

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-5206

(P2014-5206A)

(43) 公開日 平成26年1月16日(2014.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/06 (2006.01)	C O 7 D 239/06	4 C O 5 O
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 4
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C O 7 1
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 316 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-236958 (P2010-236958)	(71) 出願人	000006677
(22) 出願日	平成22年10月22日 (2010.10.22)		アステラス製薬株式会社
			東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
		(71) 出願人	592086318
			壽製薬株式会社
			長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
		(74) 代理人	100140109
			弁理士 小野 新次郎
		(74) 代理人	100089705
			弁理士 社本 一夫
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物

(57) 【要約】

【課題】 EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 本発明者らは、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性を阻害する作用を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明のアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物が、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有することを知見し、本発明を完成させた。本発明化合物は、癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌等の予防及び／又は治療用医薬組成物として使用しうる。

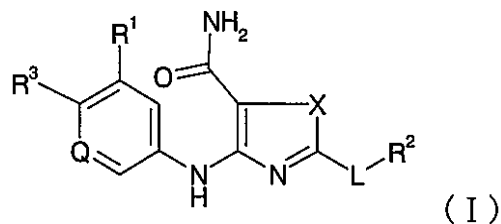
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物又はその塩。

【化1】



(式中、

Qは、C(R⁴)又はNであり、

Lは、N(R⁵)又はSであり、

-X-は、-N=C(R⁶)-又は-C(=O)-N(R⁷)-であり、

R¹は、-H又はハロゲンであり、

R²は、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、G₂群から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル、又はR⁰⁰で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環であり、

QがC(R⁴)である場合、R³及びR⁴のいずれか一方は、(i)-W-Y-Zで示される基、(ii)-W-Vで示される基、(iii)-NR⁰⁰₂、(iv)R⁰⁰又は-OHで置換されていてもよい二環式飽和ヘテロ環、又は(v)オキソで置換されていてもよいシクロアルキルであり、R³及びR⁴の残りの一方は、-H、-OH、ハロゲン、R⁰⁰、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、-O-R⁰⁰、-C(=O)-O-R⁰⁰、-O-R²、-O-シクロアルキル、-O-R⁰⁰で置換されていてもよいフェニル、-SO₂-R⁰⁰、-SO₂-(非芳香族ヘテロ環)、-SO₂-NH-(シクロアルキル)、-C(=O)-O-R⁰⁰で置換されていてもよい低級アルケニル、-O-R^D、非芳香族ヘテロ環、-NH₂、又はシアノであり、

QがNである場合、R³は、(i)-W-Y-Zで示される基、(ii)-W-Vで示される基、(iii)-NR⁰⁰₂、(iv)R⁰⁰又は-OHで置換されていてもよい二環式飽和ヘテロ環、又は(v)オキソで置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R⁵は、-H又は低級アルキルであり、

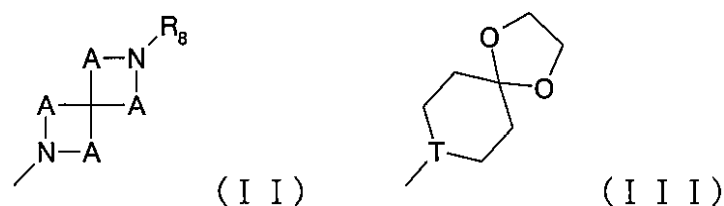
LがN(R⁵)である場合、Lは、R²と一体となって、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、

R⁶は、-H、ハロゲン、R⁰⁰、R^D、シクロアルキル、R^Z、又は-(低級アルキレン)-O-R^Zであり、

R⁷は、-H、R⁰⁰、又はシクロアルキルであり、

Vは、式 (I I) 又は式 (I I I) の基であり、

【化2】



(式中、

-A-は、-(CH₂)_n-であり、

nは、それぞれ同一又は異なって、1又は2であり、

R⁸は、R⁰⁰又はベンジルであり、

Tは、CH又はNである。)

-W-は、結合、又は、それぞれOHで置換されていてもよい、シクロヘキサン-1,4-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、ピペリジン-1,3-ジイル、ピペリジン-

10

20

30

40

50

1,4-ジイル、若しくはピペラジン-1,4-ジイルであり、
 -Y-は、結合、-O-(低級アルキレン)-、低級アルキレン、-O-、又は-NH-であり、
 Zは、G₃群から選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、
 G₁群は、ベンジル、-OH、-NR⁰⁰₂、-C(=O)-O-R⁰⁰、-C(=O)-NR⁰⁰₂、-C(=O)-NH-R⁰⁰、-O-R⁰⁰、
 R⁰⁰、-C(=O)-R^Z、シクロアルキル、-NH₂、-NH-C(=O)-R⁰⁰、-NH-SO₂-R⁰⁰、-NH-R^Z、-NH-
 R⁰⁰、-SO₂-フェニル、-C(=O)-R⁰⁰、-C(=O)-フェニル、-SO₂-R⁰⁰、-C(=O)-(シアノで置換
 されていてもよいシクロアルキル)、オキソ、R^Z、-S-R⁰⁰、非芳香族ヘテロ環、ハロゲン
 、及び-O-ベンジルからなる群であり、
 G₂群は、1以上の-O-R⁰⁰で置換されていてもよいフェニル、-OH、G₁群から選択される1以
 上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、G₁群から選択される1以上の基で置換さ
 れていてもよい非芳香族ヘテロ環、-O-R⁰⁰、ハロゲン、-NR⁰⁰₂、及び-C(=O)-NH-R⁰⁰から
 なる群であり、
 G₃群は、R⁰⁰、-C(=O)-O-R⁰⁰、シクロアルキル、R^Z、-OH、オキソ、-NH-R^Z、-NH-R⁰⁰、-NR⁰⁰₂、
 R⁰⁰で置換されていてもよいフェニル、-C(=O)-R⁰⁰、-SO₂-R⁰⁰、ハロゲン、-N(R^Z)-C
 (=O)-R⁰⁰、-N(R⁰⁰)-C(=O)-R⁰⁰、-NR^Z₂、-N(R⁰⁰)-R^Z、-N(R^Z)-C(=O)-O-R⁰⁰、-N(R⁰⁰)-C(=O)
)-O-R⁰⁰、-NH₂、及び-NH-C(=O)-O-R⁰⁰からなる群であり、
 R⁰⁰は、1以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルであり、
 R^Zは、シアノ、-NH-SO₂-R⁰⁰、-C(=O)-O-R⁰⁰、-SO₂-R⁰⁰、-O-C(=O)-R⁰⁰、-NH-C(=O)-O-R⁰⁰
 、シクロアルキル、-OH、-O-R⁰⁰、-NH₂、-NH-R⁰⁰、及び-NR⁰⁰₂からなる群より選択される
 1以上の基で置換されており、更に1以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル
 であり、
 R^Dは、1以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである。)

10

20

【請求項 2】

-X-が-C(=O)-N(R⁷)-であり、R⁷がR⁰⁰又は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】

QがC(R⁴)であり、LがN(R⁵)であり、R⁵が-Hであり、R¹が-Hであり、R³が-W-Y-Zで示される
 基であり、R⁵が-Hである、請求項 2 記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】

R⁷が低級アルキルである、請求項 3 記載の化合物又はその塩。

30

【請求項 5】

R²が-OH、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、G₁群から
 選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、-O-R⁰⁰、ハロゲン、-
 NR⁰⁰₂、及び-C(=O)-NH-R⁰⁰からなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい
 低級アルキルである、請求項 1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】

QがC(R⁴)であり、LがN(R⁵)であり、R⁵が-Hであり、R¹が-Hであり、R³が-W-Y-Zで示される
 基であり、R⁵が-Hである、請求項 5 記載の化合物又はその塩。

【請求項 7】

-X-が-N=C(R⁶)-であり、R⁶がハロゲン又は低級アルキルである、請求項 6 記載の化合物又
 はその塩。

40

【請求項 8】

LがSである、請求項 1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 9】

-X-が-N=C(R⁶)-であり、R⁶がハロゲン又は低級アルキルであり、R²がG₂群から選択される
 1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルである、請求項 1 記載の化合物又はその
 塩。

【請求項 10】

5-(tert-ブチルアミノ)-6-エチル-3-({3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピ
 ペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、

50

6-エチル-5-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]アミノ}-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、
6-エチル-3-([3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、
3-({3-フルオロ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-イソプロピル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、
1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド、
6-クロロ-5-[(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ]-3-([3-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、
1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-([3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド、又は
1-エチル-4-([3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ)-2-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミドである、請求項1記載の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物、殊に癌治療用医薬組成物の有効成分として有用なアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

肺癌は、気管、気管支、肺胞の細胞が正常機能を失った結果、無秩序に増殖することにより発生するものであり、肺癌による死亡者数は全癌死の17%を占め最も多く、世界中で年間130万人ほどが肺癌で死亡している。

肺癌に対する治療は、手術（外科療法）、抗癌剤（化学療法）、放射線照射（放射線療法）に大別されるが、その組織型によりその治療が奏効するかどうかは変動する。例えば、肺癌の確定診断は、病理医の手による顕微鏡標本の細胞病理組織診断で行われるが、肺癌の20%程度を占める小細胞肺癌は一般的に悪性度が高く、急速に増大、進展し、他の臓器への転移が多く見られることから、発見時にすでに進行癌であることが多い。このため、化学療法や放射線療法が行われることが多いが、これらに対して比較的感受性はあっても多くは再発するため、予後はあまりよくない。一方、残る80%程度を占める非小細胞肺癌は、あるステージまでは手術療法が検討されるものの、そのステージ以降では手術の適応となることはあまりなく、化学療法や放射線療法が治療の主体となる。

従って、いずれの肺癌においても、化学療法はその治療の重要な選択肢である。

【0003】

ALK (Anaplastic lymphoma kinase) は、受容体型チロシンキナーゼであり、中央部に細胞膜貫通領域を有し、そのカルボキシル末端側にチロシンキナーゼ領域、アミノ末端側に細胞外領域を有するタンパク質である。これまでに、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、乳がん、メラノーマ等、いくつかの外胚葉を起源とする癌細胞において全長ALKが発現していることが報告されている（非特許文献1）。また、ヒト悪性リンパ腫の一部の症例において、ALK遺伝子が染色体転座の結果、他の遺伝子（例えば、NPM遺伝子、CLTCL遺伝子、TFG遺伝子、TPM3遺伝子、ATIC遺伝子、及びTPM4遺伝子）と融合し、癌化能を持った融合型チロシンキナーゼを作ることが報告されている（Science, vol.263, p.1281, 1994; Blood, vol.86, p.1954, 1995; Blood, vol.95, p.3204, 2000; Blood, vol.94, p.3265, 1999; Oncogene, vol.20, p.5623, 2001）。炎症性筋線維芽細胞腫瘍（Inflammatory Myofibroblastic Tumor）においても、染色体転座の結果、CARS遺伝子、SEC31L1遺伝子、及びRanBP2遺伝子等の他の遺伝子とALK遺伝子が融合し、融合型チロシンキナーゼを作ることが知

10

20

30

40

50

られている (Laboratory Investigation, a journal of technical methods and pathology, vol.83, p.1255, 2003; International Journal of Cancer, vol.118, p.1181, 2006; Medicinal Research Reviews, vol.28, p.372, 2008)。ALKと融合するパートナー分子の多くは複合体形成ドメインを有し、融合体自身も複合体を形成していると考えられており、この複合体形成がALKのチロシンキナーゼ活性の制御不能を引き起こし、細胞内シグナルが異常に活性化される結果、癌化を引き起こしていると考えられている (Cellular and Molecular Life Science, vol.61, p.2939, 2004; Nature Reviews Cancer, vol.8, p.11, 2008)。

【0004】

また、最近の報告では食道癌においてTPM4-ALK融合蛋白が存在していることがプロテオミックス解析手法によって示されている (World Journal of Gastroenterology, vol.12, p.7104, 2006; Journal of Molecular Medicine, vol.85, p.863, 2007)。さらに、肺癌患者の検体からEML4(echinoderm microtubule associated protein like-4)とALKとの融合遺伝子が確認され、このEML4-ALK融合遺伝子に腫瘍形成能があり、癌の原因遺伝子であること、及びそのキナーゼ活性の阻害剤がEML4-ALK融合タンパクが発現した各種細胞の増殖を抑制することが報告されている (特許文献1、非特許文献2)。さらに当該文献には、EML4-ALK融合タンパクの阻害剤が、EML4-ALKポリヌクレオチド陽性の肺癌患者における肺癌に対する治療薬として有用であることが記載されている。更に肺癌ではEML4-ALKの多くのバリエーションの存在が証明され (特許文献1、Annals of surgical oncology, vol.17, p.889, 2010、Molecular Cancer Research, vol.7, p.1466, 2009、Clinical Cancer Research, vol.15, p.3143, 2009、Cancer, vol.115, p.1723, 2009、Clinical Cancer Research, vol.14, p.6618, 2008、Clinical Cancer Research, vol.14, p.4275, 2008) であり、また、TFG-ALK (Cell, vol.131, p.1190, 2007) 及びKIF5B-ALK (Clinical Cancer Research, vol.15, p.3143, 2009) の存在が報告されている。さらに、EML4-ALKは肺癌にも大腸癌や乳癌の患者でも発現している例があることが知られている (Molecular Cancer Research, vol.7, p.1466, 2009)。

【0005】

また、特許文献1には、EML4-ALK融合タンパクの阻害活性を有する化合物として、以下の化合物A～D (いずれの化合物もALK阻害剤として知られる化合物である。) が例示され、そのEML4-ALK融合タンパクの阻害活性値が具体的に開示されている。しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0006】

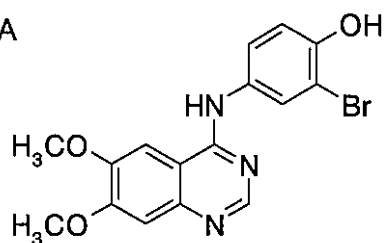
10

20

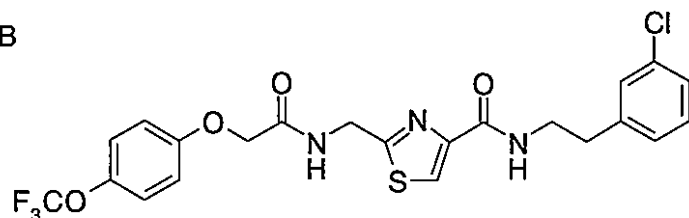
30

【化 1】

化合物A

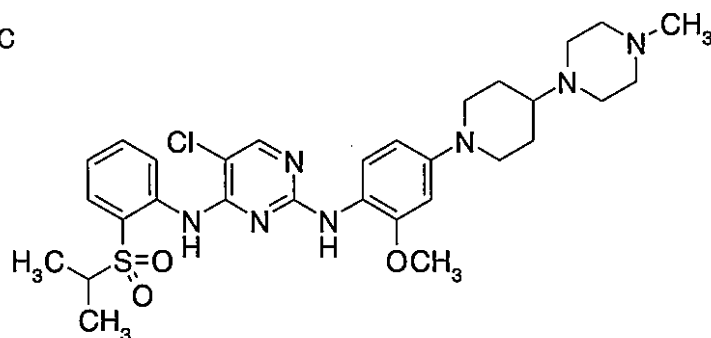


化合物B



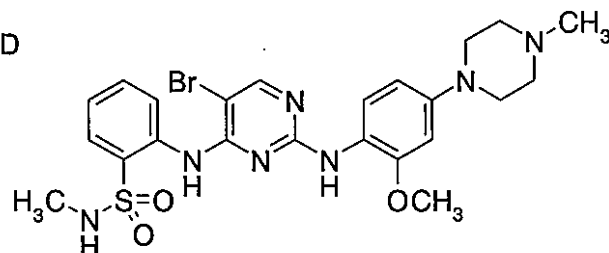
10

化合物C



20

化合物D



30

それぞれの化学名は、化合物Aが4-[(3'-ブロモ-4'-ヒドロキシフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン (WHI-P154とも呼ばれる。)であり、化合物BがN-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-2-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)アセチル]アミノメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミドであり、化合物Cが5-クロロ-N⁴-[2-(イソプロピルスルホニル)フェニル]-N²-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピリミジン-2,4-ジアミン (TAE684とも呼ばれる。)であり、化合物Dが2-[(5-ブロモ-2-{2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ]-N-メチルベンゼンスルホンアミドである。

40

【0007】

また、ALK融合体発現リンパ腫細胞において、ALK阻害活性を有する化合物であるWHI-P154 (前述の化合物A) が細胞増殖抑制、アポトーシスを誘導することが報告されている (非特許文献3)。しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0008】

また、NPM遺伝子とALK遺伝子との融合遺伝子による融合タンパクの阻害剤として、TAE684 (前述の化合物C) が知られている。

TAE684は、特に2つの-NH基に挟まれた中央の環がクロロ置換ピリミジン環である点で

50

、本発明化合物とその化学構造が異なっている。

また、TAE684がNPM-ALK融合タンパクの阻害活性により、未分化大細胞性リンパ腫（ALCL）の進展を阻害したことが報告されている（非特許文献4）。その一方、TAE684を含めた化合物に接着斑キナーゼ（FAK）の阻害活性があり、その阻害活性のため、非小細胞肺癌、小細胞肺癌の予防及び／又は処置に有用であることが記載されているが、具体的な肺癌の治療効果については全く記載されていない（特許文献2）。また、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示もない。

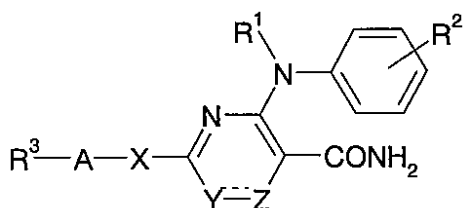
【0009】

なお、ELM4-ALKが非小細胞肺癌細胞（NCI-H2228）で発現していること、TFG-ALKが非小細胞肺癌患者で発現していること、TAE684が非小細胞肺癌細胞（NCI-H2228）の増殖を阻害することが報告されている（特許文献1、非特許文献5、6）。

【0010】

また、下記の化合物が、Syk阻害活性を有し、アレルギー、炎症、免疫疾患、血栓や癌等、Sykの関与する疾患の予防若しくは治療剤の有効成分として有用であることが報告されている（特許文献3）。

【化2】



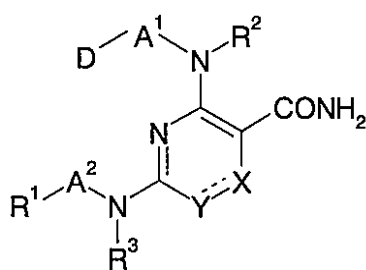
（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はなく、癌に対する治療効果についても具体的開示はない。

【0011】

また、下記の化合物が、プロテインキナーゼC阻害活性を有し、糖尿病性合併症、虚血、炎症や癌等、プロテインキナーゼCの関与する疾患の予防若しくは治療剤の有効成分として有用であることが報告されている（特許文献4）。

【化3】



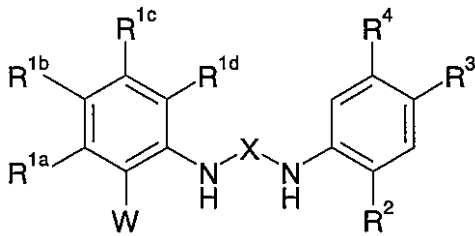
（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はなく、癌に対する治療効果についても具体的開示はない。

【0012】

また、下記の化合物が、EML4-ALK融合タンパク及び変異EGFRタンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有し、肺癌等を含む癌治療剤の有効成分として有用であることが報告されている（特許文献5）。

【化 4】



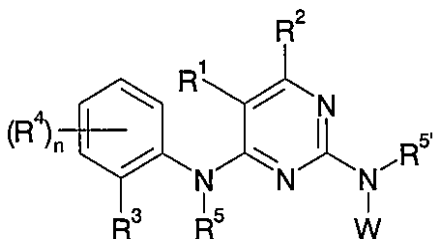
(式中の-X-は、置換されていてもよい1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル又はキナゾリン-2,4-ジイル。その他の式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0013】

また、下記の化合物が、ALKを含む各種キナーゼの阻害活性を有し、細胞増殖性疾患の治療に有用であることが報告されている(特許文献6)。

【化 5】



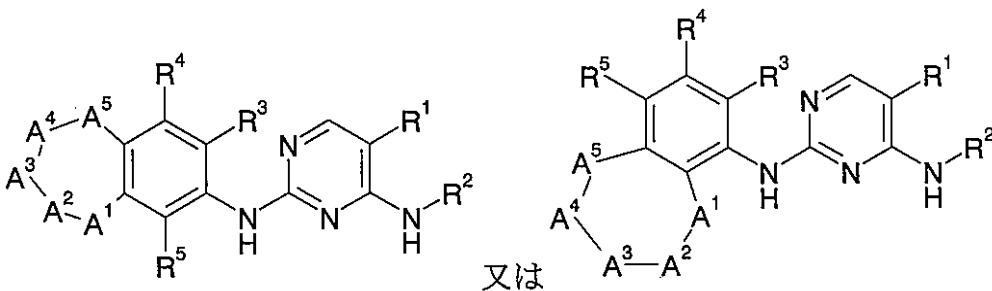
(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0014】

また、下記の化合物が、ALK及び／又はc-Metの阻害活性を有し、増殖性疾患の治療に有用であることが報告されている(特許文献7)。

【化 6】



(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0015】

また、下記の化合物が、ALKを含む各種キナーゼの阻害活性を有し、過剰増殖性疾患や血管新生疾患の治療に有用であることが報告されている(特許文献8)。

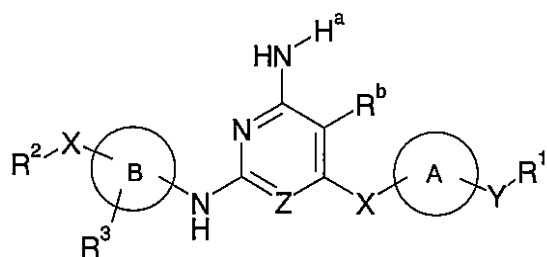
10

20

30

40

【化 7】



(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

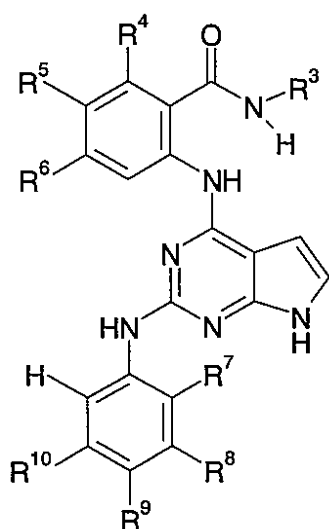
しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

10

【0016】

また、下記の化合物が、IGF-1RやALKを含む各種キナーゼの阻害活性を有し、癌治療に有用であることが報告されている(特許文献9)。

【化 8】



20

(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

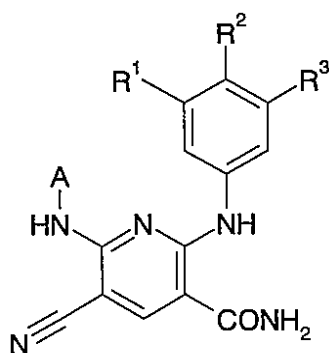
30

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0017】

また、下記の化合物が、Syk阻害活性を有し、アレルギー、自己免疫疾患、癌や骨髄性細胞増殖異常の治療に有用であることが報告されている(特許文献10)。

【化 9】



40

(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

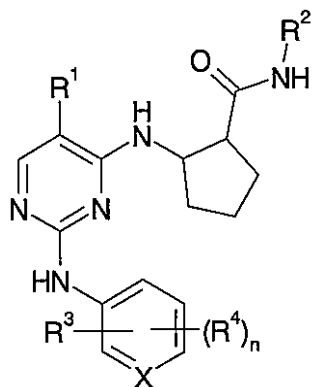
しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はなく、癌に対する治療効果についても具体的開示はない。

50

【0018】

また、下記の化合物が、Aurora-Bキナーゼ阻害活性を有し、癌、感染症、炎症や自己免疫疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献11）。

【化10】



10

（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

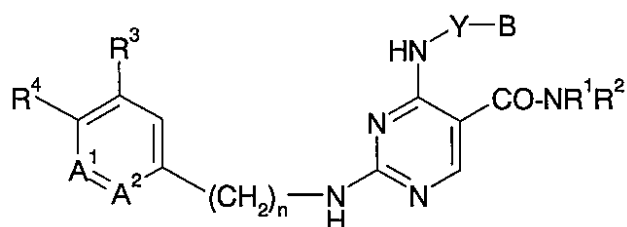
しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はない。

【0019】

また、下記の化合物が、STAT6活性化阻害活性やTh2細胞分化抑制活性を有し、呼吸器疾患、喘息や慢性閉塞性肺疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献12）。

20

【化11】



30

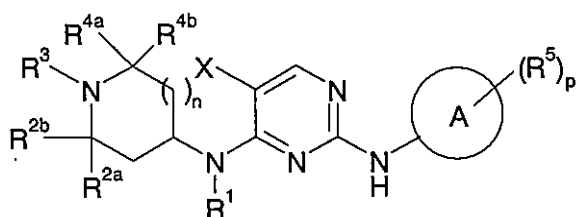
（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はなく、癌に対する治療効果についても具体的開示はない。

【0020】

また、下記の化合物が、PKC阻害活性を有し、アレルギー、炎症、糖尿病や癌等の治療に有用であることが報告されている（特許文献13）。

【化12】



40

（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はなく、癌に対する治療効果についても具体的開示はない。

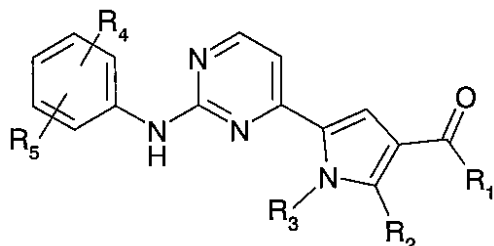
【0021】

また、下記の化合物が、PLK-1及びPLK-3阻害活性を有し、癌、細胞増殖性疾患、ウイル

50

ス感染症、自己免疫疾患、神経変性疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献14）。

【化13】



10

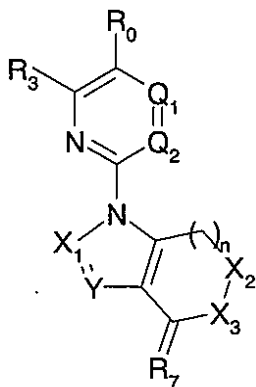
（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はない。

【0022】

また、下記の化合物が、HSP-90阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、癌、炎症、関節炎や血管新生疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献15）。

