10}シクロアルキル、-低級アルキレン-O-C_{3-10}シクロアルキル、-X-C_{3-10}シクロアルケニル、-低級アルキレン-O-C_{3-10}シクロアルケニル、-X-アリール、-低級アルキレン-O-X-アリール、-低級アルキレン-$S(O)_m$-アリール、-X-ヘテロ環基、-低級アルキレン-O-X-ヘテロ環基、若しくは-低級アルキレン-$S(O)_m$-ヘテロ環基；

R^{22}：H、低級アルキル、又は-低級アルキレン-OR^0；

R^{30}：C_{3-10}シクロアルキル、C_{5-10}シクロアルケニル、アリール、又はヘテロ環基；

ここでR^{30}はG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよい；

R^{31}：同一又は互いに異なって、低級アルキル、ハロゲン、-O-低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-C(O)OR^0、又はニトロ；

G^1群：ハロゲン、-C(O)OR^0、-C(O)$N(R^0)_2$、-CN、-OR^0、-O-低級アルキレン-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-$N(R^0)_2$、-$N(R^0)$-フェニル、-N(低級アルキレン-$OR^0)_2$、-NHC(O)-低級アルキル、-$N(R^0)$C(O)$N(R^0)_2$、-$S(O)_m$-低級アルキル、及び-$S(O)_2N(R^0)_2$、；

G^2群：低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-C(O)OR^0、-C(O)$N(R^0)_2$、-CN、-X-OR^0、-O-低級アルキレン-OR^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-OC(O)-低級アルキル、-X-$N(R^0)_2$、オキソ、-X-C_{3-6}シクロアルキル、-X-O-X-C_{3-6}シクロアルキル、-X-フェニル、及び-X-モルホリニル；

G^3群：低級アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-X-C(O)OR^0、-X-C(O)$N(R^0)_2$、-CN、-X-C(O)R^0、-X-OR^0、-O-低級アルキレン-O-R^0、-O-ハロゲノ低級アルキル、-OC(O)-低級アルキル、-X-$N(R^0)_2$、-X-$S(O)_m$-低級アルキル、オキソ、-X-C_{3-10}シクロアルキル、-X-O-X-C_{3-10}シクロアルキル、-X-アリール、-X-C(O)-アリール、-X-O-X-アリール、-X-$S(O)_m$-アリール、-X-ヘテロ環基、-X-O-X-ヘテロ環基、-X-$S(O)_m$-ヘテロ環基、及び、同一炭素に結合する-O-CH_2CH_2-O-；

ここで当該アリール及びヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル、又はオキソで置換されていてもよい；

D：結合、又は-$C(R^{31})_2$-；

E：結合、-$[C(R^{31})_2]_{1-3}$-、又は-O-$C(R^{31})_2$-；

ここでOはベンゼン環と結合する；

X：同一又は互いに異なって、結合又は低級アルキレン；

m：同一又は互いに異なって、0、1、又は2；

n：同一又は互いに異なって、0、1、又は2；

ただし、

(1) R^2が-C(O)R^{20}の場合には、R^1はメチル以外の基であって、-W-R^3は-NH-置換されていてもよいフェニル以外の基であり；

(2) R^2が-C(O)$NR^{21}R^{22}$の場合には、R^3はC_{5-10}シクロアルキル又は-低級アルキレン-C_{5-10}シクロアルキルであり、当該C_{5-10}シクロアルキルはG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよく；

(3) R^2が-低級アルキレン-R^{20}又は-低級アルキレン-$NR^{21}R^{22}$であって、Wが-CH_2-、-NR^0-、-O-、又は-$S(O)_m$-の場合には、R^3はC_{7-10}シクロアルキル又は-低級アルキレン-C_{7-10}シクロアルキルであり、当該C_{7-10}シクロアルキルはG^3群から選択される１～５個の置換基を有していてもよく；

(4) R^2が-低級アルキレン-$NR^0C(O)R^{21}$の場合には、R^1はメチル以外の基であり；

(5) R^2が-$NR^0C(O)R^{21}$、-$NR^0C(O)OR^{21}$、-$NR^0C(O)NR^{21}R^{22}$、-$NR^0S(O)_2R^{21}$、又は-$NR^0S(O)_2NR^{21}R^{22}$の場合には、R^1はメチル以外の基であって、-W-R^3は-CH_2-置換されていてもよい1H-ピラゾール-1-イル、及び-CH_2-置換されていてもよい1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル以外の基であり；