【化14】



20

（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

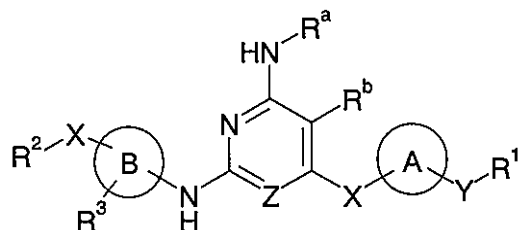
しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はない。

30

【0023】

また、下記の化合物が、ALK、c-MetやMps1キナーゼ阻害活性を有し、過剰増殖性疾患、癌や血管新生疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献16）。

【化15】



40

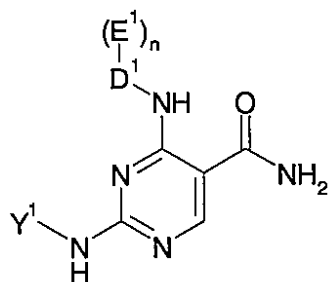
（式中の記号は、当該公報を参照のこと。）

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0024】

また、下記の化合物が、SykやJak阻害活性を有し、心疾患、炎症、自己免疫疾患や細胞増殖性疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献17）。

【化 1 6】



(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

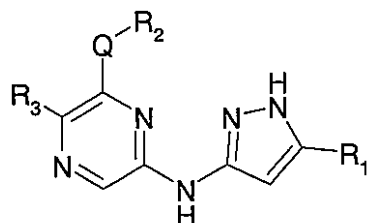
10

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はない。

【0025】

また、下記の化合物が、IKK阻害活性を有し、炎症、免疫異常、癌、神経変性疾患、加齢に伴う疾患、心疾患や代謝異常の治療に有用であることが報告されている（特許文献18）。

【化 1 7】



20

(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

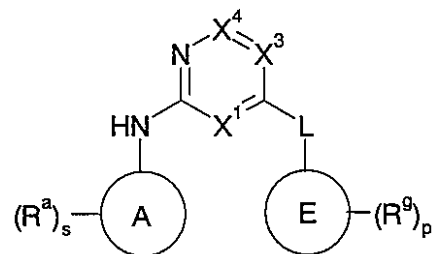
しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はない。

【0026】

また、下記の化合物が、ALKを含む各種キナーゼの阻害活性を有し、細胞増殖性疾患や癌の治療に有用であることが報告されている（特許文献19）。

30

【化 1 8】



(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

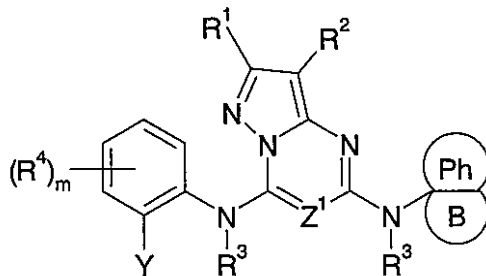
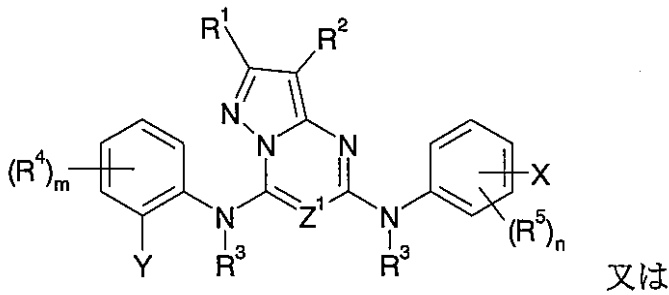
40

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。

【0027】

また、下記の化合物が、ALK、ROS、IGF-1RやInsRのキナーゼ阻害活性を有し、細胞増殖性疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献20）。

【化 1 9】



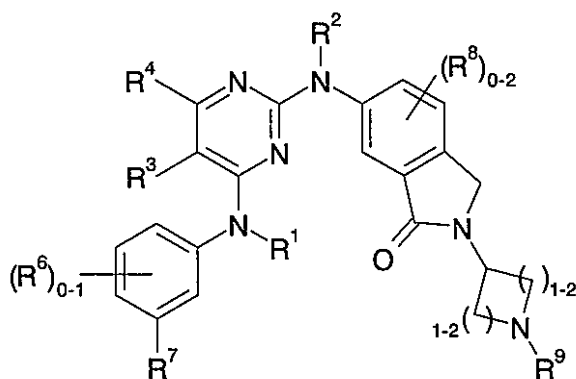
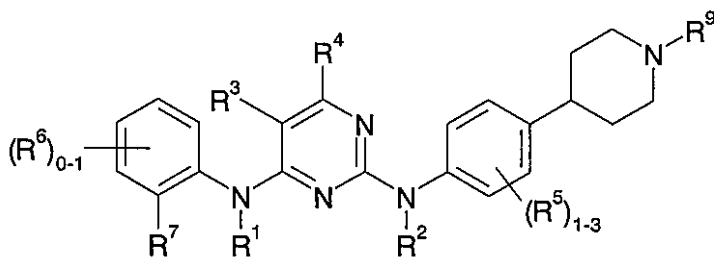
(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。 20

【0028】

また、下記の化合物が、ALK、ROS、IGF-1RやInsRのキナーゼ阻害活性を有し、細胞増殖性疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献21）。

【化 2 0】



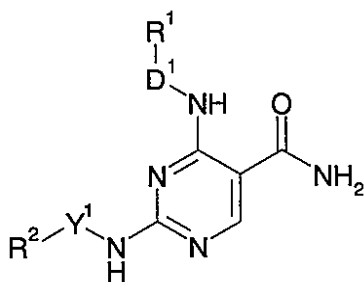
(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。 40

【0029】

また、下記の化合物が、SykやJak阻害活性を有し、心疾患、炎症、自己免疫疾患や細胞増殖性疾患の治療に有用であることが報告されている（特許文献22）。

【化 2 1】



(式中の記号は、当該公報を参照のこと。)

10

しかし、本発明に係るアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物の具体的開示はない。また、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性について開示や示唆はない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0030】

【特許文献1】欧州特許出願公開EP 1914240号公報

【特許文献2】国際公開第WO 2004/080980号パンフレット

【特許文献3】国際公開第WO 00/75113号パンフレット

【特許文献4】国際公開第WO 00/76980号パンフレット

【特許文献5】国際公開第WO 2009/008371号パンフレット

20

【特許文献6】国際公開第WO 2008/073687号パンフレット

【特許文献7】国際公開第WO 2008/051547号パンフレット

【特許文献8】国際公開第WO 2009/032703号パンフレット

【特許文献9】国際公開第WO 2009/020990号パンフレット

【特許文献10】特開2008-13499号公報

【特許文献11】国際公開第WO 2008/077885号パンフレット

【特許文献12】国際公開第WO 2004/002964号パンフレット

【特許文献13】国際公開第WO 2009/012421号パンフレット

【特許文献14】国際公開第WO 2009/040399号パンフレット

【特許文献15】国際公開第WO 2008/024974号パンフレット

30

【特許文献16】国際公開第WO 2009/032694号パンフレット

【特許文献17】国際公開第WO 2009/136995号パンフレット

【特許文献18】国際公開第WO 2009/089042号パンフレット

【特許文献19】国際公開第WO 2009/143389号パンフレット

【特許文献20】国際公開第WO 2009/126514号パンフレット

【特許文献21】国際公開第WO 2009/126515号パンフレット

【特許文献22】国際公開第WO 2009/145856号パンフレット

【非特許文献】

【0031】

【非特許文献1】International Journal of Cancer、100巻、49頁、2002年

40

【非特許文献2】Nature、448巻、2号、561頁、2007年

【非特許文献3】Laboratory Investigation、85巻、1544頁、2005年

【非特許文献4】Proceedings of the National Academy of Science、104巻、1号、270頁、2007年

【非特許文献5】Cell、131巻、1190頁、2007年

【非特許文献6】Proceedings of the National Academy of Science、104巻、50号、19936頁、2007年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0032】

50

医薬組成物、特に癌治療用医薬組成物の有効成分として有用かつ医薬組成物の有効成分としてより安全に使用しうる化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0033】

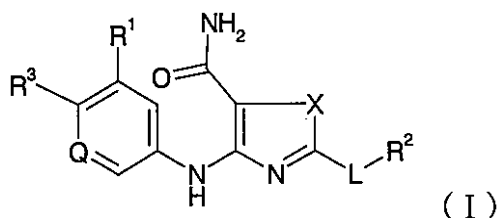
本発明者らは、癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物について鋭意検討した結果、本発明のアリールアミノヘテロ環カルボキサミド化合物が、優れたEML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有し、癌治療用医薬組成物の有効成分として有用であることを知見して本発明を完成した。

【0034】

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。

10

【化22】



（式中、

Qは、C(R⁴)又はNであり、

20

Lは、N(R⁵)又はSであり、

-X-は、-N=C(R⁶)-又は-C(=O)-N(R⁷)-であり、

R¹は、-H又はハロゲンであり、

R²は、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、G₂群から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル、又はR⁰⁰で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環であり、

QがC(R⁴)である場合、R³及びR⁴のいずれか一方は、(i)-W-Y-Zで示される基、(ii)-W-Vで示される基、(iii)-NR⁰⁰₂、(iv)R⁰⁰又は-OHで置換されていてもよい二環式飽和ヘテロ環、又は(v)オキソで置換されていてもよいシクロアルキルであり、R³及びR⁴の残りの一方は、-H、-OH、ハロゲン、R⁰⁰、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、-O-R⁰⁰、-C(=O)-O-R⁰⁰、-O-R^Z、-O-シクロアルキル、-O-R⁰⁰で置換されていてもよいフェニル、-SO₂-R⁰⁰、-SO₂-(非芳香族ヘテロ環)、-SO₂-NH-(シクロアルキル)、-C(=O)-O-R⁰⁰で置換されていてもよい低級アルケニル、-O-R^D、非芳香族ヘテロ環、-NH₂、又はシアノであり、

30

QがNである場合、R³は、(i)-W-Y-Zで示される基、(ii)-W-Vで示される基、(iii)-NR⁰⁰₂、(iv)R⁰⁰又は-OHで置換されていてもよい二環式飽和ヘテロ環、又は(v)オキソで置換されていてもよいシクロアルキルであり、

R⁵は、-H又は低級アルキルであり、

LがN(R⁵)である場合、Lは、R²と一体となって、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよい環状アミノを形成してもよく、

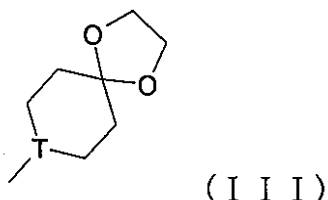
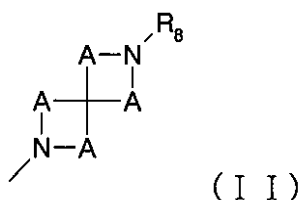
40

R⁶は、-H、ハロゲン、R⁰⁰、R^D、シクロアルキル、R^Z、又は-(低級アルキレン)-O-R^Zであり、

R⁷は、-H、R⁰⁰、又はシクロアルキルであり、

Vは、式（II）又は式（III）の基であり、

【化 2 3】



(式中、

-A-は、 $-(CH_2)_n-$ であり、

nは、それぞれ同一又は異なって、1又は2であり、

R^8 は、 R^{00} 又はベンジルであり、

Tは、CH又はNである。)

-W-は、結合、又は、それぞれOHで置換されていてもよい、シクロヘキサン-1,4-ジイル、ピロリジン-1,2-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、ピペリジン-1,3-ジイル、ピペリジン-1,4-ジイル、若しくはピペラジン-1,4-ジイルであり、

-Y-は、結合、-O-(低級アルキレン)-、低級アルキレン、-O-、又は-NH-であり、

Zは、 G_3 群から選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、

G_1 群は、ベンジル、-OH、 $-NR^{00}_2$ 、 $-C(=O)-O-R^{00}$ 、 $-C(=O)-NR^{00}_2$ 、 $-C(=O)-NH-R^{00}$ 、 $-O-R^{00}$ 、 R^{00} 、 $-C(=O)-R^Z$ 、シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-R^{00}$ 、 $-NH-SO_2-R^{00}$ 、 $-NH-R^Z$ 、 $-NH-R^{00}$ 、 $-SO_2$ -フェニル、 $-C(=O)-R^{00}$ 、 $-C(=O)$ -フェニル、 $-SO_2-R^{00}$ 、 $-C(=O)$ -(シアノで置換されていてもよいシクロアルキル)、オキソ、 R^Z 、 $-S-R^{00}$ 、非芳香族ヘテロ環、ハロゲン、及び-O-ベンジルからなる群であり、

G_2 群は、1以上の $-O-R^{00}$ で置換されていてもよいフェニル、-OH、 G_1 群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、 G_1 群から選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、 $-O-R^{00}$ 、ハロゲン、 $-NR^{00}_2$ 、及び $-C(=O)-NH-R^{00}$ からなる群であり、

G_3 群は、 R^{00} 、 $-C(=O)-O-R^{00}$ 、シクロアルキル、 R^Z 、-OH、オキソ、 $-NH-R^Z$ 、 $-NH-R^{00}$ 、 $-NR^{00}_2$ 、 R^{00} で置換されていてもよいフェニル、 $-C(=O)-R^{00}$ 、 $-SO_2-R^{00}$ 、ハロゲン、 $-N(R^Z)-C(=O)-R^{00}$ 、 $-N(R^{00})-C(=O)-R^{00}$ 、 $-NR^Z_2$ 、 $-N(R^{00})-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-C(=O)-O-R^{00}$ 、 $-N(R^{00})-C(=O)-O-R^{00}$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NH-C(=O)-O-R^{00}$ からなる群であり、

R^{00} は、1以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルであり、

R^Z は、シアノ、 $-NH-SO_2-R^{00}$ 、 $-C(=O)-O-R^{00}$ 、 $-SO_2-R^{00}$ 、 $-O-C(=O)-R^{00}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{00}$ 、シクロアルキル、-OH、 $-O-R^{00}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-R^{00}$ 、及び $-NR^{00}_2$ からなる群より選択される1以上の基で置換されており、更に1以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルであり、

R^D は、1以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである。)

【0035】

なお、 $-NR^{00}_2$ 及び $-C(=O)-NR^{00}_2$ において、各基に含まれる二つの R^{00} は同一であっても異なってもよい。また、 $-NR^Z_2$ において、二つの R^Z は、同一であっても異なってもよい。

【0036】

また、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

【0037】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその塩を含有するEML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害剤に関する。

また、本発明は、式(I)の化合物又はその塩を含有する癌治療用医薬組成物に関する。なお、この医薬組成物は、式(I)の化合物又はその塩を含有する癌治療剤を包含する。

また、本発明は、癌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、癌の治療のための式（I）の化合物またはその塩の使用、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癌治療方法に関する。

【発明の効果】

【0038】

式（I）の化合物又はその塩は、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性、並びに、EML4-ALK融合タンパク依存的な細胞の増殖抑制活性を有し、癌、ある態様としては、肺癌、別の態様としては、非小細胞肺癌若しくは小細胞肺癌、また別の態様としては、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、ALK融合タンパク陽性の癌、さらに別の態様としては、ALK融合タンパク陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ALK融合タンパク陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合タンパク陽性の癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合タンパク陽性の肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合タンパク陽性の非小細胞肺癌等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

10

【発明を実施するための形態】

【0039】

以下、本発明を詳細に説明する。

20

本明細書中、「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

【0040】

「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数1乃至8（以下、「 C_{1-8} 」と略す。）のアルキルであり、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、*sec*-イソアミル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンタン-3-イル、*n*-ヘプチル、2,4-ジメチルペンタン-3-イル、*n*-オクチル等であり、別の態様としては C_{1-7} アルキルであり、さらに別の態様としては 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、イソプロピル、*tert*-ブチルである。

【0041】

30

「低級アルケニル」とは、 C_{2-6} の直鎖又は分枝状の少なくとも1つの二重結合を有する炭化水素鎖の1価基であり、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、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_{1-4} アルケニルであり、さらに別の態様としてはビニル、イソプロペニルである。

【0042】

「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等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキレンであり、さらに別の態様としては、メチレン、エチレンである。

40

【0043】

「シクロアルキル」とは、架橋していてもよい C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、アダマンチル等である。また、部分的に不飽和結合を有した、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプテニル等も含む。別の態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。

【0044】

50

「環状アミノ」とは、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1つ以上有していてもよい環員数3乃至8の単環式非芳香族環状アミンの1価基であり、少なくとも1つ有する窒素原子が結合手を有する基を示す。具体的には例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、チオモルホリニル、チアゼパニル等である。別の態様としては、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子を1つ有していてもよい環員数5乃至6の単環式非芳香族環状アミンの1価基であり、さらに別の態様としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。なお、これらの環は、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、9-アザビシクロ[3.3.1]ノニル等のごとく、低級アルキレンで架橋されていてもよい。また、ジヒドロピロリル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラジル等のごとく、環の一部に不飽和結合を有していてもよい。

10

【0045】

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個有する環員数3乃至10の単環式非芳香族ヘテロ環の1価基であり、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、チオモルホリニル、チアゼパニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル、ジオキサラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル等である。別の態様としては、5乃至6員環の単環式非芳香族ヘテロ環の1価基である。なお、これらの環は、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザビシクロ[3.3.1]ノニル、3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノニル等のごとく、低級アルキレンで架橋されていてもよい。また、ジヒドロピラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラジル等のごとく、環の一部に不飽和結合を有していてもよい。別の態様としては、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至2個有する環員数5乃至7の単環式非芳香族ヘテロ環の1価基であり、さらに別の態様としては、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子を1つ有していてもよい環員数5乃至7の単環式非芳香族ヘテロ環の1価基であり、さらに別の態様としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノニル、ジヒドロピラニルであり、さらに別の態様としては、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルである。

20

30

【0046】

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4個有する環員数5乃至10の単環式芳香族ヘテロ環の1価基であり、例えばピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チエニル、フリル、1,2,4-オキサジアゾリル等である。別の態様としては、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリルであり、さらに別の態様としては、ピラゾリルである。

40

【0047】

「二環式飽和ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至2個有する、環員数5乃至7の2つの単環式飽和ヘテロ環が縮合した環員数8乃至12の二環式縮合環の1価基である（なお、縮合する2つの単環式飽和ヘテロ環は、同一又は異なってもよい）。別の態様としては、窒素原子を1乃至2個有する環員数5乃至7の含窒素単環式飽和ヘテロ環が縮合した環員数8乃至12の二環式縮合環の1価基であり（なお、縮合する2つの含窒素単環式飽和ヘテロ環は、同一又は異なってもよい）。

50

もよい)、例えば、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル等である。

【0048】

「ALK融合ポリヌクレオチド」とは、ALK遺伝子とその他の遺伝子が融合し、癌化能を有する融合型チロシンキナーゼを発現する融合型ポリヌクレオチドであり、例えば、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド、TFG-ALK融合ポリヌクレオチド、KIF5B-ALK融合ポリヌクレオチド、NPM-ALK融合ポリヌクレオチド、CLTCL-ALK融合ポリヌクレオチド、TPM3-ALK融合ポリヌクレオチド、TPM4-ALK融合ポリヌクレオチド、ATIC-ALK融合ポリヌクレオチド、CARS-ALK融合ポリヌクレオチド、SEC31L1-ALK融合ポリヌクレオチド、及びRanBP2-ALK融合ポリヌクレオチド等であり、別の態様としては、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド、TFG-ALK融合ポリヌクレオチド、及びKIF5B-ALK融合ポリヌクレオチドである。

10

【0049】

「ALK融合タンパク」とは、ALK融合ポリヌクレオチドの発現により作られた融合型チロシンキナーゼである。

【0050】

「EML4-ALK融合ポリヌクレオチド」とは、ALK遺伝子とEML4遺伝子が融合（EML4-ALK融合遺伝子）し、癌化能を有するALK融合タンパクを発現する融合型ポリヌクレオチドであり、そのバリエーション、例えば、EML4-ALK融合ポリヌクレオチドv1（特許文献1の配列番号1で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）、EML4-ALK融合ポリヌクレオチドv2（特許文献1の配列番号6で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）、及びEML4-ALK融合ポリヌクレオチドv3（特許文献1の配列番号129で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）の他、各種バリエーション（Annals of surgical oncology, vol.17, p.889, 2010、Molecular Cancer Research, vol.7, p.1466, 2009、Clinical Cancer Research, vol.15, p.3143, 2009、Cancer, vol.115, p.1723, 2009、Clinical Cancer Research, vol.14, p.6618, 2008、Clinical Cancer Research, vol.14, p.4275, 2008等）を含む。

20

【0051】

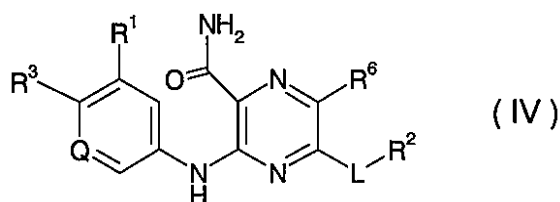
「EML4-ALK融合タンパク」とは、EML4-ALK融合ポリヌクレオチドの発現により作られた融合型チロシンキナーゼである。

【0052】

式(I)における-X-が $-N=C(R^6)-$ である場合の式(I)の化合物又はその塩とは、式(I V)の化合物又はその塩であることを意味する。

30

【化24】

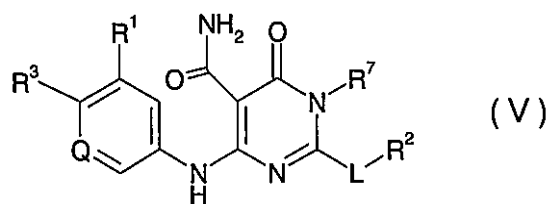


【0053】

式(I)における-X-が $-C(=O)-N(R^7)-$ である場合の式(I)の化合物又はその塩とは、式(V)の化合物又はその塩であることを意味する。

40

【化25】



【0054】

式(I)におけるQが $C(R^4)$ である場合のR³又はR⁴において、或いは、式(I)における

50

QがNである場合のR³において、-W-Y-Zで示される基における-Y-が-O-(低級アルキレン)-である場合の-W-Y-Zで示される基とは、-W-O-(低級アルキレン)-Zで示される基であることを意味する。

【0055】

「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個有していることを意味する。なお、複数の基で置換されている場合、それらの基はそれぞれ同一であっても異なってもよい。

「置換されており」とは、置換基を1～5個有していることを意味する。なお、複数の基で置換されている場合、それらの基はそれぞれ同一であっても異なってもよい。

【0056】

「1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル」とは、例えば1乃至7つの同一又は異なったハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルであり、別の態様としては1乃至5つのハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルである。さらに別の態様としては1乃至3つのハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルである。

「1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニル」とは、例えば1乃至3つのハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである。

【0057】

式(I)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

(1) 式(I)において、(1-1)-X-が-N=C(R⁶)-であり、R⁶がハロゲン又は低級アルキルである化合物、別の態様としては、(1-2)-X-が-N=C(R⁶)-であり、R⁶がハロゲンである化合物、さらに別の態様としては、(1-3)-X-が-N=C(R⁶)-であり、R⁶が低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては、(1-4)-X-が-N=C(R⁶)-であり、R⁶がクロロ、エチル又はイソプロピルである化合物、さらに別の態様としては、(1-5)-X-が-C(=O)-N(R⁷)-であり、R⁷がR⁰⁰又はシクロアルキルである化合物、さらに別の態様としては、(1-6)-X-が-C(=O)-N(R⁷)-であり、R⁷が低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては、(1-7)-X-が-C(=O)-N(R⁷)-であり、R⁷がエチル又はイソプロピルである化合物、さらに別の態様としては、(1-8)-X-が-C(=O)-N(R⁷)-であり、R⁷がエチルである化合物、さらに別の態様としては、(1-9)-X-が-C(=O)-N(R⁷)-であり、R⁷がイソプロピルである化合物、又はその塩。

(2) 式(I)において、(2-1) QがC(R⁴)である化合物、別の態様としては、(2-2) QがC(R⁴)であり、R⁴が-H、-OH、ハロゲン、R⁰⁰、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、-O-R⁰⁰、-C(=O)-O-R⁰⁰、-O-R^Z、-O-シクロアルキル、-O-R⁰⁰で置換されていてもよいフェニル、-SO₂-R⁰⁰、-SO₂-(非芳香族ヘテロ環)、-SO₂-NH-(シクロアルキル)、-C(=O)-O-R⁰⁰で置換されていてもよい低級アルケニル、-O-R^D、非芳香族ヘテロ環、-NH₂、又はシアノである化合物、さらに別の態様としては、(2-3) QがC(R⁴)であり、R⁴がハロゲン、R⁰⁰、又は-O-R⁰⁰である化合物、さらに別の態様としては、(2-4) QがC(R⁴)であり、R⁴が-F、メチル、又はメトキシである化合物、又はその塩。

(3) 式(I)において、(3-1) LがN(R⁵)である化合物、別の態様としては、(3-2) LがN(R⁵)であり、R⁵が-Hである化合物、さらに別の態様としては、(3-3) LがSである化合物、又はその塩。

(4) 式(I)において、R¹が-Hである化合物、又はその塩。

(5) 式(I)において、(5-1) R²がテトラヒドロピラニルである化合物、別の態様としては、(5-2) R²が-OH又はメトキシで置換されていてもよいシクロヘキシルである化合物、さらに別の態様としては、(5-3) R²が4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-メトキシシクロヘキシル、又はテトラヒドロピラン-4-イルである化合物、さらに別の態様としては、(5-4) R²がG₂群から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては、(5-5) R²が-OH、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、G₁群から選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環、-O-R⁰⁰、ハロゲン、-NR⁰⁰₂、及び-C(=O)-NH-R⁰⁰からなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキルである化合物

10

20

30

40

50

、さらに別の態様としては、(5-6) R^2 が-OHで置換されていてもよい低級アルキルである化合物、さらに別の態様としては、(5-7) R^2 が-OHで置換されていてもよいイソプロピル、又は-OHで置換されていてもよいtert-ブチルである化合物、さらに別の態様としては、(5-8) R^2 がイソプロピル、tert-ブチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、又は1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルである化合物、又はその塩。

(6) 式(I)において、(6-1) R^3 が-W-Y-Zで示される基である化合物、別の態様としては、(6-2) R^3 が-W-Y-Zで示される基であり、-W-が結合、ピペリジン-1,4-ジイル(ただし、 R^3 が結合する炭素原子は、当該ピペリジン1位の窒素原子と結合し、-Zは当該ピペリジン4位の炭素原子と結合する)、又はピペラジン-1,4-ジイルであり、-Y-が結合であり、-Zが低級アルキルで置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環である化合物、さらに別の態様としては、(6-3) R^3 が4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである化合物、又はその塩。

(7) 上記(1)乃至(6)の矛盾しないいずれか二以上の組み合わせである化合物、又はその塩。

(8) 上記(1)乃至(7)の態様の例としては、(8-1) 上記(1-5)である化合物、別の態様としては、(8-2) 上記(1-5)かつ(2-1)かつ(3-2)かつ(4)かつ(6-1)である化合物、さらに別の態様としては、(8-3) 上記(1-6)かつ(2-1)かつ(3-2)かつ(4)かつ(6-1)である化合物、さらに別の態様としては、(8-4) 上記(5-5)である化合物、さらに別の態様としては、(8-5) 上記(5-5)かつ(2-1)かつ(3-2)かつ(4)かつ(6-1)である化合物、さらに別の態様としては、(8-6) 上記(5-5)かつ(2-1)かつ(3-2)かつ(4)かつ(6-1)かつ(1-1)である化合物、さらに別の態様としては、(8-7) 上記(1-1)かつ(5-4)である化合物、さらに別の態様としては、(8-8) 上記(3-3)である化合物、又はその塩。

【0058】

本発明に包含される具体的化合物の例として、以下に示す化合物が挙げられる。

5-(tert-ブチルアミノ)-6-エチル-3-({3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、

6-エチル-5-{{(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル}アミノ}-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド

、
6-エチル-3-{{3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル}アミノ}-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、

3-({3-フルオロ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-イソプロピル-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド、

1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド、

6-クロロ-5-[(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ]-3-{{3-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル}アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド、

1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-{{3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル}アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド、又は

1-エチル-4-{{3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル}アミノ}-2-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド、若しくはこれらの塩。

【0059】

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(シクロアルキル基等の飽和環基を有する化合物のシス-トランス異性体を含む)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。

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ます、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。

【0060】

さらに、本発明は、式（I）で示される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、カルボキシ基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。

10

【0061】

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付加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。

20

【0062】

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。

【0063】

式（I）の化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2007年)」に記載の保護基等を挙げることができる。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なったあと、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。

30

また、式（I）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（I）の化合物を用いてさらに反応を行な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。

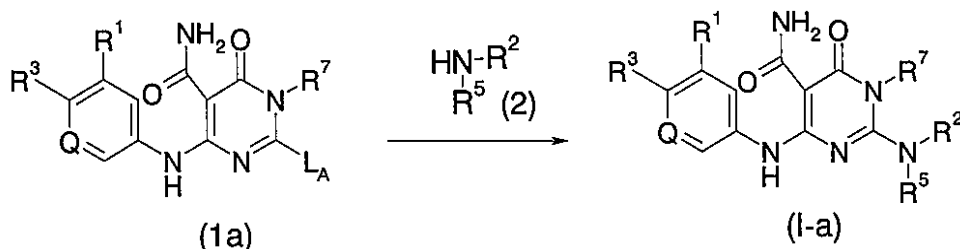
40

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。

【0064】

（第1製法）

【化 2 6】



(式中、 $-L_A$ は脱離基を示し、例えば、低級アルキルスルファニルが挙げられる。)

本製法は、化合物(1a)と化合物(2)とを反応させ、本発明化合物 (I-a) を製造する方法である。

この反応では、化合物(1a)と化合物(2)とを等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℃～180℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。マイクロウェーブ反応装置を使用して反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ここで用いられる溶媒の例としては、反応に不活性な溶媒であれば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 (THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、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、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、1-メチル-2-ピロリドン (NMP)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、1,3-ジメチル-2-イミダゾイジノン (DMI)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、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、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウムなど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。

また、上記のような塩基の存在下で反応を行なった場合、原料化合物の性質等によっては、例えば、原料化合物が分解する等、望む反応が進行しない、若しくは進行しにくい場合がある。その場合には、塩酸や臭化水素酸等の鉱酸、酢酸やプロピオン酸等の有機酸、メタンスルホン酸やp-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類の存在下で反応を行なうのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合もある。さらに、 $-L_A$ が低級アルキルスルファニルである場合、S原子をオキシソ(登録商標)、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)、過酢酸等の種々の酸化剤で酸化して、低級アルキルスルフィニルや低級アルキルスルホニルに変換した後に化合物(2)と反応させる方法も、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【0065】

[文献]

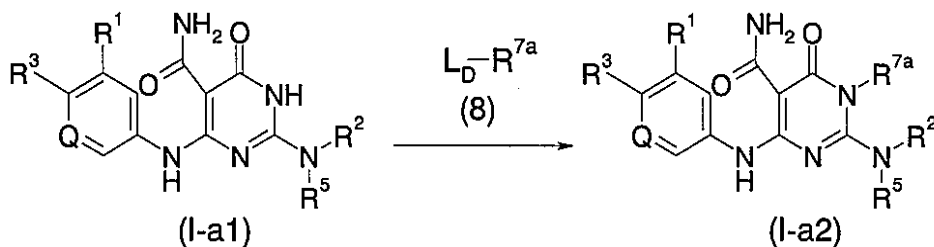
S. R. Sandler 及び W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会「実験化学講座 (第5版)」14巻 (2005年) (丸善)

【0066】

(第2製法)

【化 2 7】



(式中、 $-L_D$ は脱離基を示し、例えば、F、Cl、I等のハロゲン、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等のスルホニルオキシ基が挙げられる。また、式中、 R^{7a} は R^{00} 又はシクロアルキルを示す。)

本製法は、本発明化合物 (I-a 1) と化合物(8)とを反応させ、本発明化合物 (I-a 2) を製造する方法である。

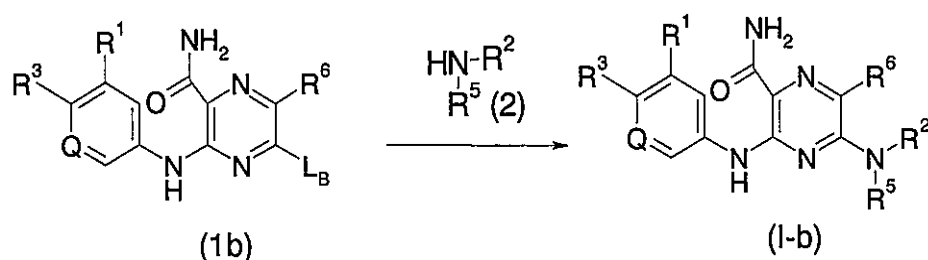
この反応では、本発明化合物 (I-a 1) と化合物 (8) とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、n-ブチルリチウム等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基が含まれる。塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下で反応を行うことが有利な場合がある。

10

【0067】

(第3製法)

【化28】



20

(式中、 $-L_B$ は脱離基を示し、例えば、F、Cl等のハロゲン、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等のスルホニルオキシ基、あるいは、低級アルキルスルファニルや低級アルキルスルホニルが挙げられる。)

30

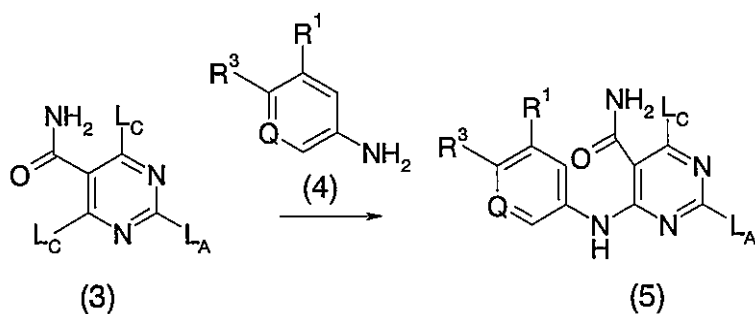
本製法は、化合物(1b)と化合物(2)とを反応させ、本発明化合物 (I-b) を製造する方法である。

この反応では、第1製法の方法を準用することができる。

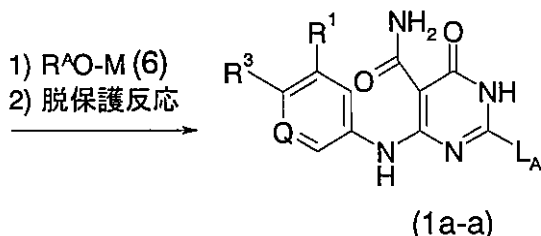
【0068】

(原料合成1)

【化 2 9】



10



(式中、 $-L_C$ は脱離基を示し、例えば、F、Cl等のハロゲン、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等のスルホニルオキシ基が挙げられる。また、式中、 R^A はアシル、ベンジル、低級アルキル又は-Hを示し、Mはアルカリ金属を示す。)

20

本製法は、化合物(3)と化合物(4)とを反応させて得られる化合物(5)に対して、化合物(6)を反応させた後、脱保護反応に付して R^A を除去することで化合物(1a-a)を製造する方法である。

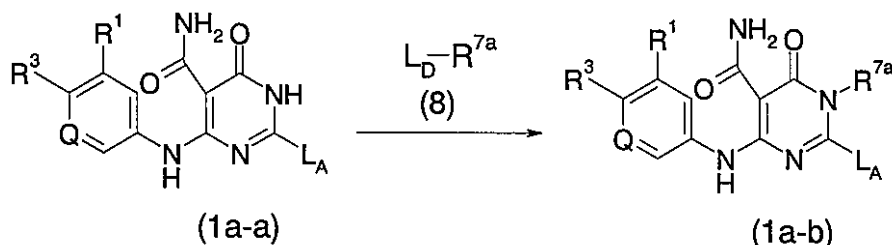
化合物(5)を得る反応では、第1製法の方法を準用することができる。また、化合物(1a-a)を得る反応では、第1製法の方法を準用して、化合物(6)や系中で化合物(6)を発生させる試薬を用いて反応させることができ、その後、例えば、グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2007年)」に記載の反応条件を適宜選択して、脱保護反応を行うことができる。ここで、化合物(6)の例としては、酢酸ナトリウムやナトリウムメトキシドが挙げられる。なお、化合物(6)を用いる代わりに、過酸化水素水を用いて反応させた後、塩酸等で酸処理することで化合物(1a-a)を製造することもできる。

30

【0069】

(原料合成2)

【化 3 0】



40

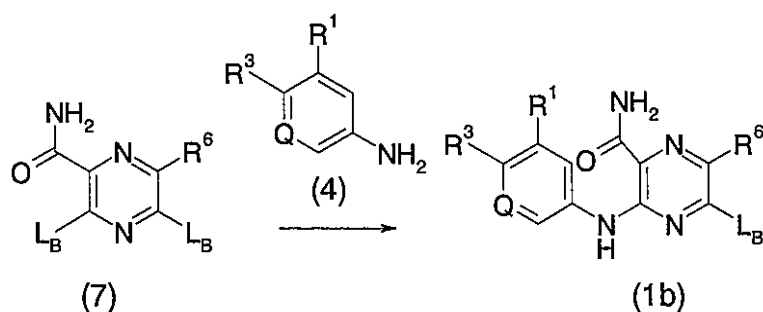
本製法は、化合物(1a-a)と化合物(8)とを反応させ、化合物(1a-b)を製造する方法である。

この反応では、第2製法の方法を準用することができる。

【0070】

(原料合成3)

【化 3 1】



本製法は、化合物(7)と化合物(4)とを反応させ、化合物(1b)を製造する方法である。

この反応では、第1製法の方法を準用することができる。

【0071】

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

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

【0072】

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、光学的に純粋な異性体と導くことができる。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。

【0073】

式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認された。特に断りがない場合、以下に示す試験例は、欧州特許出願公開EP 1914240号公報に記載の方法やその他の公知の方法に従って実施可能であって、市販の試薬やキット等を用いる場合には市販品の指示書に従って実施可能である。なお、EML4-ALK融合タンパクv1とは、特許文献1の配列番号2で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチドであり、EML4-ALK融合タンパクv3とは、特許文献1の配列番号130で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである。

【0074】

試験例1 EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性評価

EML4-ALK融合タンパクv1のcDNAを組み込んだ発現プラスミドFLAG-EML4-ALKv1/pMX-iresCD8から組み換えレトロウィルスを作製し、マウスリンパ系細胞株BA/F3細胞に感染させた。細胞分離用磁気ビーズ試薬及び精製カラム(CD8に対する磁気ビーズ結合モノクローナル抗体とMiniMACS純化カラム;共にMiltenyi Biotec社)を用いて、細胞表面CD8発現細胞を純化し、EML4-ALK融合タンパクv1発現BA/F3細胞を樹立した。本細胞からEML4-ALK融合タンパクv1を精製してキナーゼ活性評価に供した。EML4-ALK融合タンパクv1のペプチド基質に対するリン酸化活性をキナーゼ活性検出キット(HTRF KinEASE-TK;Cisbio社)を用いて検討した。被験化合物を最終濃度1000 nMから0.3 nMの8段階になるように酵素蛋白を含む反応液中に添加し、次いでATPを添加し1時間反応させた。ATP濃度は100 μMを使用した。酵素蛋白を含み、被験化合物を添加しない反応液(被験化合物の代わりに溶媒であるDMSOのみ0.4%添加)を作製し、ATPを添加、又は添加せずに同様に反応させた。被験化合物未添加での、ATP未添加及び添加時のリン酸化のカウントをそれぞれ100%阻害、0%阻害として、50%阻害するときの被験化合物濃度(IC₅₀)をロジスティック回帰法により算出した。

【0075】

いくつかの本発明化合物について、IC₅₀値を表1に示す。Exは実施例化合物番号を示す。なお、表中、Compound Xとは国際公開第WO 2009/136995号パンフレットに記載の実施例

10

20

30

40

50

174の化合物のラセミ体 (rac-2-{[(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-4-{[4'-(モルホリン-4-イル)ピフェニル-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド)を示し、Compound Yとは国際公開第WO 00/76980号パンフレットに記載の実施例26-22の化合物 (5-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-6-エチル-3-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド)を示す。

【表 1】

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
143	0.49	438	1.3	Compound X	220
175	1.1	601	2.3	Compound Y	>1000
373	4.6	606	4.6		
414	0.79	610	3.3		

10

【0076】

試験例 2 EML4-ALK融合タンパク依存的な細胞増殖の抑制活性評価

EML4-ALK融合タンパクv1発現BA/F3細胞はIL-3非存在下でも増殖することができる。即ち、本細胞はEML4-ALK融合タンパクv1依存的に増殖する細胞である。

384ウェルプレート (Iwaki) に、EML4-ALK融合タンパクv1を発現するBA/F3細胞を、1ウェル当たり500細胞となるように10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地 (Invitrogen) で播種した。被験化合物 (最終濃度10 μMから0.1nM) 及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを添加した。5%CO₂存在下、37℃で2日間培養し、細胞数測定試薬 (AlmarBlue; Biosource社) を添加し150分間培養した後、発光測定装置 (Safire ; Tecan社) を用いて、試薬に添付された方法にて蛍光強度を測定した。培地のみでの測定値及び陰性対照での測定値をそれぞれ100%抑制、0%抑制として被験化合物の抑制率を算出し、50%抑制濃度 (IC₅₀ 値) をロジスティック回帰法により求めた。

20

【0077】

いくつかの本発明化合物について、IC₅₀ 値を表 2 に示す。なお、表中、Compound X及びCompound Yとは、試験例 1 で記載した化合物を示す。

【表 2】

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
143	5.0	438	10	Compound X	821
175	8.5	601	9.9	Compound Y	>1000
373	20	606	16		
414	10	610	20		

30

【0078】

上記の試験例 1～2 の結果より、本発明化合物は、EML4-ALK融合タンパクv1のキナーゼ活性の阻害活性及びEML4-ALK融合タンパクv1発現BA/F3細胞の増殖抑制活性を有していることが確認された。一方、試験例 1 で記載したCompound X及びCompound Yは、本発明化合物と比較して、EML4-ALK融合タンパクv1のキナーゼ活性の阻害活性及びEML4-ALK融合タンパクv1発現BA/F3細胞の増殖抑制活性が極めて弱いことが確認された。

40

【0079】

試験例 3 EML4-ALK融合タンパク依存的な細胞に対する抗腫瘍試験 (in vivo)

EML4-ALK融合タンパクv1のcDNAを組み込んだ発現プラスミド EML4-ALK v1 / pMXS をリン酸カルシウム法で 3T3 線維芽細胞に導入することによりEML4-ALK融合タンパクv1発現 3T3 細胞を樹立した。PBSに懸濁したEML4-ALK融合タンパクv1発現3T3細胞 3 × 10⁶ 個を、5週齢の雄性Balb/cヌードマウス (日本チャールズリバー社) の背部皮下に注射して植えつけた。植付け7日後に被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び化合物

50

投与群各4匹で行い、0.5% メチルセルロースの溶媒に被験化合物を懸濁し、10 mg/kgを経口投与した。投与は5日間1日1回行い、体重及び腫瘍径を隔日で測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物投与開始日の腫瘍体積を0%退縮、腫瘍が消失した状態を100%退縮として、被験化合物の退縮率を算出した。

【0080】

いくつかの本発明化合物について、退縮率を表3に示す。

【表3】

Ex	(%)
143	56%
175	37%
373	47%
414	70%
438	51%
601	23%
606	56%
610	63%

10

20

従って、本発明化合物の経口投与により、EML4-ALK融合タンパクv1発現3T3細胞を植えたマウスにおける腫瘍が退縮し、本発明化合物に経口活性があることが確認された。

【0081】

試験例4 EML4-ALK融合タンパク依存性細胞に対する抗腫瘍試験 (in vivo)

試験例3のEML4-ALK融合タンパクv1発現3T3細胞に替えて、ヒト非小細胞肺癌細胞株NCI-H2228細胞 (EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌患者由来の細胞 (EML4-ALK融合タンパクv3依存性細胞)) を用いても、下記のとおり、EML4-ALK融合タンパク依存性細胞に対する抗腫瘍効果が確認できる。

30

50% Matrigel (Invitrogen) に懸濁したNCI-H2228細胞 3×10^6 個を5週齢の雄性NOD/SCIDマウス (日本チャールズリバー社) の背部皮下に注射して植えた。植付け3週後に被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び被験化合物投与群各6匹で行い、10% 1-メチル-2-ピロリドン (SIGMA-ALDRICH社) /90% ポリエチレングリコール300 (Fluka社) の組成の溶媒に被験化合物を溶解し、1 mg/kgを経口投与した。投与は14日間1日1回行い、体重及び腫瘍径を隔日で測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物投与開始日及び投与終了日の溶媒群の腫瘍体積をそれぞれ100%抑制、0%抑制として被験化合物の抑制率を算出した。

40

【0082】

その結果、例えば、実施例143の化合物は、NCI-H2228細胞の腫瘍の増殖を、75%抑制した。

従って、本発明化合物の経口投与により、ヒト非小細胞肺癌細胞株NCI-H2228細胞を植えたマウスにおける腫瘍増大が抑制され、本発明化合物に経口活性があることが確認された。

一方、試験例1で記載したCompound X及びCompound Yを投与した場合は、30 mg/kgで投与しても、溶媒群と比較して、NCI-H2228細胞 (腫瘍) に対する有意な増殖抑制を示さなかった。なお、有意差検定はStudent's t検定により行った。

【0083】

50

以上の結果より、本発明化合物は、試験例 1～2 において、EML4-ALK 融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有すること、EML4-ALK 融合タンパク依存的な細胞の増殖抑制活性を有することが確認された。また、これらの作用に基づき、試験例 3 及び試験例 4 においては、EML4-ALK 融合タンパク依存的な細胞（腫瘍）に対して、抗腫瘍作用を有することが確認された。以上のことから、本発明化合物が、癌、ある態様としては、肺癌、別の態様としては、非小細胞肺癌若しくは小細胞肺癌、また別の態様としては、ALK 融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、ALK 融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ALK 融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、ALK 融合タンパク陽性の癌、さらに別の態様としては、ALK 融合タンパク陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ALK 融合タンパク陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK 融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK 融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK 融合タンパク陽性の癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK 融合タンパク陽性の肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK 融合タンパク陽性の非小細胞肺癌等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分として有用であることは明らかである。

10

【0084】

さらに、これまで ALK 遺伝子に関しては、神経芽腫患者由来の細胞において、複数種類の活性型点変異の存在や遺伝子増幅を伴う過剰発現が確認されている（Nature, vol.455, p.971, 2008; Cancer Research, vol.68, p.3389, 2008）。また、ALK タンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有する化合物が、変異 ALK ポリヌクレオチド陽性の癌患者由来細胞や ALK ポリヌクレオチドの過剰発現がある癌患者由来の細胞に対して、抗腫瘍作用を示すことが知られている（Cancer Research, vol.68, p.3389, 2008）。以上のことから、本発明化合物は、神経芽腫、ある態様としては、変異 ALK ポリヌクレオチド陽性の癌、また別の態様としては、ALK ポリヌクレオチドの過剰発現がある癌、さらに別の態様としては、変異 ALK ポリヌクレオチド陽性の神経芽腫、さらに別の態様としては、ALK ポリヌクレオチドの過剰発現がある神経芽腫等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分として有用であると考えられる。

20

【0085】

また、式（I）の化合物の薬理活性を、以下の試験でも確認した。なお、特に断りがない場合、以下に示す試験例は公知の方法に従って実施可能であって、市販の試薬やキット等を用いる場合には市販品の指示書に従って実施可能である。

30

【0086】

試験例 5 L256M 変異 EML4-ALK 融合タンパク依存的な細胞増殖の抑制活性評価

96 ウェルプレート（Iwaki）に、L256M 変異 EML4-ALK 融合タンパク v1（ALK の 256 番目のロイシンがメチオニンに変異した EML4-ALK 融合タンパク v1）を発現する BA/F3 細胞を、1 ウェル当たり 2000 細胞となるように 10% 牛胎児血清を含む RPMI1640 培地（Invitrogen）で播種した。被験化合物（最終濃度 10 μ M から 0.17 nM）及び陰性対照として被験化合物の溶媒である DMSO を添加した。5% CO₂ 存在下、37℃ で 3 日間培養し、細胞数測定試薬（CellTiter-GloTM; Promega 社）を添加し、測定装置（EnVision; PerkinElmer 社）を用いて、試薬に添付された方法にて発光強度を測定した。培地のみでの測定値及び陰性対照での測定値をそれぞれ 100% 抑制、0% 抑制として被験化合物の抑制率を算出し、50% 抑制濃度（IC₅₀ 値）をロジスティック回帰法により求めた。

40

【0087】

その結果、本発明化合物の中には、L256M 変異 EML4-ALK 融合タンパク v1 を発現する BA/F3 細胞に対して、増殖抑制活性を示す化合物が存在することを確認した。

【0088】

試験例 6 L256M 変異 EML4-ALK 融合タンパク依存的な細胞に対する抗腫瘍試験（in vivo）

L256M 変異 EML4-ALK 融合タンパク v1 の cDNA を組み込んだ発現プラスミドを 3 T 3 線維芽細胞に導入することにより L256M 変異 EML4-ALK 融合タンパク v1 発現 3 T 3 細胞を樹立した

50

。PBSに懸濁したL256M変異EML4-ALK融合タンパクv1発現3T3細胞 3×10^6 個を、5週齢の雄性Balb/cヌードマウス(日本チャールズリバー社)の背部皮下に注射して植えつけた。植付け14日後に被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び化合物投与群各4匹で行い、0.5%メチルセルロースの溶媒に被験化合物を懸濁し、30 mg/kgを経口投与した。投与は9日間1日1回行い、体重及び腫瘍径を3日、6日および9日後に測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物投与開始日の腫瘍体積を0%退縮、腫瘍が消失した状態を100%退縮として、被験化合物の退縮率を算出した。

【0089】

10

その結果、本発明化合物の中には、L256M変異EML4-ALK融合タンパクv1発現3T3細胞の腫瘍を退縮させる化合物が存在することを確認した。

【0090】

これまでALK融合遺伝子に関しては、ALK阻害剤に感受性低下を引き起こす変異型が二つ報告されており(報告1: Biochemistry 2009, 48, 3600-3609、報告2: American Association for Cancer Research Annual Meeting 2010, LB-298)、これらの報告で共通な変異がL256M変異である(報告2ではL1196M変異として報告されている)。また、ALKの256番目のロイシンの位置はキナーゼドメイン内のゲートキーパーと呼ばれる位置に存在しており、他の抗癌剤標的キナーゼであるABL、KITおよびEGFRにおいてもゲートキーパー位の20
アミノ酸変異が阻害剤耐性の原因になっていることがよく知られている(Blood 2005, 15, 2128-2137、Clinical Cancer Research 2007, 15, 4874-4881、New England Journal of Medicine 2005, 352, 786-792)。L256M変異を有するNPM-ALK融合タンパクをコードする遺伝子又はEML4-ALK融合タンパクをコードする遺伝子に依存した細胞増殖に対して、試験に供されたALK阻害剤(報告1でのCpmd1、報告2でのPF-02341066及びAP26113)は、変異の無いNPM-ALK融合遺伝子又はEML4-ALK融合遺伝子に依存した細胞増殖の阻害活性と比較して、明らかな阻害活性の減弱が観察されている。即ち、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌の患者が、上記報告で試験に供されたALK阻害剤による治療を受けたとしても、これらのALK阻害剤では細胞増殖を十分に阻害できないL256M変異を有するALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌が新たに再燃する可能性が想定される。従って、L256M変異を有するALK融合ポリヌクレオチドに依存的な細胞増殖に対しても、十分な阻害活性を有する化合物、30
特には変異の無いALK融合ポリヌクレオチドに依存的な細胞増殖と同程度若しくはそれ以上の阻害活性を有する化合物は、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌及び変異による耐性ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌の予防や治療用医薬組成物の有効成分としても有用であると考えられる。

【0091】

以上のことから、試験例5及び試験例6の結果に基づき、本発明化合物は、変異ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、ある態様としては、変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、また別の態様としては、変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、L256M変異ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、40
L256M変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、L256M変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、L256M変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分として有用であると考えられる。

【0092】

以下にL256M変異ALKに関する用語を説明する。

「L256M変異ALK融合タンパク」とは、ALKの256番目のロイシンがメチオニンに変異したALK融合タンパクである。

「L256M変異ALK融合ポリヌクレオチド」とは、L256M変異ALK融合タンパクをコードするポリヌクレオチドである。

50

「L256M変異EML4-ALK融合タンパク」とは、ALKの256番目のロイシンがメチオニンに変異したEML4-ALK融合タンパクである。

「L256M変異EML4-ALK融合ポリヌクレオチド」とは、L256M変異EML4-ALK融合タンパクをコードするポリヌクレオチドである。

【0093】

試験例7 RETタンパクのキナーゼ活性の阻害活性評価

RETタンパクのキナーゼドメインのみの部分タンパクをカルナバイオサイエンス株式会社より購入した。ペプチド基質に対するリン酸化活性をEZreader(Caliper社)を用いて検討した。被験化合物を最終濃度100 nMから0.03 nMの8段階になるようにタンパク溶液と混合し、次いでATP及び基質ペプチド(Caliper社)混合液を添加し30分間反応させた。ATP濃度は、100 μ Mとした。タンパクを含み、被験化合物を添加しない反応液(被験化合物の代わりに溶媒であるDMSOのみ0.8%添加)を作製し、ATPを添加、又は添加せずに同様に反応させた。被験化合物未添加での、ATP未添加及び添加時のリン酸化ペプチドピークをそれぞれ100%阻害、0%阻害として、50%阻害するときの被験化合物濃度(IC₅₀)をロジスティック回帰法により算出した。