さらに以下の化合物を除く；

2-(シクロヘキシルアミノ)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、

2-(シクロヘキシルアミノ)-N,N-ジエチル-4-イソプロピルピリミジン-5-カルボキサミド、

N-シクロヘキシル-2-(シクロヘキシルアミノ)-4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド、

tert-ブチル ({2-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-4-(トリフルオロメチル)-5-ピリミジニル}メチル)(シクロプロピルメチル)カルバメート、

1-{[5-(メトキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジニル]アミノ}-3-メチル-1H-ピロール-2,5-ジオン、

1-{[4-エチル-5-(メトキシメチル)-2-ピリミジニル](メチル)アミノ}-3-メチル-1H-ピロール-2,5-ジオン、

N-ブチル-5-(フェノキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

2-クロロ-5-ヒドロキシ-N-[2-[[4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フ

ェニル]アミノ]-4-(トリフルオロメチル)-5-ピリミジニル]ベンズアミド、

N-{4-メトキシ-2-[2-(プロピルアミノ)エトキシ]-5-ピリミジニル}-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド、及び

N-{4-メトキシ-2-[2-(プロピルアミノ)エトキシ]-5-ピリミジニル}-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド。]

[請求項2] R^1が低級アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、又はハロゲノ低級アルキルであり、R^2が-C(O)R^{20}であり、Wが-NH-であり、R^3が環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよいC_{7-10}シクロアルキルである請求項１記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R^1が低級アルキル又はC_{3-6}シクロアルキルである請求項２記載の化合物又はその塩。

[請求項4] R^1がハロゲノ低級アルキルである請求項２記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R^{20}が低級アルキル及びハロゲンから選択される１～５個の置換基を有していてもよい1-ピロリジル、1-ピペリジル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである請求項２記載の化合物又はその塩。

[請求項6] R^{20}がモルホリン-4-イル又は1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである請求項５記載の化合物又はその塩。

[請求項7] R^3が環上に低級アルキル、ハロゲン、及びOHから選択される１～５個の置換基を有していてもよい、架橋を有するC_{7-10}シクロアルキルである請求項６記載の化合物又はその塩。

[請求項8] N-アダマンタン-1-イル-5-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

1-{5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-イソプロピル

-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、
rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-シクロプロピル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]ピリミジン-2-アミン、
rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-tert-ブチル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、
N-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-イソプロピル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、
N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-4-イソプロピル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリミジン-2-アミン、
3-({5-[(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル}アミノ)アダマンタン-1-オール、
rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、
5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)-N-[(1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]ピリミジン-2-アミン、
5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-N-(3,5,7-トリフルオロアダマンタン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、
N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、
N-[(1S,2S,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

N-アダマンタン-1-イル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン、

rac-N-[(1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]-5-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-アミン、及び

N-アダマンタン-1-イル-5-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン

からなる群から選択される請求項１記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 請求項１に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項10] 請求項１に記載の化合物又はその塩を含有するカンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物。

[請求項11] カンナビノイド２型受容体に関係する疾患が炎症性疾患である請求項１０記載の医薬組成物。

[請求項12] カンナビノイド２型受容体に関係する疾患が疼痛である請求項１０記載の医薬組成物。

[請求項13] カンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項14] カンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防若しくは治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項15] 請求項１記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなるカンナビノイド２型受容体に関係する疾患の予防若しくは治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/055506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-501228 A (Glaxo Group Ltd.), 12 January 2006 (12.01.2006), entire text & WO 2004/018433 A1 & EP 1539712 A1 & US 2006/0293354 A1	1-13
A	JP 2007-523207 A (Glaxo Group Ltd.), 16 August 2007 (16.08.2007), entire text & WO 2005/080350 A1 & EP 1718620 A1 & US 2008/0261977 A1	1-13
A	JP 2006-510597 A (Merck & Co., Inc.), 30 March 2006 (30.03.2006), entire text & WO 2004/029204 A2 & EP 1546115 A2 & US 2005/0245554 A1	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 May, 2010 (17.05.10)	25 May, 2010 (25.05.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/055506