【0094】

その結果、本発明化合物の中には、RETタンパクのキナーゼ活性に対して、阻害活性を示す化合物が存在することを確認した。

【0095】

RET(Rearranged during transfection)は、受容体型チロシンキナーゼであり、中央部に細胞膜貫通領域を有し、そのカルボキシル末端側にチロシンキナーゼ領域、アミノ末端側に細胞外領域を有するタンパク質である。

【0096】

これまでRET遺伝子に関しては、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、甲状腺癌、副腎褐色細胞腫、大腸癌、及び膵臓癌由来の細胞又は癌組織検体において、活性型点変異が確認されており、また、甲状腺癌、卵巣癌、及び中皮腫由来の細胞または癌組織検体において、H4、H4L、PRKAR1A、NCOA4、GOLGA5、HTIF1、TIF1G、TKTN1、RFG9、ELKS、PCM1、RFP、及びHOO K3遺伝子との融合が確認されている(非小細胞肺癌での点変異:Nature Genetics, 2007, 39, 347-351; 小細胞肺癌での点変異:Japanese Journal of Cancer Research, 1995, 86, 1127-1130; 甲状腺癌での融合及び点変異:Endocrine Reviews, 2006, 27, 535-560; 副腎腫瘍での点変異:Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996, 81, 2041-2046; 大腸がんでの点変異:Science, 2006, 314, 268-274; 膵臓がんでの点変異:Cancer Research, 2005, 65, 11536-11544; 卵巣癌での融合:International Journal of Surgical Pathology, 2009, 17, 107-110; 中皮腫での融合:Cancer letters, 2008, 265, 55-66)。また、RETタンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有する化合物が、変異RETポリヌクレオチド陽性の癌患者由来の細胞や融合型RETポリヌクレオチド陽性の癌患者由来の細胞に対して、抗腫瘍作用を示すことが知られている(Endocrine Reviews, 2006, 27, 535-560)。以上のことから、本発明化合物は、甲状腺癌、ある態様としては、副腎褐色細胞腫、また別の態様としては、大腸癌、さらに別の態様としては、膵臓癌、さらに別の態様としては、卵巣癌、さらに別の態様としては、中皮腫、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の小細胞肺癌、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の甲状腺癌、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の副腎褐色細胞腫、さらに別の態様としては、変異RETポリヌクレオチド陽性の膵臓癌、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の甲状腺癌、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の卵巣癌、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の中皮腫等の予防及び/若しくは治療用医薬組成物の有効成分として有用であると考えられる。

【0097】

試験例8 KIF5B-RET融合タンパク依存的な細胞に対する抗腫瘍試験 (in vivo)

KIF5B-RET融合タンパクv1S (配列番号2で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチド) のcDNAを組み込んだレンチウイルスを3T3線維芽細胞に感染させ、KIF5B-RET融合タンパクv1S発現3T3細胞を樹立した。PBSに懸濁したKIF5B-RET融合タンパクv1S発現3T3細胞 3×10^6 個を、5週齢の雄性Balb/cヌードマウス(日本チャールズリバー社)の背部皮下に注射して植えつけた。植付け9日後に被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び化合物投与群各4匹で行い、0.5%メチルセルロースの溶媒に被験化合物を懸濁し、30 mg/kgを経口投与した。投与は9日間1日1回行い、体重及び腫瘍径を隔日で測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物投与開始日の腫瘍体積を0%退縮、腫瘍が消失した状態を100%退縮として、被験化合物の退縮率を算出した。

【0098】

その結果、本発明化合物の中には、KIF5B-RET融合タンパクv1S発現3T3細胞の腫瘍を退縮させる化合物が存在することを確認した。

【0099】

また、RET融合遺伝子に関しては、下記試験例9及び試験例10に示すとおり、肺癌患者から得た癌組織検体において、KIF5B (Kinesin family protein 5B) とRETとの融合遺伝子 (KIF5B-RET融合遺伝子) が存在すること、さらにこれらの融合遺伝子が腫瘍形成能を有し、癌の原因遺伝子であることを見出している。

【0100】

以上のことから、試験例7及び試験例8の結果に基づき、本発明化合物は、RET融合ポリヌクレオチド陽性の癌、ある態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、また別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチド陽性の癌、ある態様としては、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、また別の態様としては、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分として有用であると考えられる。

【0101】

また、前述したとおり、甲状腺癌、卵巣癌、及び中皮腫由来の細胞または癌組織検体において、RET融合遺伝子が確認されていることから、試験例7及び試験例8の結果に基づき、本発明化合物は、甲状腺癌、ある態様としては、卵巣癌、また別の態様としては、中皮腫、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の甲状腺癌、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の卵巣癌、さらに別の態様としては、RET融合ポリヌクレオチド陽性の中皮腫等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分として有用であると考えられる。

【0102】

試験例9 KIF5B-RET融合ポリヌクレオチドv1の単離

非小細胞肺癌患者肺癌組織由来RNA (米国アステラ社) Lg165検体RNAに対して、逆転写酵素 (SuperScript III、ライフテクノロジーズ社) およびオリゴ (dT) プライマー (オリゴ (dT) 20プライマー、ライフテクノロジーズ社) を用いて、キットのプロトコールにしたがって逆転写反応を行い、cDNAを合成した。

次に、制限酵素NotI認識配列を含んだ配列番号5および配列番号6のプライマーを用いて、上記で得たcDNAを鋳型として、DNAポリメラーゼ (PrimeSTAR HS DNA Polymerase; タカラバイオ株式会社) を行いてPCR (98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 3.5分を35サイクル) を行い、電気泳動したところ、約3kbのPCR産物を得たことがわかった。本PCR産物をNotI消化し、発現ベクター (pTracer-CMV-bsd; ライフテクノロジーズ社) のマルチクローニン

10

20

30

40

50

グサイトに存在するNot Iサイトにクローニングし発現プラスミドを構築した。インサートはダイデオキシシーケンス法により配列を決定した（BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit；ライフテクノロジーズ）。この結果、NCBIに登録されているKIF5B（NM_004521）のコーディングシーケンス（以下CDS）のN末端からエキソン15までが、RETのショートフォーム（NM_020630）のCDSのエキソン12からCDSのC末端までと融合している転写産物（KIF5B-RET v1 S）（配列番号1）が存在していることが明らかになった。配列番号1によりコードされるポリペプチドを配列番号2に示す。

また、同様にNot I配列を含んだ配列番号5および配列番号7のプライマーを用いてPCRを行い、クローニングした結果、NCBIに登録されているKIF5BのCDSのN末端からエキソン15までが、RETのロングフォーム（NM_020975）のCDSのエキソン12からCDSのC末端までと融合している転写産物（KIF5B-RET v1 L）（配列番号3）が存在していることを見出した。配列番号3によりコードされるポリペプチドを配列番号4に示す。

また、KIF5B-RET v1 S及びKIF5B-RET v1 LのORF全長をN末端にFLAGタグが付加されたタンパク質として発現するため、Not IサイトおよびFLAG配列を導入した配列番号8および配列番号6のプライマー及び配列番号8および配列番号7のプライマーにて、上記KIF5B-RET v1 S及びKIF5B-RET v1 LのORF全長を含むPCR産物をそれぞれ鋳型として、同条件によるPCRを行い、発現ベクター（pTracer-CMV-b sd；ライフテクノロジーズ社）のマルチクローニングサイトに存在するNot Iサイトにクローニングし発現プラスミドを構築した。（（FLAG-KIF5B-RET v1 S / pTracer-CMV-b sd、FLAG-KIF5B-RET v1 L / pTracer-CMV-b sd）

【0103】

試験例10 KIF5B-RET融合ポリヌクレオチドv1の足場非依存的増殖亢進作用及び腫瘍形成能の検討

KIF5B-RET v1 S ORF全長をレンチウイルス発現ベクターにサブクローニングするため、Spe Iサイトを導入した配列番号9および、Sal Iサイトを導入した配列番号10のプライマーを設計した。

上記FLAG-KIF5B-RET v1 S / pTracer-CMV-b sdを鋳型として、（PrimeSTAR HS DNA Polymerase；タカラバイオ株式会社）を行ってPCR（98℃10秒、60℃15秒、68℃3.5分を35サイクル）を行ったところ、約3 kbのPCR産物が得られた。本PCR産物を精製し（QIAquick Gel Extraction Kit；キアゲン社）、本PCR産物をSpe I、Sal I消化した産物をレンチウイルス発現ベクター（pLenti6.3 / V5-TOPO；ライフテクノロジーズ社）のマルチクローニングサイトに存在するSpe I-Xho Iサイトにクローニングした。（FLAG-KIF5B-RET v1 S / pLenti6.3と命名した。）

上記、FLAG-KIF5B-RET v1 S / pLenti6.3を3 µg、パッケージング用プラスミド9 µg（ViraPowerTM Packaging Mix；ライフテクノロジーズ社）と共に、トランスフェクション試薬（LipofectAmine 2000；ライフテクノロジーズ社）を用いて、293FT細胞パッケージング細胞（ライフテクノロジーズ社）に導入した。導入3日後の培養上清を、レンチウイルスとして回収し、ポリブレン（polybrene；Sigma社）を6 µg/mlの濃度で添加した後、マウスNIH3T3細胞に添加した。2日後にNIH3T3細胞の培養上清をDMEM培地（インビトロジェン社）に10%牛血清（インビトロジェン社）、Blasticidin（InvivoGen社）5 µg/mlを添加したものに交換し、さらに2週間培養を続け、N末端にFLAGが付加されたKIF5B-RET v1 Sを安定発現するNIH3T3細胞（FLAG-KIF5B-RET v1 S / NIH3T3と命名）を取得した。

96ウェルスフェロイドプレート（スミロンスルタイトスフェロイド96U；住友ベークライト）に、FLAG-KIF5B-RET v1S/NIH3T3細胞、及び親株であるNIH3T3を、それぞれ1ウェル当たり 3×10^3 個となるように10%牛胎児血清を含む培地で播種した。5%CO₂存在下、37℃にて培養後、翌日（Day 1）および6日後（Day 6）の細胞数を細胞数測定試薬（Cell Titer-GloTM Luminescent Cell Viability Assay；Promega社）をマニュアルの方法に従って測定した。検出には発光測定装置（Envision；パーキンエルマー社）を用いた。NIH3T3細胞はDay 1からDay 6までで細胞数のカウントは増加しなかったのに対して、FLAG-KIF5B-RET v1S/NIH3T3細胞はDay 1からDay 6までで細胞数のカウントの増加が確認された。以上から、FLAG-KIF5B-RET v1S/NIH3T3細胞は足場非依存的細胞増殖を示すことが明らかとなった。

10

次に、*in vivo*における造腫瘍能を検討するため本細胞株をヌードマウスに移植し腫瘍形成能を検討した。FLAG-KIF5B-RET v1S/NIH3T3細胞をヌードマウスの皮下に 3×10^6 個ずつ接種し8日観察したところ腫瘍形成が確認された。以上から、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチドv1Sは癌の原因遺伝子であることが示された。

【0104】

以下にRETに関する用語を説明する。

「RET融合ポリヌクレオチド」とは、RET遺伝子とその他の遺伝子が融合し、癌化能を有する融合型チロシンキナーゼを発現する融合型ポリヌクレオチドであり、例えば、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチド、H4-RET融合ポリヌクレオチド、H4L-RET融合ポリヌクレオチド、PRKAR1A-RET融合ポリヌクレオチド、NCOA4-RET融合ポリヌクレオチド、GOLGA5-RET融合ポリヌクレオチド、HTIF1-RET融合ポリヌクレオチド、HTIF1-RET融合ポリヌクレオチド、TKTN1-RET融合ポリヌクレオチド、RFG9-RET融合ポリヌクレオチド、ELKS-RET融合ポリヌクレオチド、PCM1-RET融合ポリヌクレオチド、RFP-RET融合ポリヌクレオチド、及びHOOK3-RET融合ポリヌクレオチド等であり、別の態様としては、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチドである。

20

【0105】

「RET融合タンパク」とは、RET融合ポリヌクレオチドの発現により作られた融合型チロシンキナーゼである。

30

【0106】

「KIF5B-RET融合ポリヌクレオチド」とは、RET遺伝子とKIF5B遺伝子が融合（KIF5B-RET融合遺伝子）し、癌化能を有するRET融合タンパクを発現する融合型ポリヌクレオチドであり、そのバリエーション、例えば、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチドv1S（配列番号1で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）及びKIF5B-RET融合ポリヌクレオチドv1L（配列番号3で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）の他、各種バリエーションを含む。

【0107】

「KIF5B-RET融合タンパク」とは、KIF5B-RET融合ポリヌクレオチドの発現により作られた融合型チロシンキナーゼである。

40

【0108】

試験例11 ROSタンパクのキナーゼ活性の阻害活性評価

ROSタンパクのキナーゼドメインのみの部分タンパクをカルナバイオサイエンス株式会社より購入し、試験例5と同様に試験を実施した。ただし、ATP及び基質ペプチド（Caliper社）混合液におけるATP濃度は50 μMとした。

【0109】

いくつかの本発明化合物について、IC₅₀値を表4に示す。

【表 4】

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
143	1.0	414	0.43	606	3.1
175	1.5	438	6.9	610	1.8
373	0.44	601	0.67		

【0110】

試験例 1 2 SLC34A2-ROS融合タンパク依存的な細胞に対する抗腫瘍試験 (in vivo)

SLC34A2-ROS融合タンパク (SLC34A2-ROS(long)融合ポリヌクレオチド (Cell, 2007, 131, 1190-1203, GenBank Accession Number; EU236946) の発現により作られた融合タンパク) のcDNAを組み込んだレトロウイルスを 3 T 3 線維芽細胞に感染させ、SLC34A2-ROS融合タンパク発現 3 T 3 細胞を樹立した。PBSに懸濁したSLC34A2-ROS融合タンパク発現3T3細胞 3×10^6 個を、5週齢の雄性Balb/cヌードマウス(日本チャールズリバー社)の背部皮下に注射して植えつけた。植付け10日後に被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び化合物投与群各4匹で行い、0.5% メチルセルロースの溶媒に被験化合物を懸濁し、10 mg/kgを経口投与した。投与は5日間1日1回行い、体重及び腫瘍径を隔日で測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物投与開始日及び投与終了日の溶媒群の腫瘍体積をそれぞれ100%抑制、0%抑制として被験化合物の抑制率を算出した。

【0111】

いくつかの本発明化合物について、抑制率を表5に示す。

【表 5】

Ex	(%)
143	57%
175	68%
373	93%
414	56%
438	57%
601	72%
606	63%
610	69%

従って、本発明化合物の経口投与により、SLC34A2-ROS融合タンパク発現 3 T 3 細胞を植えつけたマウスにおける腫瘍増大が抑制され、本発明化合物に経口活性があることが確認された。

【0112】

ROS (v-Ros avian UR2 sarcoma virus oncogene homolog 1) は、受容体型チロシンキナーゼであり、中央部に細胞膜貫通領域を有し、そのカルボキシル末端側にチロシンキナーゼ領域、アミノ末端側に細胞外領域を有するタンパク質である。

【0113】

これまでROS遺伝子に関しては、非小細胞肺癌及び膠芽腫由来の細胞又は癌組織検体において、FIG遺伝子、SLC34A2遺伝子、及びCD74遺伝子との融合が確認されている (Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Reviews on Cancer, 2009, 1795, 37-52, Cell, 2007, 131, 1190-1203)。また、SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチド陽性の癌患者由来の細胞株に対して当該分子発現を抑制するsiRNAが抗腫瘍作用を示すことが知られている (Cell, 2

10

20

30

40

50

007, 131, 1190-1203)。

【0114】

以上のことから、試験例11及び試験例12の結果に基づき、本発明化合物は、膠芽腫、ある態様としては、ROS融合ポリヌクレオチド陽性の癌、別の態様としては、ROS融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ROS融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、ROS融合ポリヌクレオチド陽性の膠芽腫、さらに別の態様としては、SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分としても有用であると考えられる。

【0115】

以下にROSに関する用語を説明する。

「ROS融合ポリヌクレオチド」とは、ROS遺伝子とその他の遺伝子が融合し、癌化能を有する融合型チロシンキナーゼを発現する融合型ポリヌクレオチドであり、例えば、SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチド、CD74-ROS融合ポリヌクレオチド、及びFIG-ROS融合ポリヌクレオチド等であり、別の態様としては、SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチド及びCD74-ROS融合ポリヌクレオチドである。

【0116】

「ROS融合タンパク」とは、ROS融合ポリヌクレオチドの発現により作られた融合型チロシンキナーゼである。

【0117】

「SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチド」とは、ROS遺伝子とSLC34A2遺伝子が融合（SLC34A2-ROS融合遺伝子）し、癌化能を有するROS融合タンパクを発現する融合型ポリヌクレオチドであり、そのバリエーション、例えば、SLC34A2-ROS(long)融合ポリヌクレオチド（Cell, 2007, 131, 1190-1203, GenBank Accession Number; EU236946）で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）及びSLC34A2-ROS(short)融合ポリヌクレオチド（Cell, 2007, 131, 1190-1203, GenBank Accession Number; EU236947）で表される塩基配列からなるポリヌクレオチド）の他、各種バリエーションを含む。

【0118】

「SLC34A2-ROS融合タンパク」とは、SLC34A2-ROS融合ポリヌクレオチドの発現により作られた融合型チロシンキナーゼである。

【0119】

試験例13 FLT3タンパクのキナーゼ活性の阻害活性評価

FLT3タンパクのキナーゼドメインのみの部分タンパクをカルナバイオサイエンス株式会社より購入し、試験例5と同様に試験を実施した。

【0120】

いくつかの本発明化合物について、 IC_{50} 値を表6に示す。

【表6】

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
143	0.57	414	0.37	606	0.52
175	0.30	438	0.63	610	0.45
373	0.29	601	0.29		

【0121】

FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3) は、受容体型チロシンキナーゼであり、中央部に細胞膜貫通領域を有し、そのカルボキシル末端側にチロシンキナーゼ領域、アミノ末端側に細胞外領域を有するタンパク質である。

【0122】

これまでFLT3遺伝子に関しては、急性骨髄性白血病患者由来の細胞において活性型点変異及び膜近傍領域における遺伝子内縦列重複 (Internal tandem duplication) 変異 (FLT

10

20

30

40

50

3-ITD) が確認されており、また、異型慢性骨髄性白血病患者由来の細胞において、SPTBN1遺伝子との融合が確認されている（急性骨髄性白血病での活性型点変異及び膜近傍領域における遺伝子内縦列重複：Current Pharmaceutical Design, 2005, 11, 3449-3457；異型慢性骨髄性白血病での融合：Experimental Hematology, 2007, 35, 1723-1727）。また、FLT3タンパクのキナーゼ活性の阻害活性を有する化合物が、変異FLT3ポリヌクレオチド陽性の癌患者由来の細胞やSPTBN1-FLT3融合ポリヌクレオチド陽性の癌患者由来の細胞に対して、抗腫瘍作用を示すことが知られている（Current Pharmaceutical Design, 2005, 11, 3449-3457；Experimental Hematology, 2007, 35, 1723-1727）。以上のことから、本発明化合物は、急性骨髄性白血病、ある態様としては、異型慢性骨髄性白血病患者、また別の態様としては、変異FLT3ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、変異FLT3ポリヌクレオチド陽性の急性骨髄性白血病、さらに別の態様としては、FLT3融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、FLT3融合ポリヌクレオチド陽性の異型慢性骨髄性白血病等の予防及び／若しくは治療用医薬組成物の有効成分としても有用であると考えられる。

【0123】

試験例14 Ames試験

(1) 試験系（試験菌）

Salmonella typhimurium TA100, TA98, TA1535, TA1537 及びEscherichia coli WP2urv A

(2) 培養液及び培地

(2-1) 前培養液

注射用水にニュートリエントブロス（DIFCO）と塩化ナトリウムをそれぞれ0.8及び0.5%の割合で溶解し、高圧蒸気滅菌したものを使用した。

(2-2) 最少グルコース寒天平板培地

市販のクリメディアAM-N 培地（オリエンタル酵母工業（株）以下プレートと称する）を用いた。表7にその組成を示す。

【表7】

	1000 mL 中の組成
硫酸マグネシウム・7水塩	0.2 g
クエン酸・1水塩	2.0 g
リン酸二カリウム・無水塩	10.0 g
リン酸一アンモニウム	1.92 g
水酸化ナトリウム	0.66 g
ブドウ糖	20.0 g
寒天 (OXOID Agar No.1)	15.0 g

(2-3) 上層用寒天培地

注射用水に塩化ナトリウムと寒天（Bacto-Agar）をそれぞれ0.5 及び0.6%の割合で添加して高圧蒸気滅菌したものに、0.5 mM L-ヒスチジン・0.5 mM D-ビオチン・0.5 mM L-トリプトファン溶液を容量比 10:1 の割合で用時に加えた。

(3) S9 Mix

超低温冷凍庫（設定温度：-80℃）に保存されたS9 Mix（キッコマン（株））を用時に解凍して使用した。なお、S9 は、フェノバルビタールと 5,6-ベンゾフラボンを経口投与したSprague Dawley (Slc:SD)系雄ラットの肝臓より調製した9000×g 上清画分である。S9 Mix の組成を表8に示す。

【表 8】

S9 Mix 1 mL 中の組成	
S9	0.1 mL
MgCl ₂	8 μ mol
KCl	33 μ mol
G-6-P	5 μ mol
NADPH	4 μ mol
NADH	4 μ mol
Na-リン酸緩衝液 (pH 7.4)	100 μ mol

10

(4) 試験物質

被験物質の溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた (最高濃度は、50mg/mL)。最高用量を5000 μ g/plate とし、以下公比2 で合計5 用量設けた。

陰性対照物質として、溶媒 (DMSO) を用いた。陽性対照物質は、2-ニトロフルオレン、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド及び2-アミノアントラセンを用いた。

(5) 試験操作

(5-1) 前培養

前培養液を5 mL 分注した L 字型試験管に試験用保存菌懸濁液 10 μ L を接種し、37℃ で約8 時間振盪 (約100 回/分) し、試験用菌懸濁液を作製した。

20

(5-2) 試験培養

表 9 に示す組成の反応液を37℃で約20 分間振盪培養した後、約45℃に加温した上層用寒天培地 2 mL を加えて攪拌し、これをプレート上に重層してさらに37℃で約48 時間培養した。

【表 9】

反応液の組成		
成分	容量 (mL)	
	非代謝活性化法	代謝活性化法
試験用菌懸濁液	0.1	0.1
被験液*	0.1	0.1
0.1M リン酸緩衝液 (pH7.4)**	0.5	—
S 9 Mix	—	0.5

30

*：被験物質あるいは陰性、陽性対照物質液

**：日研生物医学研究所

(5-3) 観察

プレート上のコロニー (復帰変異コロニー) をコロニーアナライザー (CA-11, システムサイエンス株式会社) を用いて計数した。

40

(5-4) 評価方法

被験物質で処理したプレートの復帰変異コロニー数 (平均値) が溶媒対照の復帰変異コロニー数 (平均値) の2 倍以上に増加し、用量依存性が認められた場合に遺伝子突然変異誘発性を有すると判断した。

【0124】

その結果、本発明化合物の中には、遺伝子突然変異誘発性を有さない化合物が存在することを確認した。

【0125】

式 (I) の化合物又はその製薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分とし

50

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薬剤用賦形剤、薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

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

【0126】

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

経口投与のための液体組成物は、薬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。

【0127】

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

【0128】

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

【0129】

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【0130】

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0.0

05~30 mg/kg、更に好ましくは0.01~10 mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【0131】

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剤又は予防剤と併用することができる。一般に、腫瘍、特に悪性腫瘍の化学療法において抗腫瘍剤を単独で投与する場合、副作用等の点からその効果には限界があり、十分な抗腫瘍効果が得られない場合が多い。そのため、臨床の場では作用機序の異なる2剤若しくは3剤以上を組み合わせた多剤併用療法が行なわれている。この併用療法は、作用機序の異なる抗腫瘍剤を組み合わせることにより、1) 非感受性細胞集団を減少させる、2) 薬剤耐性出現を予防若しくは遅延させる、3) 毒性の異なる薬剤の組み合わせにより毒性を分散させる、等の副作用の軽減や抗腫瘍作用の増強を目的とする。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔において投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

10

【0132】

併用しうる薬剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤等の化学療法剤、免疫療法剤、ホルモン療法剤、細胞増殖因子阻害剤を挙げることができ、具体的には、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、イリノテカン、ビンORELビン、ベバシズマブ、ペメトレキセド等の薬剤を挙げることができる。

20

【実施例】

【0133】

以下、実施例に基づき、式(I)の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それぞれ示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

【0134】

また、実施例、製造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。
Rex：製造例番号、Ex：実施例番号、Structure：化学構造式、Data：物理化学的データ（FAB+：FAB-MS[M+H]⁺、ESI+：ESI-MS[M+H]⁺、APCI/ESI+：APCI/ESI-MS[M+H]⁺（APCI/ESIはAPCIとESIの同時測定を意味する）、FAB-：FAB-MS[M-H]⁻、ESI-：ESI-MS[M-H]⁻、EI：EI[M]⁺、¹H-NMR(CDCl₃)：重クロロホルム中の¹H-NMRにおけるピークのδ(ppm)、¹H-NMR(CD₃OD)：重メタノール中の¹H-NMRにおけるピークのδ(ppm)、¹H-NMR(DMSO-d₆)：DMSO-d₆中の¹H-NMRにおけるピークのδ(ppm))、HCl：塩酸塩として得られたことを示す、2HCl：2塩酸塩として得られたことを示す、TFA：トリフルオロ酢酸塩として得られたことを示す、FM：フマル酸塩として得られたことを示す、2FM：2フマル酸塩として得られたことを示す、Me：メチル、Et：エチル、nPr：ノルマルプロピル、iPr：イソプロピル、tBu：tert-ブチル、cPr：シクロプロピル、cBu：シクロブチル、cPen：シクロペンチル、cHex：シクロヘキシル、cHep：シクロヘプチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Boc：tert-ブチルオキシカルボニル、Ac：アセチル、CN：シアノ、Tf：トリフルオロメチルスルホニル。Syn：製造方法（当該化合物が、表記された製造例又は実施例と同様の方法により、対応する原料を用いて製造されたことを示す。1)、2)等とある場合は、対応する原料から番号順に連続反応を行って得られたことを示す（例えば、製造例番号499の化合物は、対応する原料（製造例番号500の化合物）から、製造例6と同様に反応後、製造例12、続いて製造例19と同様の反応を行うことにより得られたことを示す））。

30

40

【0135】

なお、実施例の表中において、実施例番号に*を付した化合物は、シス-トランス異性体が存在し、シス又はトランスのいずれか一方の立体配置を示すが、それらシス又はトラ

50

ンスいずれかのラセミ体（SS体及びRR体の混合物、又はSR体及びRS体の混合物）であることを示す。これらの化合物の化学構造式中での立体配置の表示は、シス又はトランスの立体配置が決定済みの化合物の場合は、シス体のいずれか一方、又はトランス体のいずれか一方とし、シス又はトランスの立体配置が未決定の化合物の場合は、立体配置の表示を行わなかった。

【0136】

また、本明細書において、化合物の命名にACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.）Ver.12.02等の命名ソフトを使用している場合がある。

【0137】

製造例5

tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(3.16 g)、4-ブromo-3-メトキシ-1-ニトロベンゼン(2.63 g)およびDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)(31.6 mL)の混合物に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), ジクロロメタン付加体(0.50 g)と炭酸カリウム(4.24 g)を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水と酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液の分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、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；n-ヘキサン：酢酸エチル=1:0-2:1）で精製し、tert-ブチル 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(2.21 g)を黄色固体として得た。

【0138】

製造例6

tert-ブチル 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート（製造例5）(2.21 g)、エタノール(40 mL)およびTHF（テトラヒドロフラン）(20 mL)の混合物に、10%パラジウム担持炭素(1.0 g)を加え、常圧水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をセライトを用いてろ別した後、ろ液を減圧留去し、tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.97 g)を灰色固体として得た。

【0139】

製造例7

2-クロロ-5-ニトロフェノール(5.0 g)、炭酸カリウム(8.0 g)およびDMF(50 mL)の混合物に、2-ヨードプロパン(5.44 g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した固体をろ取、乾燥し、1-クロロ-2-イソプロポキシ-4-ニトロベンゼン(5.73 g)を薄茶色固体として得た。

【0140】

製造例12

3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド(990 mg)、3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン（製造例4）(1.37 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.78 mL)およびジオキサン(60 mL)の混合物を、110℃で終夜攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、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：飽和アンモニア水=100:0:0-10:1:0.1）で精製し、5-クロロ-6-エチル-3-({3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(1.06 g)を橙色固体として得た。

【0141】

製造例16

5-クロロ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド（製造例478）(2.45 g)と酢酸(30 mL)の混合物を、120℃で5時間攪拌した。反応液

を放冷後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を塩基性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）で精製し、5-クロロ-6-イソプロペニル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(990 mg)を黄色固体として得た。

【0142】

製造例18

tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート（製造例6）(4.25 g)とTHF(100 mL)の混合物に、炭酸水素ナトリウム(1.28 g)と水(30 mL)を加えた後、氷冷下、クロロギ酸ベンジル(1.98 mL)を滴下した。反応液を室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、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；n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製し、tert-ブチル 4-(4-{[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ}-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(4.92 g)を無色アモルファスとして得た。

【0143】

製造例19

tert-ブチル 4-(4-{[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ}-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート（製造例18）(4.92 g)、トリフルオロ酢酸(10 mL)および1,2-ジクロロエタン(50 mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体化し、ベンジル (3-メトキシ-4-ピペリジン-4-イルフェニル)カルバマート(3.24 g)を白色固体として得た。

【0144】

製造例20

ベンジル (3-メトキシ-4-ピペリジン-4-イルフェニル)カルバマート（製造例19）(1.52 g)と1,2-ジクロロエタン(70 mL)の混合物に、ホルマリン(3.62 mL)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.42 g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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：飽和アンモニア水=100:0:0-10:1:0.1）で精製し、ベンジル [3-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]カルバマート(1.26 g)を白色固体として得た。

【0145】

製造例22

ベンジル [3-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]カルバマート（製造例20）(1.26 g)、エタノール(20 mL)およびTHF(10 mL)の混合物に、5%パラジウム担持炭素(0.38 g)を加え、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をセライトを用いてろ別した後、ろ液を減圧留去し、3-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(0.80 g)を薄いピンク色固体として得た。

【0146】

製造例26

2-クロロ-5-ニトロフェノール(2.0 g)、ピリジン(9.32 mL)およびジクロロメタン(37 mL)の混合物に2,4,6-トリビニルボロキシ-ピリジン錯体(1.83 g)と酢酸銅(II) (2.09 g)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸で洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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=4:1）で精製し、1-クロロ-4-ニトロ-2-(ビニロキシ)ベンゼン(0.73 g)を薄黄色固体として得た。

【0147】

製造例 27

1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(3.0 g)、炭酸カリウム(5.35 g)およびDMF(30 mL)の混合物に、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(4.15 g)を加え、80℃で20時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、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=100:0-100:1)で精製して、8-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(5.13 g)を黄色固体として得た。

【0148】

製造例 28

8-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(製造例 27)(5.13 g)、エタノール(45mL)とTHF(15mL)の混合物に、5%パラジウム担持炭素(0.54 g)を加え、常圧水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をセライトを用いてろ別した後、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムで希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メチルアニリン(4.40 g)を薄紫色固体として得た。

【0149】

製造例 32

アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン(15 mL)を氷冷し、ジエチル亜鉛(5.1 mL, 1.0M n-ヘキサン溶液,)を加えた後に、トリフルオロ酢酸(0.4 mL)をゆっくり滴下し、氷冷下、30分間攪拌した。続いてジヨードメタン(0.40 mL)をゆっくり滴下し、さらに30分間攪拌した。反応液に、1-クロロ-4-ニトロ-2-(ビニロキシ)ベンゼン(製造例 26)(0.51 g)とジクロロメタン(10 mL)の混合液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、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=4:1)で精製し、1-クロロ-2-(シクロプロピロキシ)-4-ニトロベンゼン(160 mg)を黄色固体として得た。

【0150】

製造例 59

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノール(1.12 g)とTHF(30 mL)の混合物に、氷冷下、カリウム tert-ブトキシド(0.87 g)を加え、30分間攪拌した。反応液に1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(1.0 g)とTHF(20 mL)の混合液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、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: 飽和アンモニア水=10:0:0-10:1:0.1)で精製し、1-メチル-4-[2-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)エチル]ピペラジン(1.42 g)を薄黄色油状物として得た。

【0151】

製造例 64

2-クロロ-5-ニトロフェノール(2.0 g)、トリフェニルホスフィン(4.54 g)、2-フルオロエタノール(1.11 g)およびTHF(40 mL)の混合物に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(7.86 mL, 2.2M in トルエン)を加え、室温で終夜攪拌した。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=1:0-5:1)で精製し、1-クロロ-2-(2-フルオロエトキシ)-4-ニトロベンゼン(2.5 g)を得た。

【0152】

製造例 81

1-{1-[2-(メトキシメトキシ)-4-ニトロフェニル]ピペリジン-4-イル}-4-メチルピペラジン(製造例 80)(400 mg)、THF(4 mL)およびメタノール(4 mL)の混合物に、氷冷下、濃塩酸(0.55 mL)を加えた後、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水を加えた

10

20

30

40

50

。析出した固体をろ取した後、乾燥し、2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-ニトロフェノール (280mg)を得た。

【0153】

製造例 99

3-ベンジル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 2塩酸塩(1.00 g)、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート(1.23 mL)、炭酸水素ナトリウム(0.93 g)とエタノール(10 mL)の混合物を、80℃で終夜攪拌した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。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：飽和アンモニア水=10:0:0-10:1:0.1) で精製し、3-ベンジル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン(750 mg)を得た。

10

【0154】

製造例 100

3-ベンジル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン (製造例 99) (750 mg)とメタノール(60 mL)の混合液を、連続水素化反応装置(H-Cube (登録商標)；ThalesNano製)を用い、CatCart (登録商標) 水酸化パラジウム (ThalesNano製)、流速 1 ml/min、温度50℃、圧力 50 bar条件下で反応を行った。溶媒を減圧留去し、3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン(446 mg)を得た。

20

【0155】

製造例 126

4,6-ジクロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボキサミド(3.50 g)、4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシアニリン (製造例 31) (3.96 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.15 mL)およびジオキサン(35 mL)の混合物を、110℃で終夜攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、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：飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1) で精製し、4-クロロ-6-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシフェニル]アミノ}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボキサミド(6.12 g)を得た。

30

【0156】

製造例 129

4-クロロ-6-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシフェニル]アミノ}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボキサミド (製造例 126) (6.11 g)とDMF(61 mL)の混合物に、酢酸ナトリウム(2.15 g)を加え、100℃で3.5時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取し、5-カルバモイル-6-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシフェニル]アミノ}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル アセテート(4.86 g)を得た。

【0157】

製造例 136

5-クロロ-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-({3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (製造例 76) (300 mg)とトリフルオロ酢酸(3 mL)の混合物に、氷冷下、トリエチルシラン(1.29 mL)を加え、氷冷で10分間、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。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：飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1)で精製し、5-クロロ-6-イソプロピル-3-({3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(240mg)を得た。

40

【0158】

50

製造例 193

2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2.00 g)とTHF(5 mL)の混合物に、氷冷下、モルホリン(1.5 mL)を加え、室温で25分間攪拌した。反応液を5%塩酸水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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; 酢酸エチル:n-ヘキサン)にて精製し、4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン(1.30 g)を褐色固体として得た。

【0159】

製造例 200

1-[1-(2-ヨード-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]-4-メチルピペラジン(製造例168)(790 mg)、シクロプロピルボロン酸(632 mg)、ジオキサン(45 mL)および水(9 mL)の混合物に、アルゴン気流下、炭酸カリウム(2.54 g)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(850 mg)を加え、4日間加熱還流した。反応液を放冷後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、1-[1-(2-シクロプロピル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]-4-メチルピペラジン(439 mg)を橙色固体として得た。

【0160】

製造例 228

1-{4-[1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-2-イル}メタンアミン(製造例229)(265 mg)とジクロロメタン(4 mL)の混合物に、氷冷下、トリエチルアミン(0.22 mL)とメタンスルホニルクロリド(0.1 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、N-({4-[1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド(273 mg)を黄色油状物として得た。

【0161】

製造例 229

2-({4-[1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-2-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(製造例230)(1.17 g)、エタノール(20 mL)およびTHF(10 mL)の混合物に、ヒドラジーン水和物(0.25 mL)を加え、3.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣に10%水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え溶解し、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、1-{4-[1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]モルホリン-2-イル}メタンアミン(846 mg)を黄色油状物として得た。

【0162】

製造例 237

1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピラジン(製造例238)(669 mg)とジクロロメタン(3 mL)の混合物に、氷冷下、炭酸水素ナトリウム(348 mg)と3-クロロ過安息香酸(658 mg)を加え、氷冷下で10分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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; 酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製し、3-ヒドロキシ-1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン(412 mg)を黄色固体として得た。

【0163】

製造例 238

1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン(1.00 g)とジクロロメタン(5 mL)の混合物に、氷冷下、トリエチルアミン(0.9 mL)とトリメチルシリルトリフルオロメタ

10

20

30

40

50

ンスルホナート(0.9 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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; 酢酸エチル:n-ヘキサン)で精製し、1-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピラジン(669 mg)を黄色油状物として得た。

【0164】

製造例 245

1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オン(800 mg)とジクロロメタン(8 mL)の混合物に、1-メチルピペラジン(383 mg)を加え、室温で17時間攪拌した。次いで反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(810 mg)を加え、室温で6.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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)にて精製し、[1-ベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-3-イル]メタノール(534 mg)を黄色油状物として得た。

10

【0165】

製造例 252

1-[1-(2-ヨード-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]-4-メチルピペラジン(製造例168)(578 mg)、トリエチルアミン(1.7 mL)、アクリル酸エチル(0.44 mL)およびアセトニトリル(9 mL)の混合物に、アルゴン気流下、トリ-o-トリルホスフィン(245 mg)と酢酸パラジウム(90 mg)を加え、80℃で24時間攪拌した。反応液を放冷後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、(2E)-3-{2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-ニトロフェニル}アクリル酸エチル(416 mg)を褐色固体として得た。

20

【0166】

製造例 254

1-{1-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-ニトロフェニル]ピペリジン-4-イル}-4-メチルピペラジン(製造例255)(436 mg)、メタノール(4 mL)および水(2 mL)の混合物に、塩化アンモニウム(700 mg)と亜鉛粉末(700 mg)を加え、55℃で1.5時間攪拌した。反応液を放冷後、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン(366 mg)を黒色個体として得た。

30

【0167】

製造例 269

1-[1-(2-ヨード-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]-4-メチルピペラジン(製造例168)(435 mg)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン(634 mg)およびDMF(4 mL)の混合物に、アルゴン気流下、炭酸カリウム(210 mg)と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム ジクロロメタン錯体(41 mg)を加え、90℃で20時間攪拌した。反応液を放冷後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、1-{1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-ニトロフェニル]ピペリジン-4-イル}-4-メチルピペラジン(87 mg)を褐色固体として得た。

40

【0168】

製造例 323

1-(4-ニトロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピラジン-4-イル トリフルオロメタンス

50

ルホナート（製造例 3 2 4）（867 mg）とジオキササン（8 mL）の混合物に、アルゴン気流下、酢酸カリウム（724 mg）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）（41 mg）、ビス（ピナコラト）ジボロン（639 mg）および[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム ジクロロメタン錯体（60 mg）を順次加え、80℃で15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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；酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、1-(4-ニトロフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（664 mg）を黄色固体として得た。

【0169】

10

製造例 3 2 4

ジイソプロピルアミン（1.5 mL）とTHF（20 mL）の混合物に、氷冷下、n-ブチルリチウム（3.8 mL, 2M n-ヘキサン溶液）を滴下し、同温度で20分間攪拌した。次いで-78℃に冷却後、1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン（2.00 g）とTHF（20 mL）の混合液を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液にN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（3.90 g）を加えた後、室温まで昇温し、14時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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；酢酸エチル:n-ヘキサン）で精製し、1-(4-ニトロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル トリフルオロメタンスルホナート（867 mg）を黄色油状物として得た。

20

【0170】

製造例 3 4 3

4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-2-オン（製造例 3 4 4）（364 mg）とDMF（3 mL）の混合物に、63 %油性水素化ナトリウム（70 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。次いでヨウ化メチル（1.1 mL）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-メチルピペラジン-2-オン（162 mg）を黄色油状物として得た。

30

【0171】

製造例 4 0 4

3-({4-[4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-5-クロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド（製造例 4 0 5）（526 mg）とメタノール（5 mL）の混合物に、二炭酸 ジ-tert-ブチル（307 mg）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、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、tert-ブチル [2-(4-{4-[(3-カルバモイル-6-クロロ-5-エチルピラジン-2-イル)アミノ]フェニル}ピペラジン-1-イル)エチル]カルバマート（402 mg）を赤色固体として得た。

【0172】

40

製造例 4 0 9

5-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-メトキシフェニル}アミノ)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド（製造例 4 1 0）（279 mg）とジクロロメタン（2 mL）の混合物に、ピリジン（0.5 mL）と無水酢酸（0.06 mL）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-[4-(4-{[3-カルバモイル-6-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル]アミノ}-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル アセテート（362 mg）を黄色固体として得た。

【0173】

製造例 4 5 5

50

3,5-ジクロロ-6-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-カルボキサミド(1.58 g)とTHF(20 mL)の混合物に、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.0 mL)とクロロメチルメチルエーテル(2.1 mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、3,5-ジクロロ-6-[1-(メトキシメトキシ)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド(1.36 g)を黄白色固体として得た。

【0174】

製造例461

4-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(800 mg)とDMF(8 mL)の混合物に、炭酸カリウム(558 mg)と2-ブロモエタノール(0.29 mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-[4-(2-メチル-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]エタノール(913 mg)を褐色油状物として得た。

【0175】

製造例496

5-クロロ-3-{[4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド(製造例497)(108 mg)、THF(1.5 mL)および酢酸(1.5 mL)の混合物に、5%塩酸水溶液(1 mL)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、5-クロロ-6-エチル-3-{[4-(4-オキシシクロヘキシル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド(89 mg)を黄色固体として得た。

【0176】

上記製造例で製造した製造例化合物、及び上記製造例の方法と同様にして、それぞれ対応する原料を使用して製造した製造例化合物の化学構造を表10～表75に示す。また、これら製造例化合物の製造方法及び物理化学的データを表76～表102に示す。

【0177】

実施例11

6-エチル-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(実施例148)(100 mg)、メトキシ酢酸(19 mg)およびDMF(2 mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(47 mg)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水合物(33 mg)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。有機層を減圧濃縮し、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;クロロホルム:メタノール:飽和アンモニア水=100:0:0-100:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、6-エチル-5-{[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(63 mg)を薄黄色粉体として得た。

【0178】

実施例17

5-クロロ-3-({3-(シクロブチロキシ)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド(製造例48)(140 mg)、トランス-4-アミノシクロヘキサノール(153 mg)およびNMP(1-メチル-2-ピロリドン)(3 mL)の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて、190℃で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、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: 飽和アンモニア水=100:0:0-10:1:0.1)で精製し、3-({3-(シクロブチロキシ)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-エチル-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド(57 mg)を黄色固体として得た。

【0179】

実施例 4 1

6-クロロ-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-3-{{4-(4-オキソピペリジン-1-イル)フェニル}アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド(実施例 7 1 4)(950 mg)、1-メチルピペラジン(0.38 mL)、ジクロロエタン(30 mL)およびTHF(30 mL)の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(727 mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムと2-プロパノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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: 飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルで洗浄し、6-クロロ-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(312 mg)を黄色固体として得た。

【0180】

実施例 5 5

3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)-5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-(プロパ-1-エン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(実施例 7 1 5)(144 mg)、エタノール(15 mL)およびTHF(5 mL)の混合物に、常圧水素雰囲気下、10%パラジウム担持炭素(100 mg)を加え、室温で13時間攪拌した。セライトを用いて触媒をろ別した後、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; クロロホルム: メタノール: 飽和アンモニア水=100:0:0-10:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルで洗浄し、6-イソプロピル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)-5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド(65 mg)を淡黄色固体としてを得た。

【0181】

実施例 5 8

60%油性水素化ナトリウム(62 mg)とTHF(5 mL)の混合物に、N-ヒドロキシアセトアミジン(128 mg)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液にメチル 5-{{3-カルバモイル-5-エチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-イル}アミノ}-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゾエート(実施例 5 7)(200 mg)とTHF(10 mL)の混合液およびモレキュラーシーブ3A(1 g)を加え、室温で30分間攪拌した後、50℃で6時間攪拌した。反応液に氷と1M塩酸(1.5 mL)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応液を酢酸エチルで希釈し、モレキュラーシーブ3Aをろ別した後、分液操作を行った。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。溶媒を減圧留去した後、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=10:0:-10:1で精製後、再度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: 飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物とメタノール(3 mL)、THF(2 mL)、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)の混合液を50℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、水で希釈し、析出した固体をろ取した。得られた固体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: 飽和アンモニア水=100:0:0-10:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、6-エチル-3-({3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(10 mg)を黄色固体として得た。

。

10

20

30

40

50

【0182】

実施例59

6-エチル-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-3-({3-(メトキシメトキシ)-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (実施例769) (90 mg)、THF(0.9 mL)とメタノール(0.9mL)の混合物に、氷冷下、濃塩酸(0.08 mL)を加えた後、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水を加え、析出した固体をろ取し、6-エチル-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-3-({3-ヒドロキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(33.5 mg)を得た。

【0183】

実施例68

5-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-6-エチル-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (実施例67) (200 mg)とジクロロメタン(2 mL)の混合物に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加え1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。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。得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、5-アミノ-6-エチル-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(104 mg)を得た。

【0184】

実施例105

4-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-2-(メチルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド (実施例726) (140 mg)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン 酢酸塩(239 mg)およびNMP(2.1 mL)の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて200℃で2時間加熱した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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:飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物をジイソプロピルエーテルで固体化し、4-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(11.6 mg)を得た。

【0185】

実施例383

4-({3-メトキシ-4-(4-オキソピペリジン-1-イル)フェニル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド (実施例768) (105 mg)、1-メチルピペラジン(34 mg)および1,2-ジクロロエタン(2.1 mL)の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(71 mg)を加え、室温24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて分液操作を行なった。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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:飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1)で精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルで洗浄し、4-({3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(51 mg)を白色固体として得た。

【0186】

実施例385

5-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (実施例739) (1.89 g)、エタノール(38 mL)および酢酸(19 mL)の混合物に、水酸化パラジウム(0.96

10

20

30

40

50

g)を加え、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ別後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作を行った。水層に塩化ナトリウムを加えて、再度分液操作を行った。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(1.08 g)を薄黄色固体として得た。

【0187】

実施例386

6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (実施例385) (100 mg)、トリエチルアミン (0.035 mL) および1,2-ジクロロエタン(3 mL)の混合物に、氷冷下、ベンゼンスルホニルクロリド(37 mg)、同温度にて30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。有機層を減圧濃縮し、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; クロロホルム: メタノール: 飽和アンモニア水=100:0:0-100:1:0.1) で精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄し、6-エチル-3-({4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-5-{[1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド (99 mg)を薄黄色粉体として得た。

【0188】

実施例423

3-({3-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-イソプロピル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (実施例421) (80 mg)とジクロロメタン(1 mL)の混合物に、ピリジン(0.02 mL)と無水酢酸(0.03 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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) で精製し、2-[4-(4-{[3-カルバモイル-5-イソプロピル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-イル]アミノ}-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル アセテート(42 mg)を黄色固体として得た。

【0189】

実施例450

2-[4-(4-{[3-カルバモイル-5-イソプロピル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-イル]アミノ}-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]エチル アセテート (実施例831) (60 mg)とメタノール(2 mL)の混合物に、炭酸カリウム(20 mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水中に注ぎ抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルの混合溶媒で洗浄し、3-({4-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシフェニル}アミノ)-6-イソプロピル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(40 mg)を橙色固体として得た。

【0190】

実施例545

1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-{[3-メチル-4-(4-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド (実施例755) (5.3 g)とジクロロエタン(106 mL)の混合物に、1-メチルピペラジン(2.05 mL)を加え、室温で30分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.95 g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、溶媒を減圧濃縮した。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：飽和アンモニア水）で精製し、1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド（実施例438）(5.16 g)と1-エチル-4-{{[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-メチルフェニル]アミノ}-2-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド（実施例545）(69 mg)を得た。

【0191】

実施例573

6-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-3-{{[4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド（実施例775）(140 mg)、エタノール(4 mL)およびTHF(4 mL)の混合物に、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメタノール(56 mg)を加え、室温で2時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(114 mg)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、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：飽和アンモニア水=100:0:0-20:1:0.1）で精製した。得られた粗精製物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合液で洗浄し、6-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-3-{{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド(50mg)を薄い黄色固体として得た。

【0192】

実施例612

1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-{{[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド（実施例804）(200 mg)、ヨウ化メチル(70 mg)およびDMF(2 mL)の混合物に、炭酸カリウム(100 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、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：飽和アンモニア水）で精製し、1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-{{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(39 mg)を得た。

【0193】

実施例647

酢酸パラジウム(2.2mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(9.3 mg)、炭酸セシウム(13.0 mg)およびTHF(0.1 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、室温にて30分間攪拌した後、3-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-エチル-5-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド（実施例707）(9.5 mg)、チオモルホリン1,1-ジオキシド(9.5 mg)およびTHF(0.1 mL)の混合物を加え、70℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、クロロホルムと水を加えて分液操作を行った。有機層を減圧留去し、得られた残渣をHPLC（カラム：サンファイア（SunFire；登録商標） C18 5μm 19mm x 100mm、溶媒：MeOH/0.1% HCOOH-H₂O = 10/90 (0 min) - 10/90 (1 min) - 95/5 (9 min) - 95/5 (12 min)、流速：25 mL/min)にて分取精製を行い、3-{{[3-(1,1-ジオキシドモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}-6-エチル-5-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド(1.0 mg)を得た。

【0194】

実施例651

5-クロロ-6-エチル-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド（製造例520）(11.8 mg)、シクロペンチルアミン(6.0 mg)およびNMP(0.6 mL)の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて、190℃で30分間攪拌した。室温に冷却後、有機層を減圧留去し、得られた残渣をHPLC（カラム：サンファイア（SunFire；登録商標） C18 5μm 19mm x 100mm、溶媒：MeOH/0.1% HCOOH-H₂O = 10/90 (0 min) - 10/90 (1 min) - 95/5 (9 min) - 95/5 (12 min)、流

速：25 mL/min) にて分取精製を行い、5-(シクロペンチルアミノ)-6-エチル-3-({3-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(3.0 mg)を得た。

【0195】

実施例 7 1 2

3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド (実施例 7 1 1) (1.0 g)とクロロホルム(50 mL)の混合物に、N-ブromoコハク酸イミド(399 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にシリカゲル(10 g)を加え溶媒を減圧留去した後、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=100:0:0-30:1)で精製し、6-ブromo-3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド(0.46 g)を黄色アモルファスとして得た。

10

【0196】

実施例 7 1 3

3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド (実施例 7 1 1) (1.3 g)とクロロホルム(65 mL)の混合物に、N-クロロコハク酸イミド(389 mg)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液を放冷後、シリカゲル(10 g)を加え溶媒を減圧留去した後、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=100:0:0-10:1)で精製し、6-クロロ-3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド(1.15 g)を黄色アモルファスとして得た。

20

【0197】

実施例 7 1 4

6-クロロ-3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド (実施例 7 1 3) (1.15 g)、酢酸(10 mL)および水(10 mL)の混合物に濃塩酸(1 mL)を加え、80℃で14時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を少しずつ加え中和した。反応液の分液操作を行った後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、6-クロロ-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-3-{[4-(4-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピラジン-2-カルボキサミド(950 mg)を黄色固体として得た。

30

【0198】

実施例 7 2 1

6-ブromo-3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アゾスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド (実施例 7 1 2) (462 mg)、シクロプロピルホウ酸(145 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(195 mg)、炭酸カリウム(583 mg)、ジオキササン(23 mL)および水(4.5 mL)の混合物を115℃にて終夜攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。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=10:0-10:1)で精製し、6-シクロプロピル-3-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)フェニル]アミノ}-5-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド(290 mg)を得た。