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

C07D239/34(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K31/538*(2006.01)i, *A61K31/541*(2006.01)i, *A61K31/55*(2006.01)i, *A61P1/02*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P1/08*(2006.01)i, *A61P1/10*(2006.01)i, *A61P1/12*(2006.01)i, *A61P1/14*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P1/18*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P5/14*(2006.01)i, *A61P7/00*(2006.01)i, *A61P7/02*(2006.01)i, *A61P7/06*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P9/02*(2006.01)i, *A61P9/04*(2006.01)i, *A61P9/06*(2006.01)i, *A61P9/08*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P9/12*(2006.01)i, *A61P11/00*(2006.01)i, *A61P11/02*(2006.01)i, *A61P11/06*(2006.01)i, *A61P11/14*(2006.01)i, *A61P13/10*(2006.01)i, *A61P13/12*(2006.01)i, *A61P15/00*(2006.01)i, *A61P15/08*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/02*(2006.01)i, *A61P17/04*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P17/16*(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P19/04*(2006.01)i, *A61P19/06*(2006.01)i, *A61P19/08*(2006.01)i, *A61P19/10*(2006.01)i, *A61P21/00*(2006.01)i, *A61P21/02*(2006.01)i, *A61P21/04*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P25/02*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P25/06*(2006.01)i, *A61P25/08*(2006.01)i, *A61P25/14*(2006.01)i, *A61P25/16*(2006.01)i, *A61P25/18*(2006.01)i, *A61P25/20*(2006.01)i, *A61P25/22*(2006.01)i, *A61P25/24*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P25/30*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P27/06*(2006.01)i, *A61P27/12*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P29/02*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i, *A61P31/06*(2006.01)i, *A61P31/12*(2006.01)i, *A61P31/18*(2006.01)i, *A61P33/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P35/02*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D239/38*(2006.01)i, *C07D239/42*(2006.01)i, *C07D239/48*(2006.01)i, *C07D401/04*(2006.01)i, *C07D401/06*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D403/04*(2006.01)i, *C07D403/12*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D405/14*(2006.01)i, *C07D409/12*(2006.01)i, *C07D413/06*(2006.01)i, *C07D451/04*(2006.01)i, *C07D453/02*(2006.01)i, *C07D491/107*(2006.01)i, *C07D493/08*(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/055506

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D239/34, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/538, A61K31/541, A61K31/55, A61P1/02, A61P1/04, A61P1/08, A61P1/10, A61P1/12, A61P1/14, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/00, A61P7/02, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/02, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/08, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P11/14, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/08, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/16, A61P19/02, A61P19/04, A61P19/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P21/00, A61P21/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P27/02, A61P27/06, A61P27/12, A61P29/00, A61P29/02, A61P31/04, A61P31/06, A61P31/12, A61P31/18, A61P33/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D239/38, C07D239/42, C07D239/48, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/04, C07D403/12, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/12, C07D413/06, C07D451/04, C07D453/02, C07D491/107, C07D493/08

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/055506

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 14,15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０５５５０６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2006-501228 A（グラクソ　グループ　リミテッド）2006.01.12, 全文 & WO 2004/018433 A1 & EP 1539712 A1 & US 2006/0293354 A1	1-13
A	JP 2007-523207 A（グラクソ　グループ　リミテッド）2007.08.16, 全文 & WO 2005/080350 A1 & EP 1718620 A1 & US 2008/0261977 A1	1-13
A	JP 2006-510597 A（メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド）2006.03.30, 全文 & WO 2004/029204 A2 & EP 1546115 A2 & US 2005/0245554 A1	1-13

☐　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１７．０５．２０１０	２５．０５．２０１０

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３５４２
大野　晃
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

発明の属する分野の分類
C07D239/34(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i,
A61P1/10(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i,
A61P7/00(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/02(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P11/14(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/04(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P21/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P29/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/06(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P33/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D239/38(2006.01)i, C07D239/42(2006.01)i, C07D239/48(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D413/06(2006.01)i,
C07D451/04(2006.01)i, C07D453/02(2006.01)i, C07D491/107(2006.01)i,
C07D493/08(2006.01)i

調査を行った最小限資料
C07D239/34, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/538, A61K31/541, A61K31/55, A61P1/02, A61P1/04, A61P1/08, A61P1/10, A61P1/12, A61P1/14, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/00, A61P7/02, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/02, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/08, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P11/14, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/08, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/16, A61P19/02, A61P19/04, A61P19/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P21/00, A61P21/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P27/02, A61P27/06, A61P27/12, A61P29/00, A61P29/02, A61P31/04, A61P31/06, A61P31/12, A61P31/18, A61P33/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D239/38, C07D239/42, C07D239/48, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/12, C07D403/04, C07D403/12, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/12, C07D413/06, C07D451/04, C07D453/02, C07D491/107, C07D493/08

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０５５５０６

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　１４，１５　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項１４，１５は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。