40

【0199】

実施例 7 3 8

5-カルバモイル-6-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシフェニル]アミノ}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル アセテート (実施例 1 2 9) (4.86 g)、エタノール(50 mL)およびTHF(50 mL)の混合物に、1M水酸化ナトリウム水溶液

50

(19.9 mL)を加え、室温で5時間攪拌した。1M塩酸(19.9 mL)を加え、更に水(200 mL)を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。析出した固体をろ取し、4-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシフェニル]アミノ}-2-(メチルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(4.07 g)を得た。

【0200】

実施例742

4-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メチルフェニル]アミノ}-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(実施例740)(740 mg)、炭酸カリウム(317 mg)およびDMF(7.4 mL)の混合物に、ヨウ化エチル(0.19 mL)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、抽出操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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:飽和アンモニア水=100:0:0-40:1:0.1)で精製し、4-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メチルフェニル]アミノ}-1-エチル-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(416 mg)を薄黄色固体として得た。

10

【0201】

実施例768

4-{[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-メトキシフェニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(実施例767)(296 mg)と酢酸(6 mL)と水(6 mL)と濃塩酸(0.24 mL)の混合液を、80℃で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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:飽和アンモニア水=100:0:0-40:1:0.1)で精製し、4-{[3-メトキシ-4-(4-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(240 mg)を得た。

20

【0202】

実施例804

tert-ブチル 4-(4-{[5-カルバモイル-1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]アミノ}-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(実施例803)(510 mg)とジクロロメタン(2.5 mL)の混合物に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(2.5 mL)を加え、室温で2時間反応させた。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えた。析出した固体をろ取し、1-エチル-2-(イソプロピルアミノ)-4-{[3-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(359 mg)を得た。

30

【0203】

実施例884

tert-ブチル 4-(4-{[5-カルバモイル-1-エチル-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]アミノ}-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(実施例883)(835 mg)とジクロロメタン(4.2 mL)の混合物に、氷冷下トリフルオロ酢酸(1.9 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、得られた残渣にメタノール(4mL)を加えた後、0.4M炭酸カリウム水溶液(50 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体を固体をろ取、乾燥し、1-エチル-4-{[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-6-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボキサミド(622 mg)を白色固体として得た。

40

【0204】

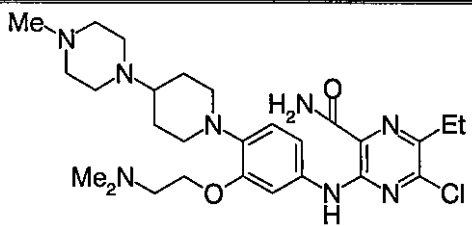
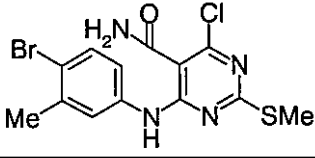
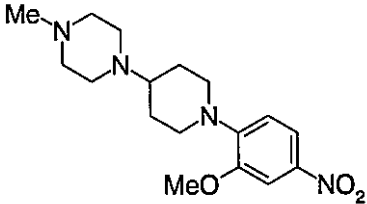
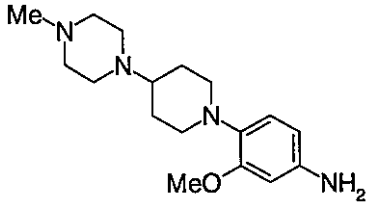
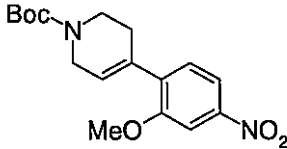
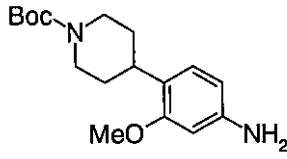
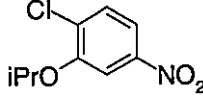
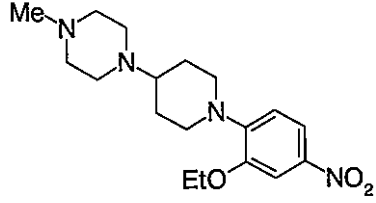
上記実施例で製造した実施例化合物、及び上記実施例の方法と同様にして、それぞれ対応する原料を使用して製造した実施例化合物の化学構造を表103～表228に示す。ま

50

た、これら実施例化合物の製造方法及び物理化学的データを表 2 2 9 ～ 表 2 4 4 に示す。

【 0 2 0 5 】

【 表 1 0 】

Rex	Structure
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

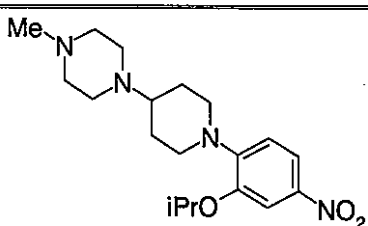
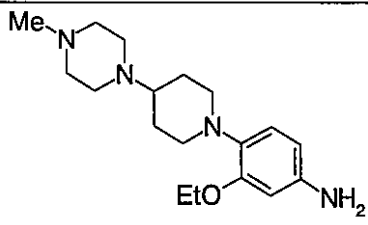
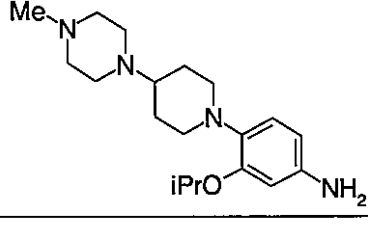
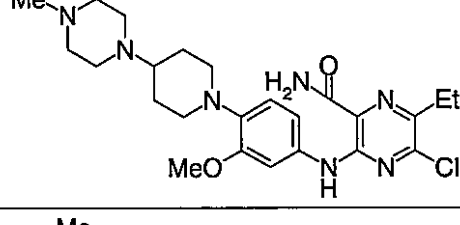
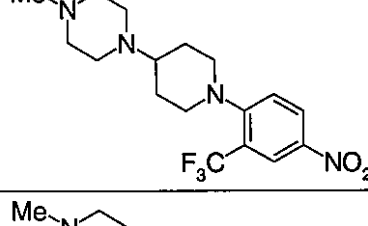
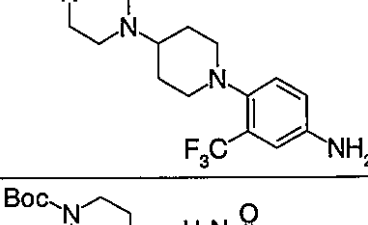
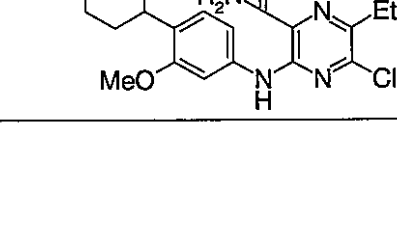
10

20

30

40

【表 1 1】

Rex	Structure
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

10

20

30

40

【表 1 2】

Rex	Structure
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

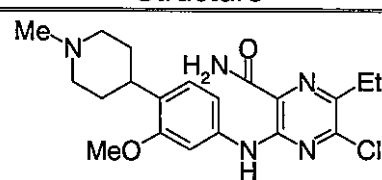
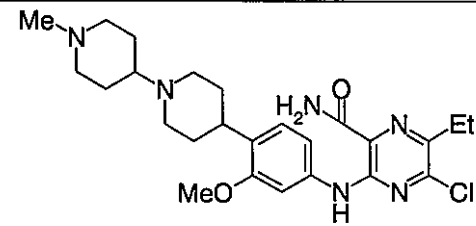
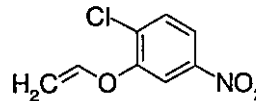
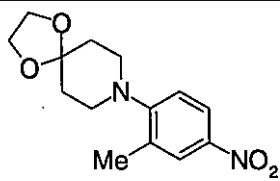
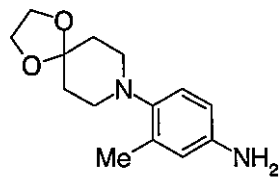
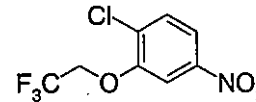
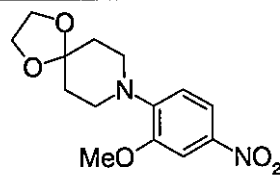
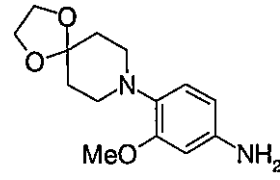
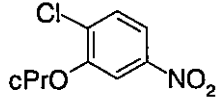
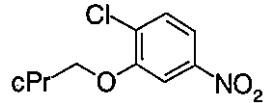
10

20

30

40

【表 1 3】

Rex	Structure
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

10

20

30

40

【表 1 4】

Rex	Structure
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

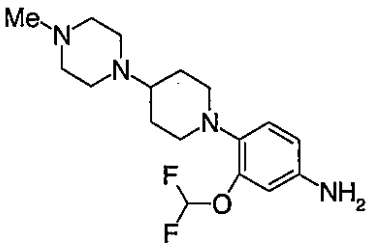
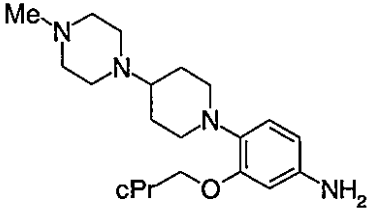
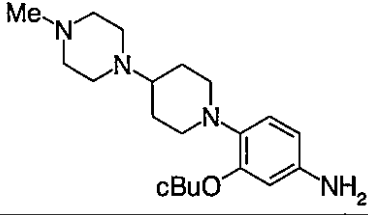
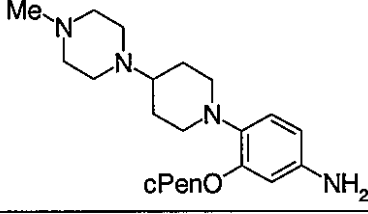
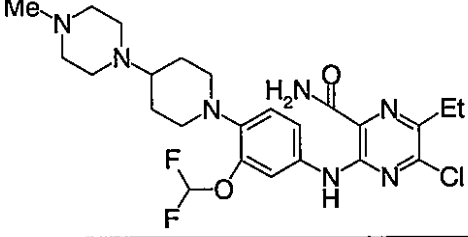
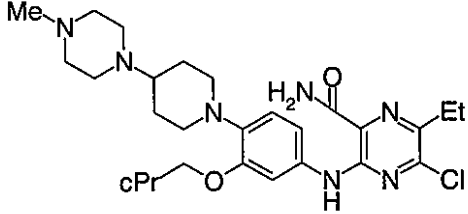
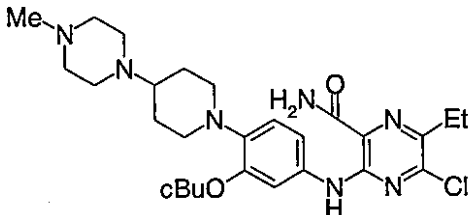
10

20

30

40

【表 15】

Rex	Structure
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

20

30

40

【表 16】

Rex	Structure
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

10

20

30

40

【表 17】

Rex	Structure
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

10

20

30

40

【表 18】

Rex	Structure
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

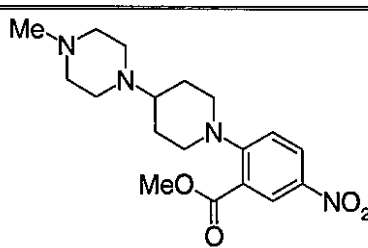
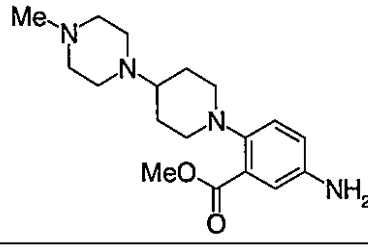
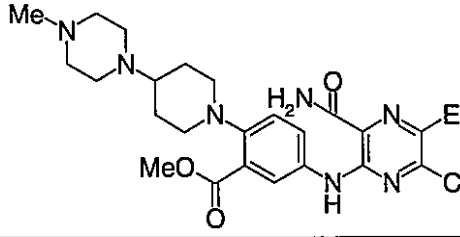
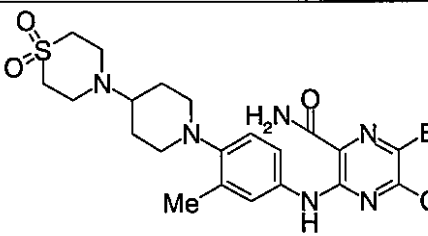
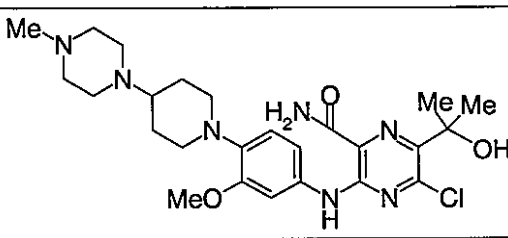
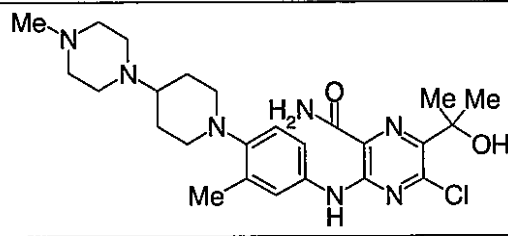
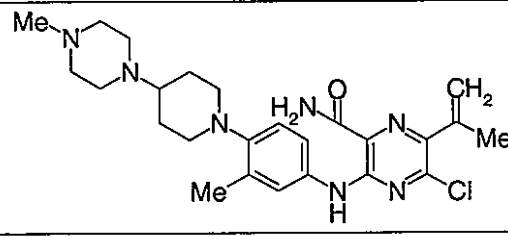
10

20

30

40

【表 19】

Rex	Structure
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

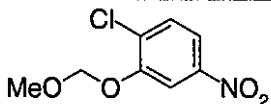
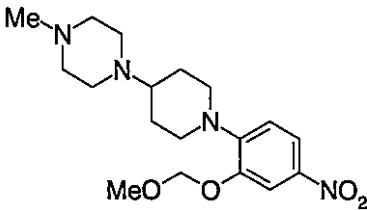
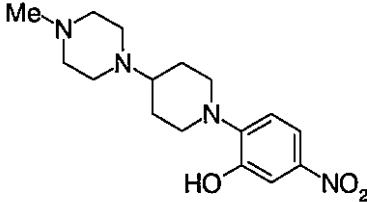
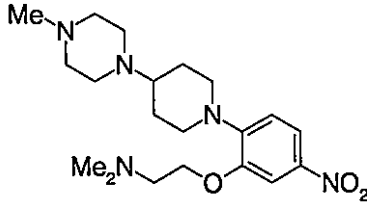
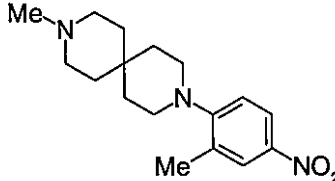
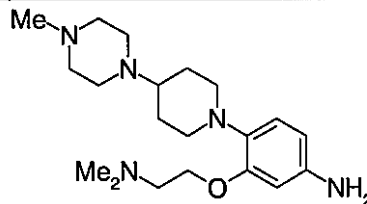
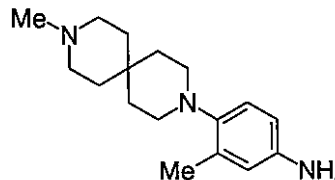
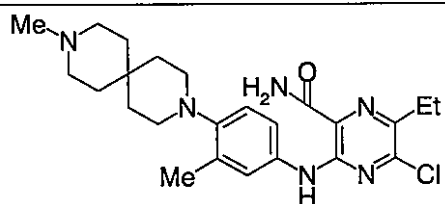
10

20

30

40

【表 20】

Rex	Structure
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

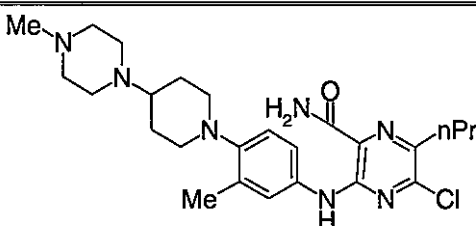
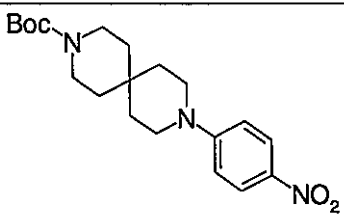
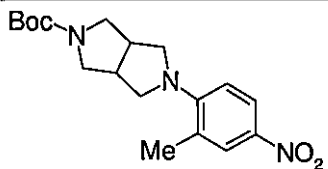
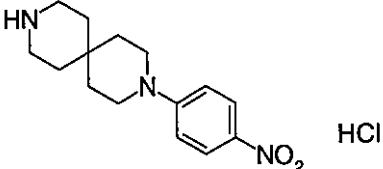
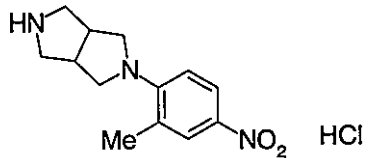
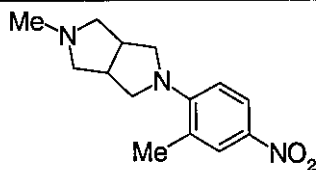
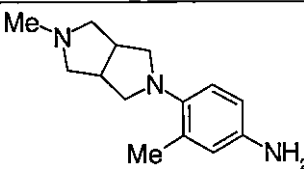
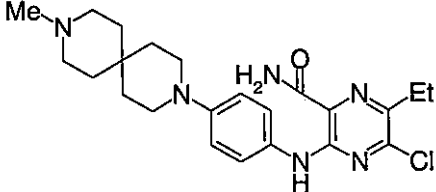
10

20

30

40

【表 2 1】

Rex	Structure
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

10

20

30

40

【表 2 2】

Rex	Structure
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

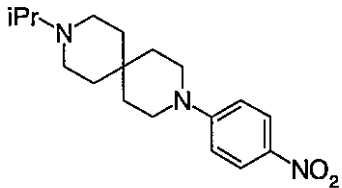
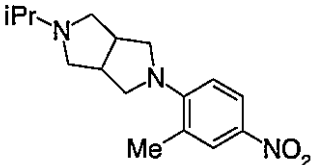
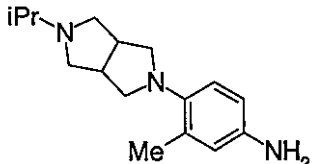
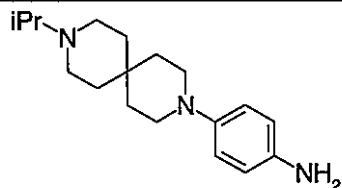
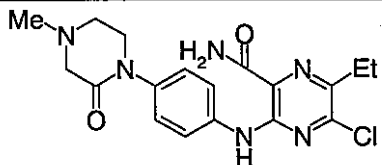
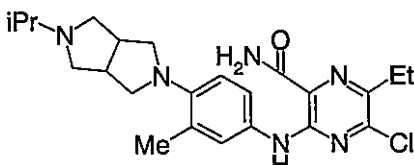
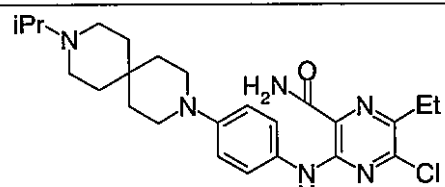
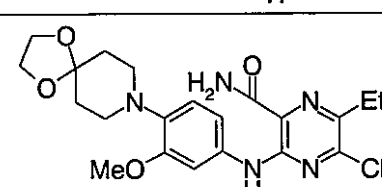
10

20

30

40

【表 2 3】

Rex	Structure
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

10

20

30

40

【表 2 4】

Rex	Structure
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

10

20

30

40

【表 2 5】

Rex	Structure
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

10

20

30

40

【表 2 6】

Rex	Structure
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

10

20

30

40

【表 27】

Rex	Structure
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

10

20

30

40

【表 2 8】

Rex	Structure
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

10

20

30

40

【表 2 9】

Rex	Structure
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

10

20

30

40

【表 3 0】

Rex	Structure
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

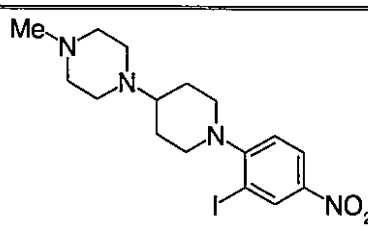
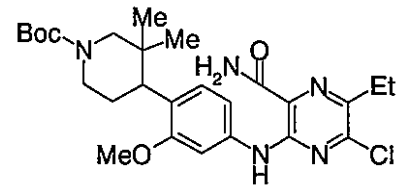
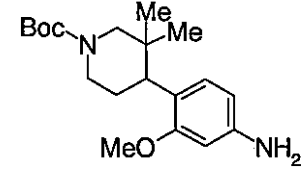
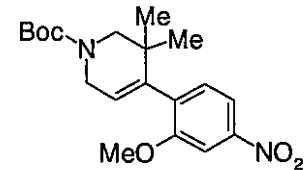
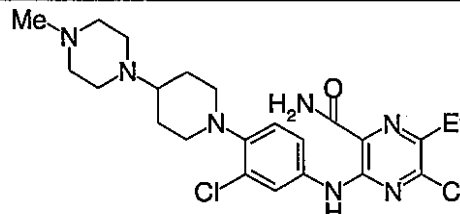
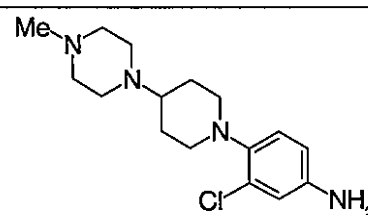
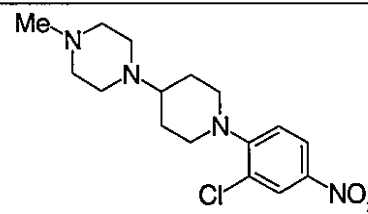
10

20

30

40

【表 3 1】

Rex	Structure
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

10

20

30

40

【表 3 2】

Rex	Structure
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

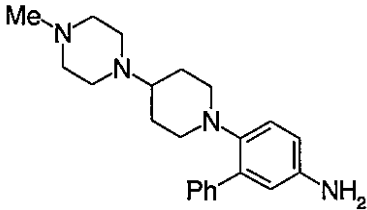
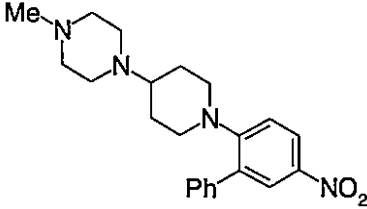
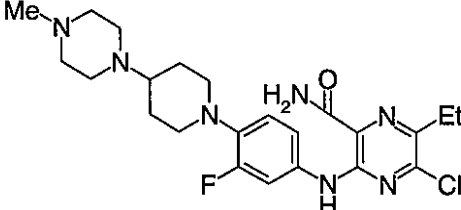
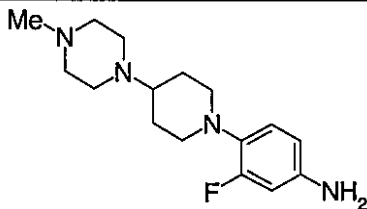
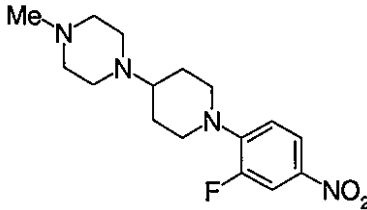
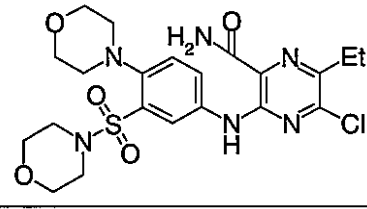
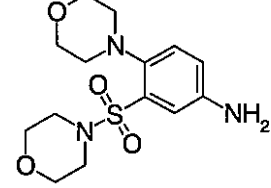
10

20

30

40

【表 3 3】

Rex	Structure
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

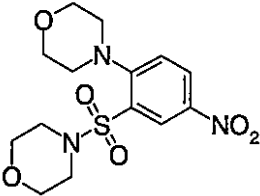
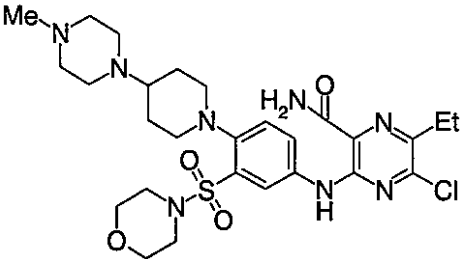
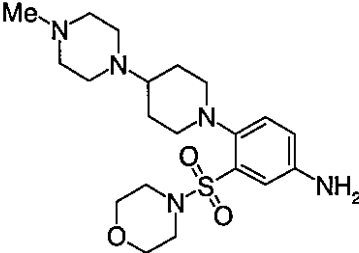
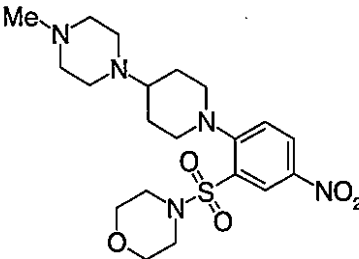
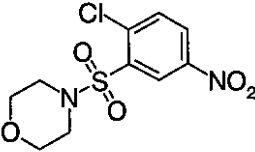
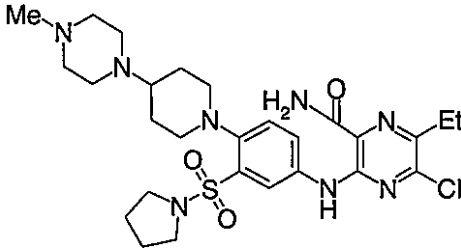
10

20

30

40

【表 3 4】

Rex	Structure
189	
190	
191	
192	
193	
194	

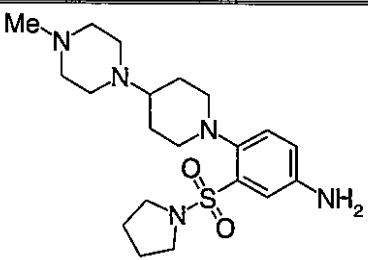
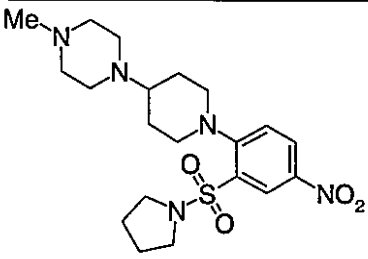
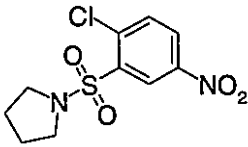
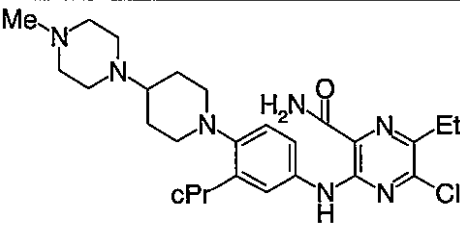
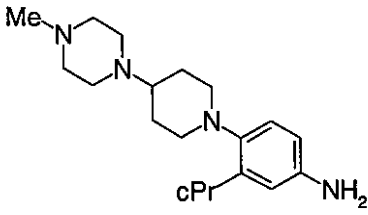
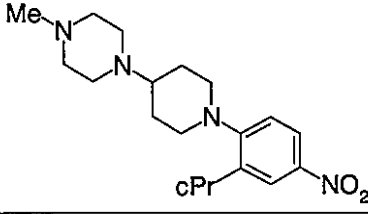
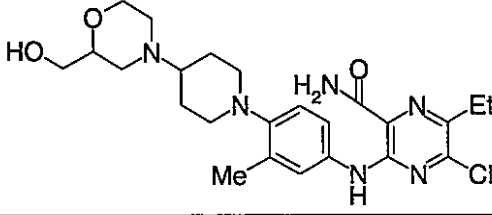
10

20

30

40

【表 3 5】

Rex	Structure
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

10

20

30

40

【表 3 6】

Rex	Structure
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

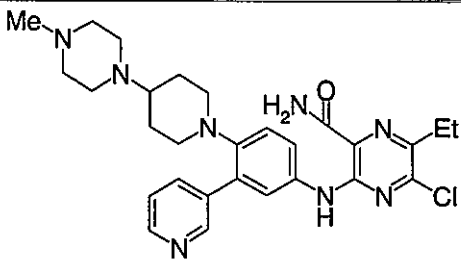
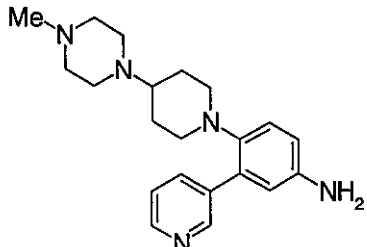
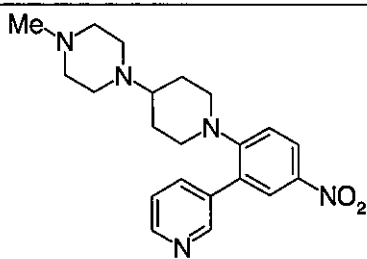
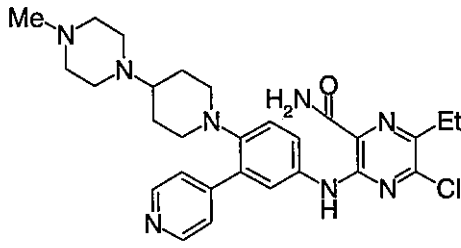
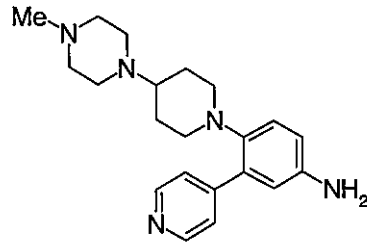
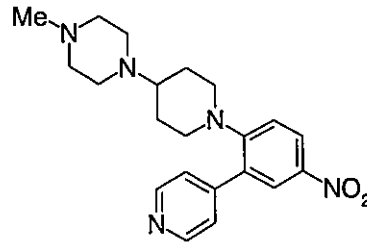
10

20

30

40

【表 3 7】

Rex	Structure
210	
211	
212	
213	
214	
215	

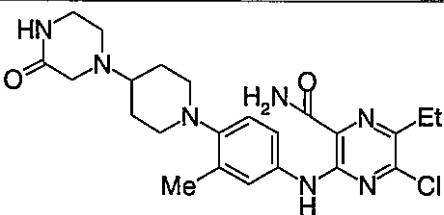
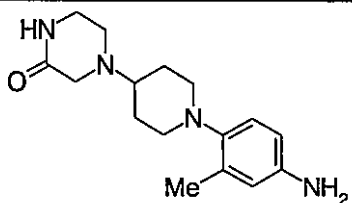
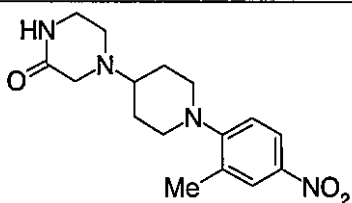
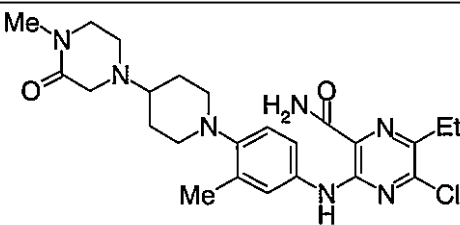
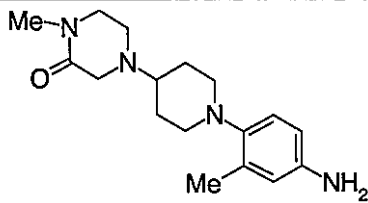
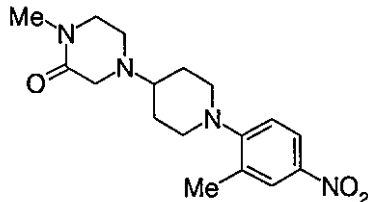
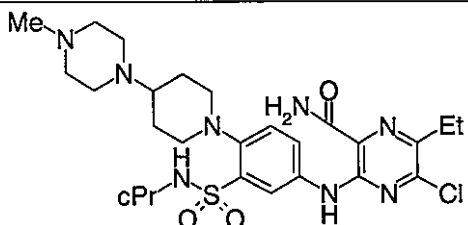
10

20

30

40

【表 3 8】

Rex	Structure
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

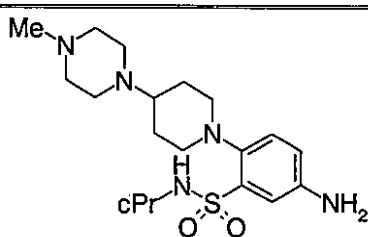
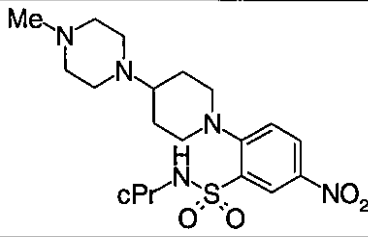
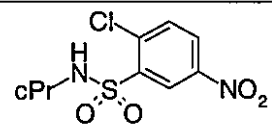
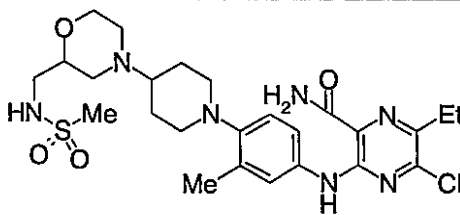
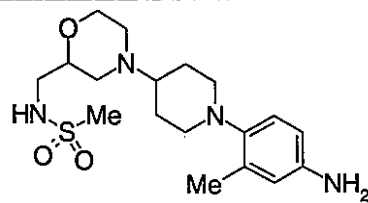
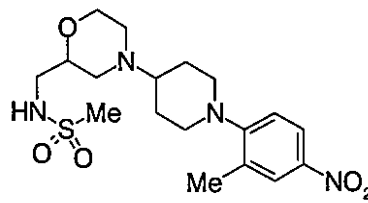
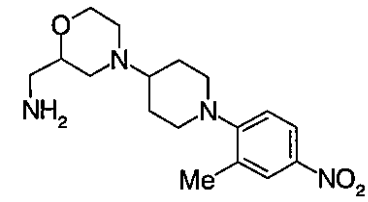
10

20

30

40

【表 3 9】

Rex	Structure
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

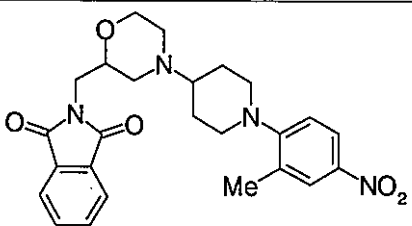
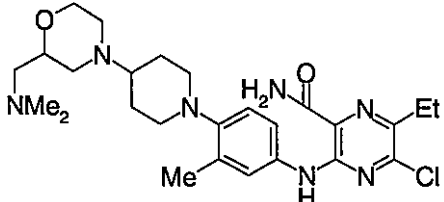
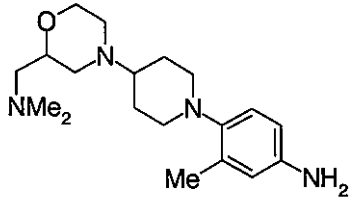
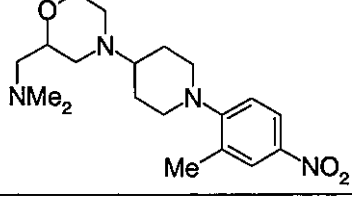
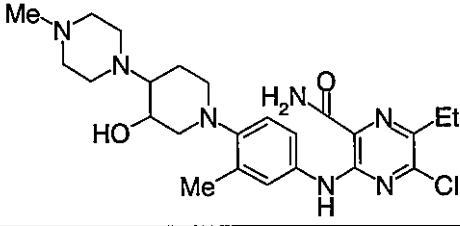
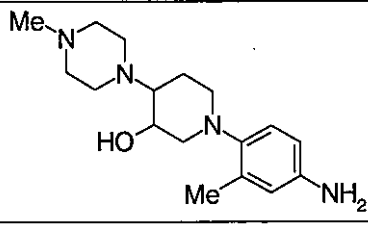
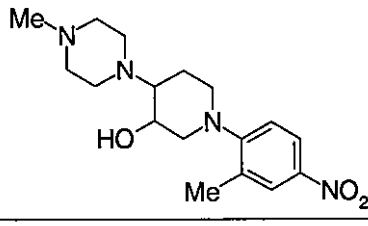
10

20

30

40

【表 4 0】

Rex	Structure
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

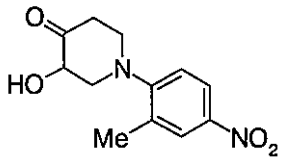
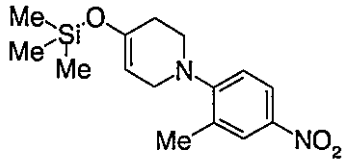
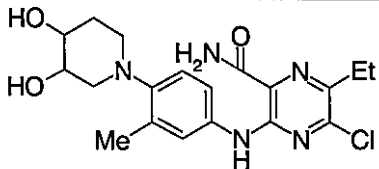
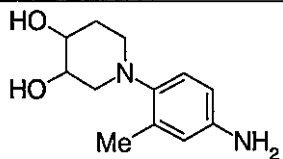
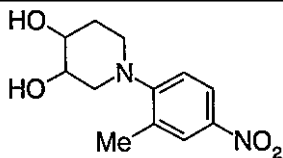
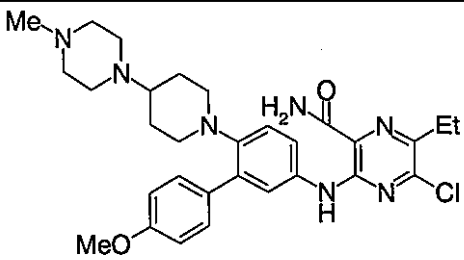
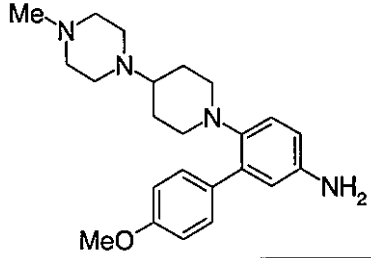
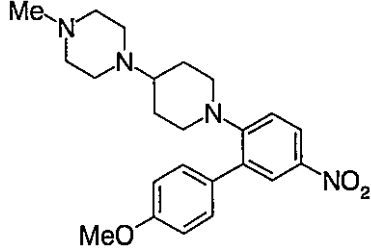
10

20

30

40

【表 4 1】

Rex	Structure
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	

10

20

30

40

【表 4 2】

Rex	Structure
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	

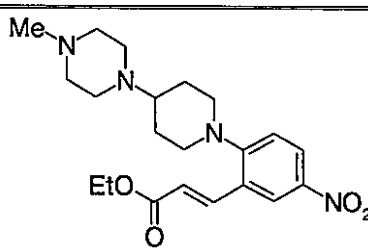
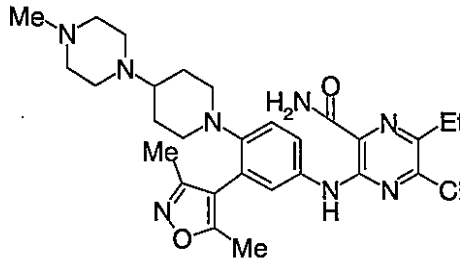
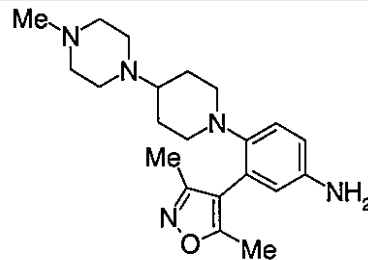
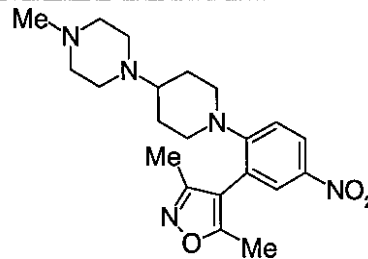
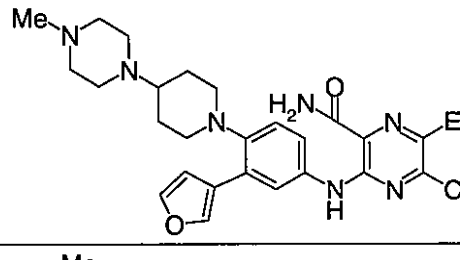
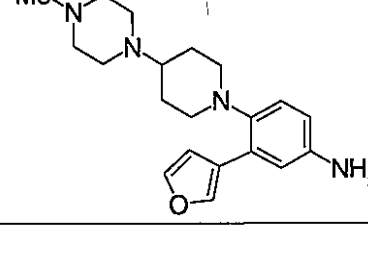
10

20

30

40

【表 4 3】

Rex	Structure
252	
253	
254	
255	
256	
257	

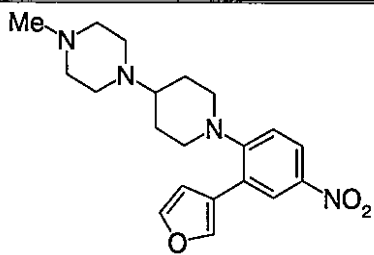
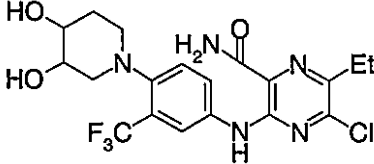
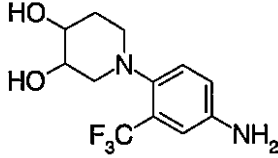
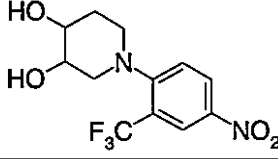
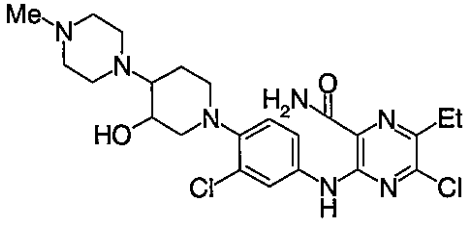
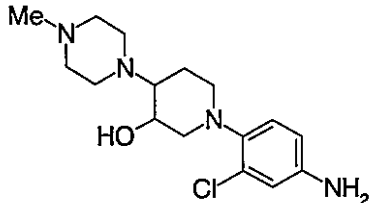
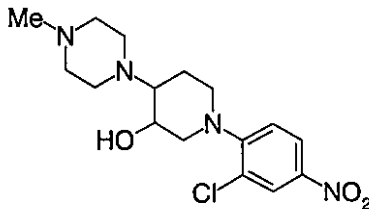
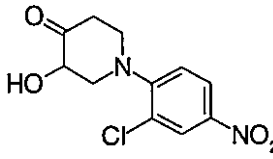
10

20

30

40

【表 4 4】

Rex	Structure
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	

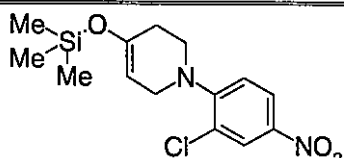
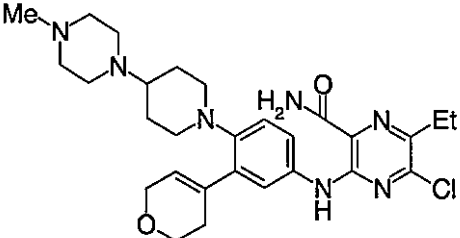
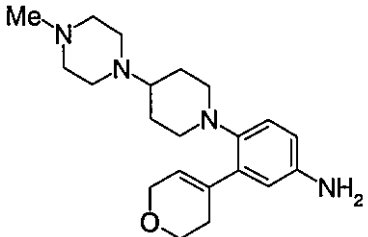
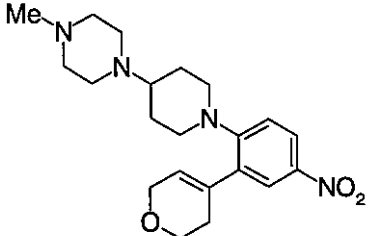
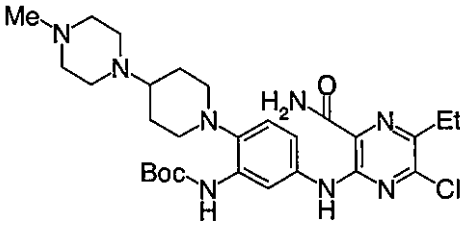
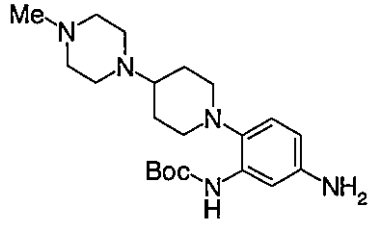
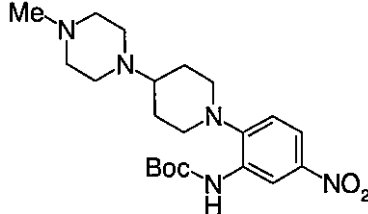
10

20

30

40

【表 4 5】

Rex	Structure
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

10

20

30

40

【表 4 6】

Rex	Structure
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

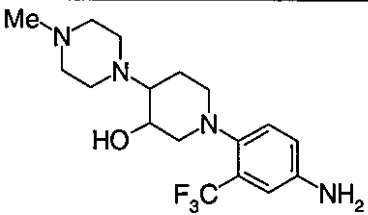
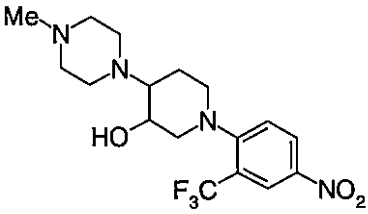
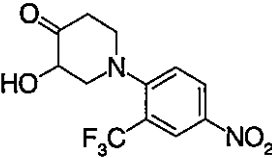
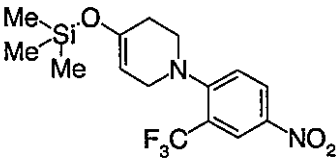
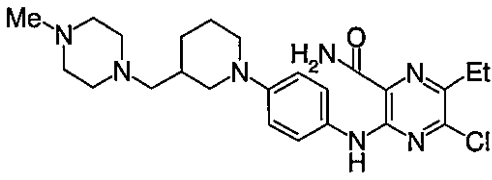
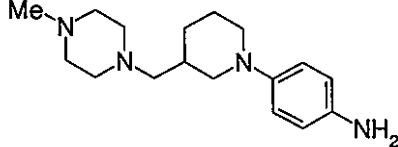
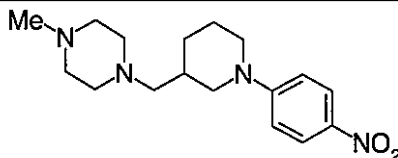
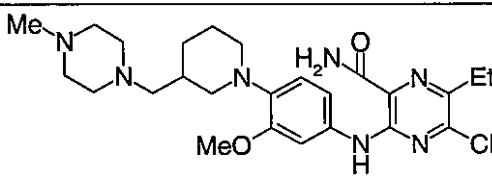
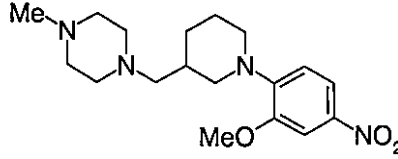
10

20

30

40

【表 4 7】

Rex	Structure
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

10

20

30

40

【表 4 8】

Rex	Structure
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

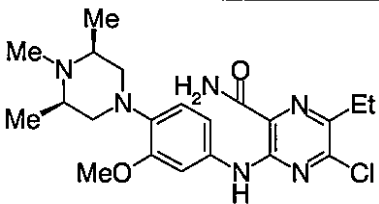
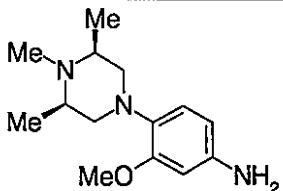
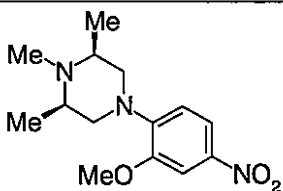
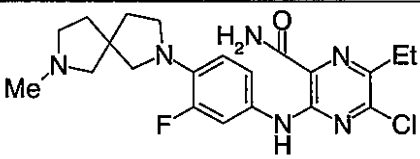
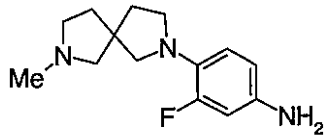
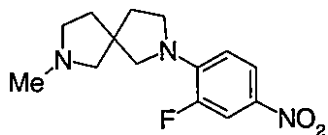
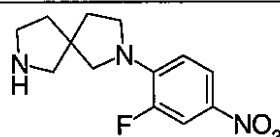
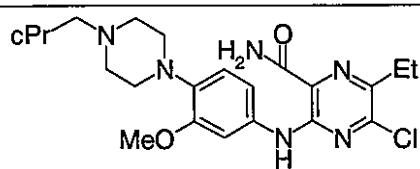
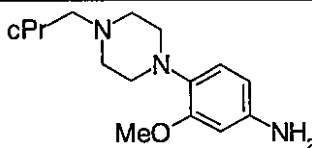
10

20

30

40

【表 4 9】

Rex	Structure
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

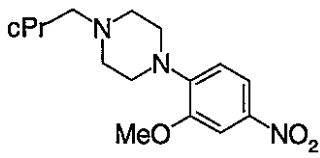
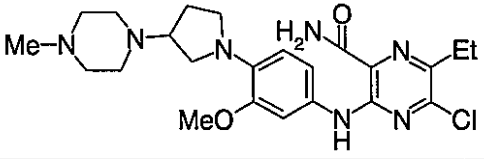
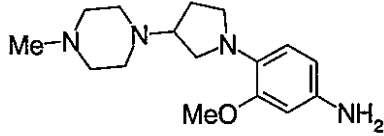
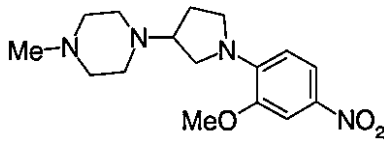
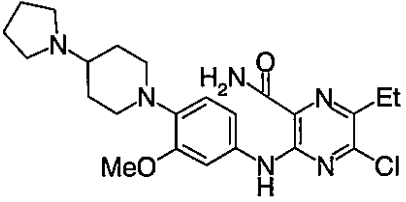
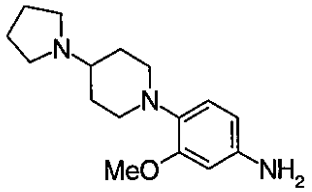
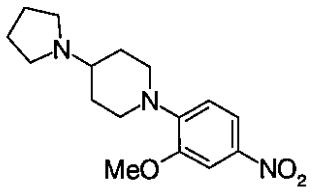
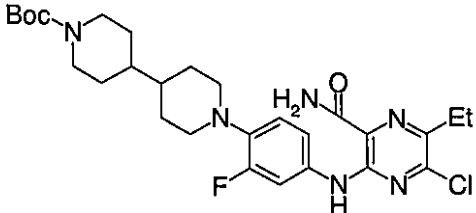
10

20

30

40

【表 5 0】

Rex	Structure
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	

10

20

30

40

【表 5 1】

Rex	Structure
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	

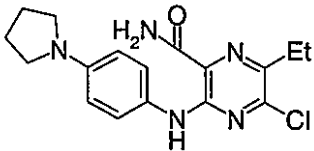
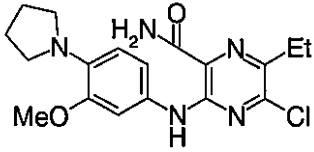
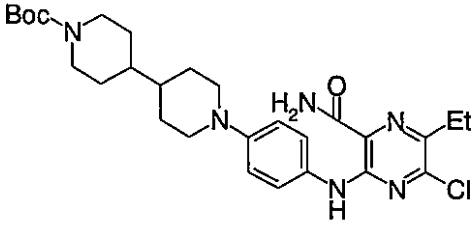
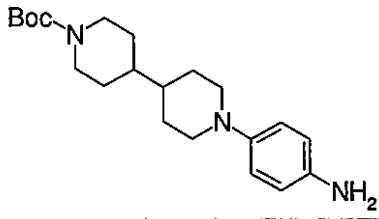
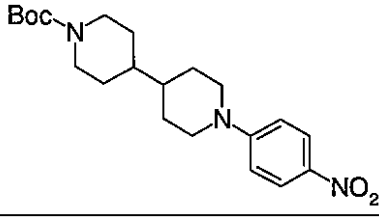
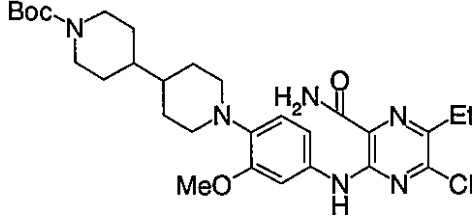
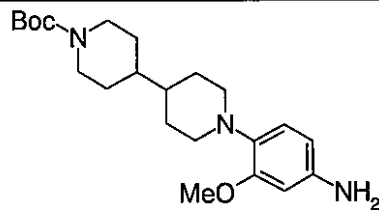
10

20

30

40

【表 5 2】

Rex	Structure
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	

10

20

30

40

【表 5 3】

Rex	Structure
332	
333	
334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

10

20

30

40

【表 5 4】

Rex	Structure
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

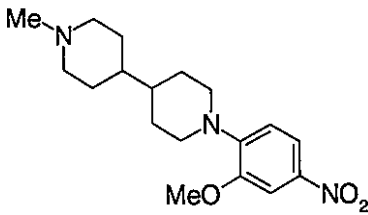
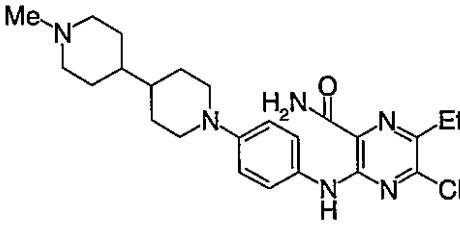
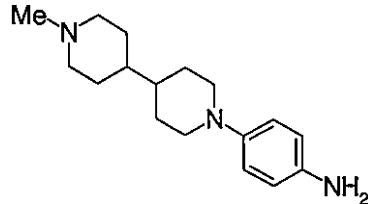
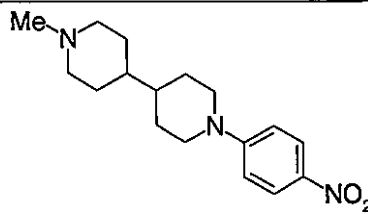
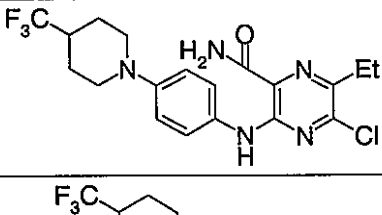
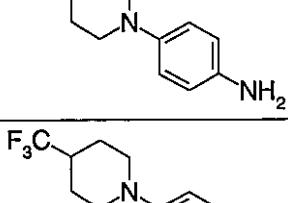
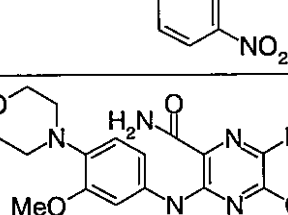
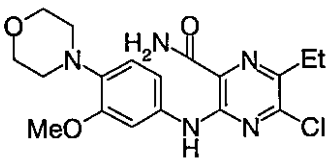
10

20

30

40

【表 5 5】

Rex	Structure
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	
357	

10

20

30

40

【表 5 6】

Rex	Structure
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	

10

20

30

40

【表 5 7】

Rex	Structure
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

10

20

30

40

【表 5 8】

Rex	Structure
375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	

10

20

30

40

【表 5 9】

Rex	Structure
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	

10

20

30

40

【表 6 0】

Rex	Structure
393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	
400	
401	

10

20

30

40

【表 6 1】

Rex	Structure
402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	
409	

10

20

30

40

【表 6 2】

Rex	Structure
410	
411	
412	
413	
414	
415	
416	
417	

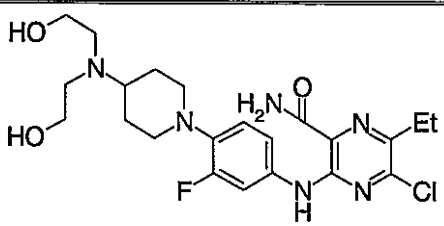
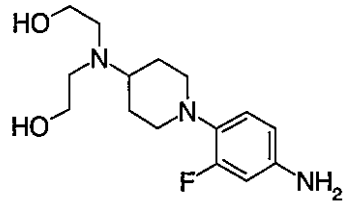
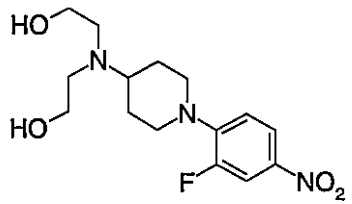
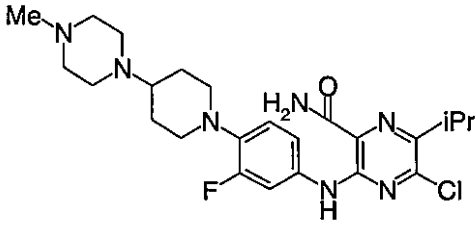
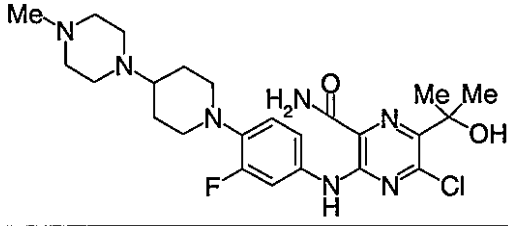
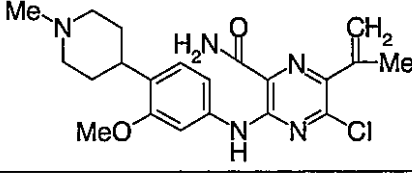
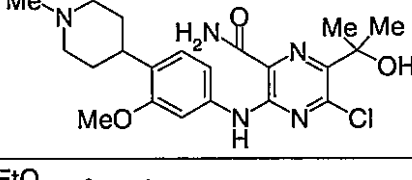
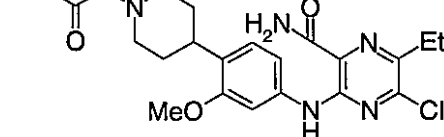
10

20

30

40

【表 6 3】

Rex	Structure
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	

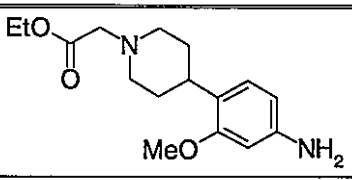
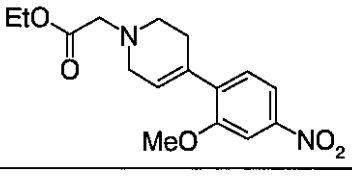
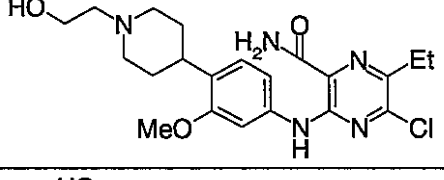
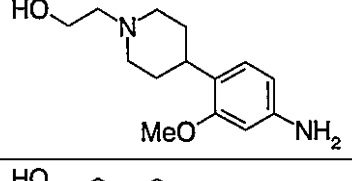
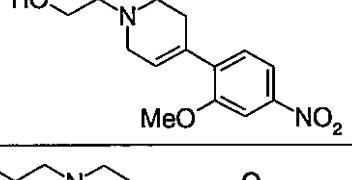
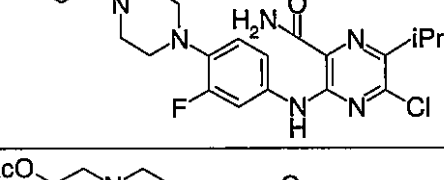
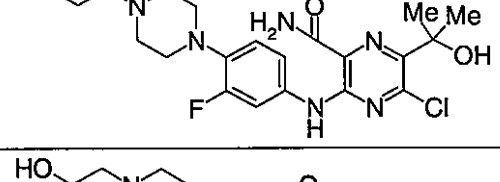
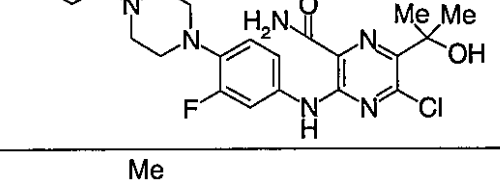
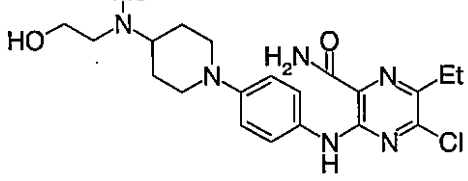
10

20

30

40

【表 6 4】

Rex	Structure
426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	

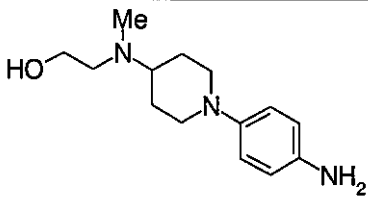
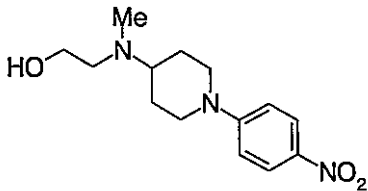
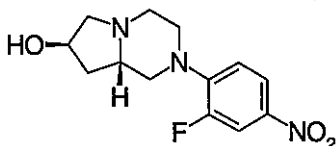
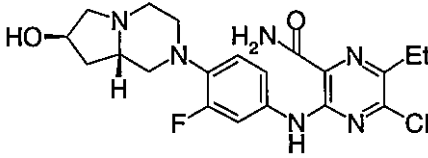
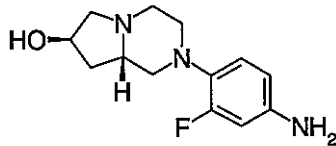
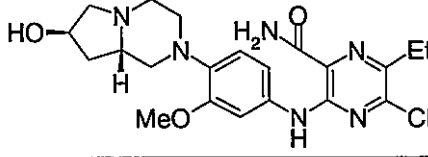
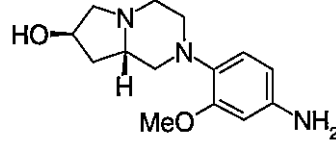
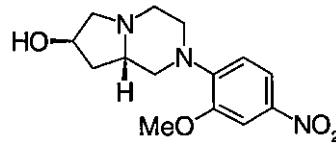
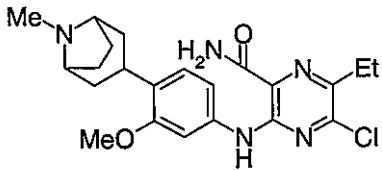
10

20

30

40

【表 6 5】

Rex	Structure
435	
436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	
443	

10

20

30

40

【表 6 6】

Rex	Structure
444	
445	
446	
447	
448	
449	
450	
451	

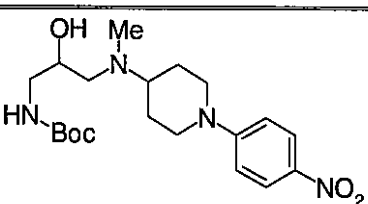
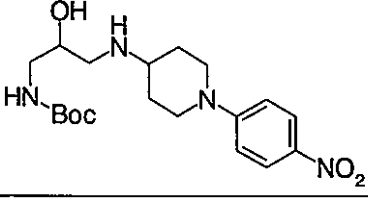
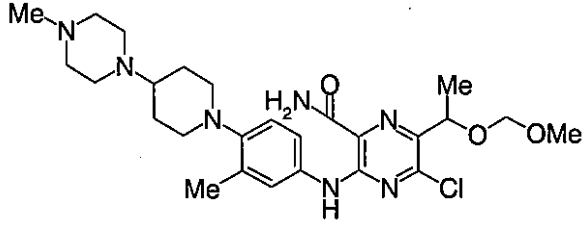
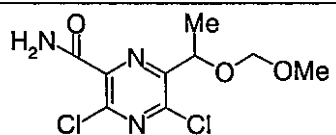
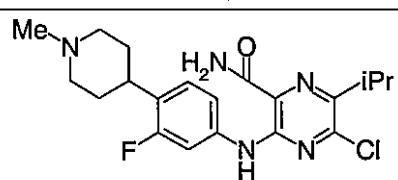
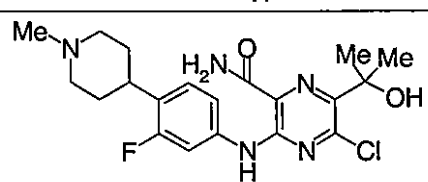
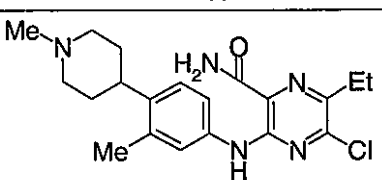
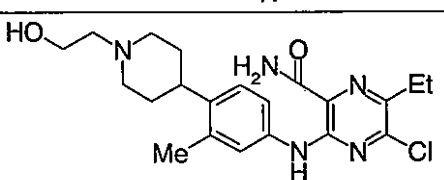
10

20

30

40

【表 6 7】

Rex	Structure
452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	

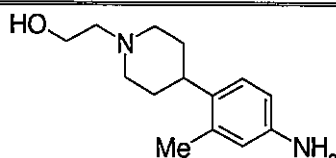
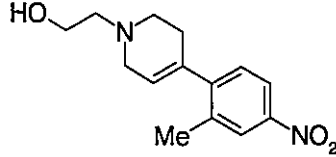
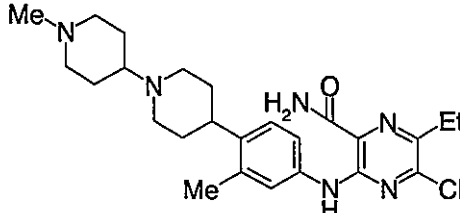
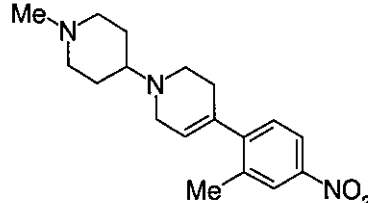
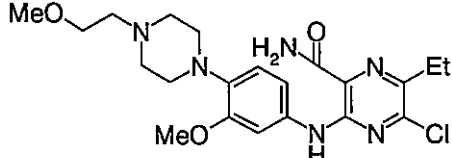
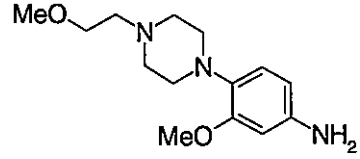
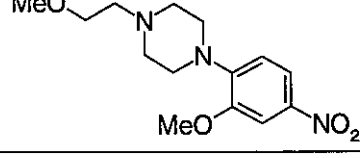
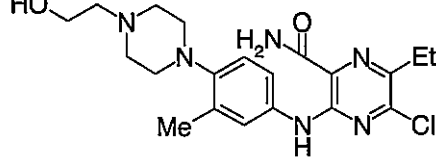
10

20

30

40

【表 6 8】

Rex	Structure
460	
461	
462	
463	
464	
465	
466	
467	

10

20

30

40

【表 6 9】

Rex	Structure
468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	
475	

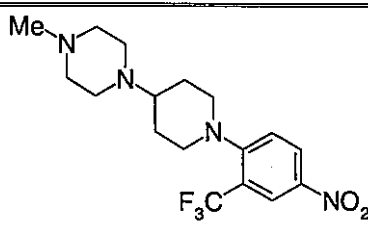
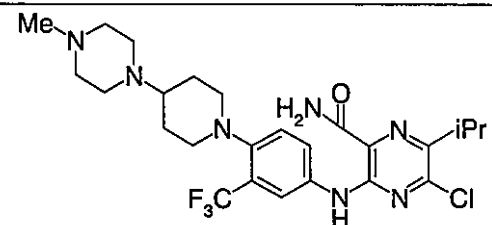
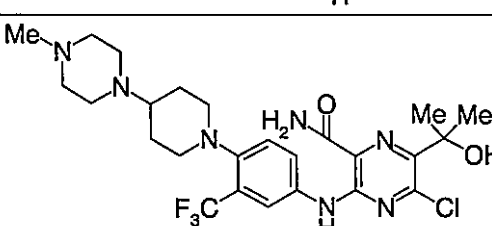
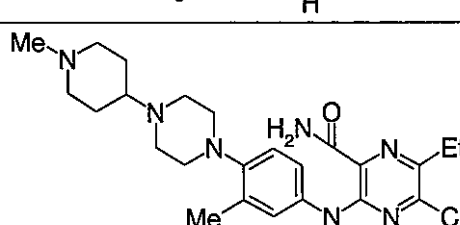
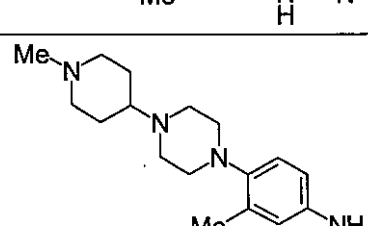
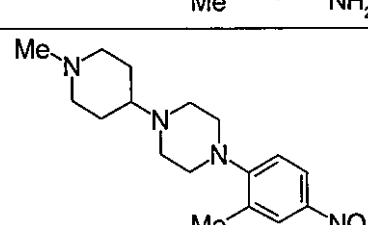
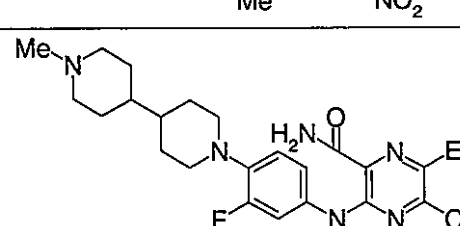
10

20

30

40

【表 7 0】

Rex	Structure
476	
477	
478	
479	
480	
481	
482	

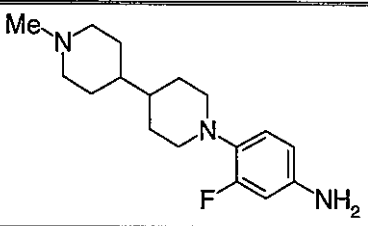
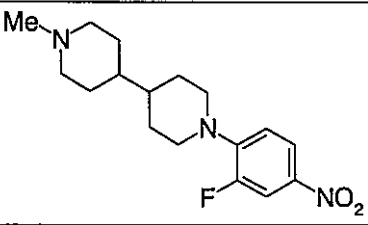
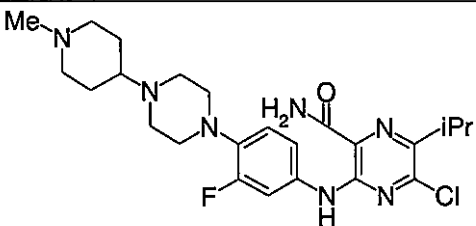
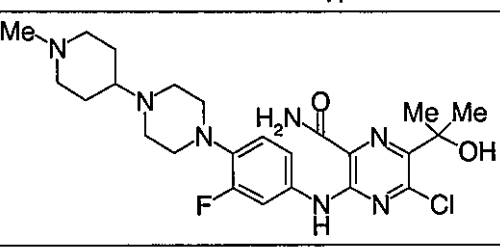
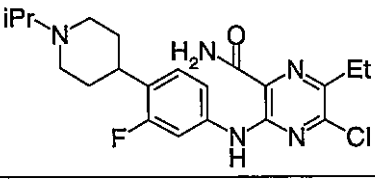
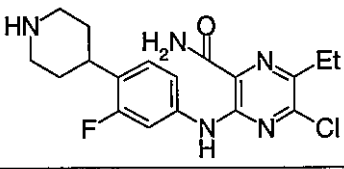
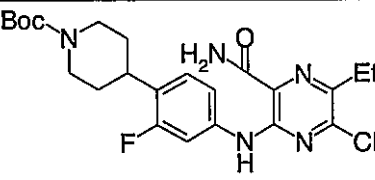
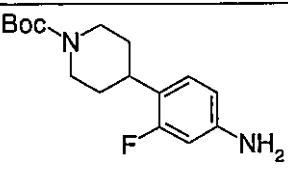
10

20

30

40

【表 7 1】

Rex	Structure
483	
484	
485	
486	
487	
488	
489	
490	

10

20

30

40

【表 7 2】

Rex	Structure
491	
492	
493	
494	
495	
496	
497	
498	

10

20

30

40

【表 7 3】

Rex	Structure
499	
500	
501	
502	
503	
504	
505	
506	
507	

10

20

30

40

【表 7 4】

Rex	Structure
508	
509	
510	
511	
512	
513	
514	
515	

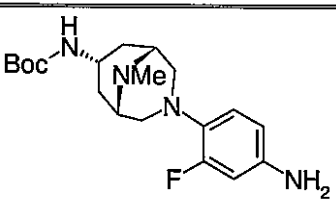
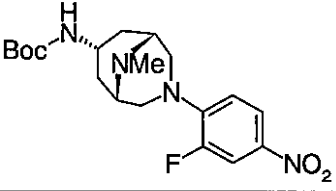
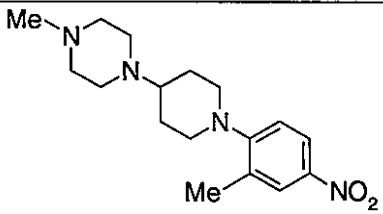
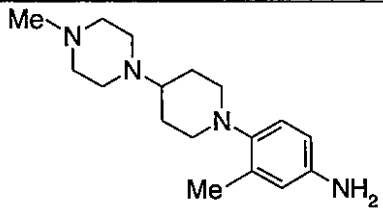
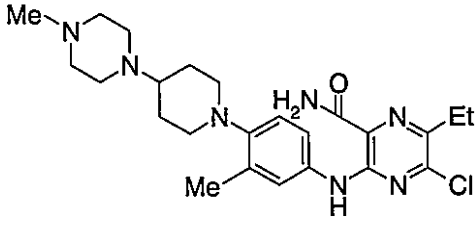
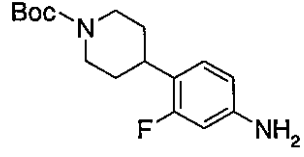
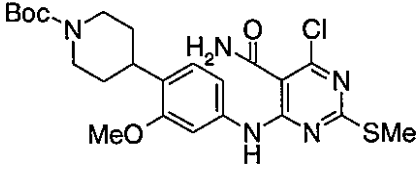
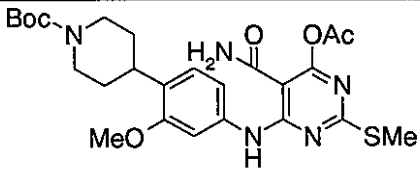
10

20

30

40

【表 7 5】

Rex	Structure
516	
517	
518	
519	
520	
521	
522	
523	

10

20

30

40

【表 7 6】

Rex	Syn	Data
1	Rex12	ESI+: 545, 547
2	Rex126	ESI+: 387, 389
3	Rex27	ESI+: 335
4	Rex28	ESI+: 305
5	Rex5	FAB+: 335
6	Rex6	ESI+: 306
7	Rex7	EI: 215, 217
8	Rex27	ESI+: 349
9	Rex27	ESI+: 363
10	Rex28	ESI+: 319
11	Rex28	ESI+: 333
12	Rex12	ESI+: 488, 490
13	Rex27	ESI+: 373
14	Rex28	ESI+: 343
15	Rex12	FAB+: 489, 491
16	Rex16	ESI+: 538
17	Rex12	ESI+: 355, 357
18	Rex18	ESI+: 441
19	Rex19	ESI+: 341
20	Rex20	ESI+: 355
21	Rex20	ESI+: 438
22	Rex22	ESI+: 221
23	Rex22	ESI+: 304
24	Rex12	ESI+: 404, 406
25	Rex12	ESI+: 487, 489
26	Rex26	EI: 198, 200
27	Rex27	ESI+: 279
28	Rex28	ESI+: 249
29	Rex7	EI: 255, 257
30	Rex27	ESI+: 295
31	Rex28	APCI/ESI+: 265
32	Rex32	EI: 213, 215
33	Rex64	EI: 227, 229
34	Rex12	ESI+: 404

Rex	Syn	Data
35	Rex12	ESI+: 420
36	Rex64	FAB+: 228
37	Rex64	EI: 241, 243
38	Rex27	ESI+: 371
39	Rex27	ESI+: 375
40	Rex27	ESI+: 375
41	Rex27	ESI+: 389
42	Rex28	APCI/ESI+: 341
43	Rex28	APCI/ESI+: 345
44	Rex28	APCI/ESI+: 345
45	Rex28	APCI/ESI+: 359
46	Rex12	APCI/ESI+: 524, 526
47	Rex12	APCI/ESI+: 528, 529
48	Rex12	APCI/ESI+: 528, 529
49	Rex12	APCI/ESI+: 542, 544
50	Rex12	ESI+: 502
51	Rex12	APCI/ESI+: 390
52	Rex27	ESI+: 403
53	Rex28	APCI/ESI+: 373
54	Rex27	ESI+: 361
55	Rex28	APCI/ESI+: 331
56	Rex12	APCI/ESI+: 556, 558
57	Rex12	APCI/ESI+: 514, 515
58	Rex12	APCI/ESI+: 419
59	Rex59	ESI+: 280
60	Rex28	APCI/ESI+: 250
61	Rex12	APCI/ESI+: 433
62	Rex27	ESI+: 354
63	Rex28	ESI+: 324
64	Rex64	EI: 218, 220
65	Rex27	ESI+: 367
66	Rex27	ESI+: 363
67	Rex12	ESI+: 516, 518
68	Rex28	ESI+: 337

10

20

30

40

【表 7 7】

Rex	Syn	Data
69	Rex28	ESI+: 333
70	Rex12	ESI+: 520, 522
71	Rex12	ESI+: 516, 518
72	Rex27	ESI+: 363
73	Rex28	ESI+: 333
74	Rex12	ESI+: 516
75	Rex12	ESI+: 507
76	Rex12	ESI+: 518, 520
77	Rex12	APCI/ESI+: 502
78	Rex16	APCI/ESI+: 484
79	Rex7	EI: 217, 219
80	Rex27	ESI+: 365
81	Rex81	ESI+: 321
82	Rex64	ESI+: 392
83	Rex27	ESI+: 304
84	Rex28	ESI+: 362
85	Rex28	ESI+: 274
86	Rex12	ESI+: 457, 459
87	Rex12	ESI+: 486
88	Rex27	ESI+: 376
89	Rex27	ESI+: 348
90	Rex19	ESI+: 276
91	Rex19	ESI+: 248
92	Rex20	ESI+: 262
93	Rex28	ESI+: 232
94	Rex12	ESI+: 44, 445
95	Rex12	ESI+: 415, 417
96	Rex126	ESI+: 490, 492
97	Rex129	ESI+: 514
98	Rex12	ESI+: 518, 520
99	Rex99	ESI+: 327
100	Rex100	ESI+: 237
101	Rex27	ESI+: 320
102	Rex27	ESI+: 388

Rex	Syn	Data
103	Rex20	ESI+: 318
104	Rex20	ESI+: 290
105	Rex28	ESI+: 260
106	Rex28	ESI+: 288
107	Rex12	ESI+: 389
108	Rex12	ESI+: 443, 445
109	Rex12	ESI+: 471, 473
110	Rex12	ESI+: 448
111	Rex28	ESI+: 290
112	Rex28	ESI+: 358
113	Rex12	ESI+: 473, 475
114	Rex12	ESI+: 541, 543
115	Rex27	ESI+: 341
116	Rex28	ESI+: 311
117	Rex12	ESI+: 494, 496
118	Rex126	ESI+: 450, 452
119	Rex129	ESI+: 474
120	Rex27	ESI+: 334
121	Rex19	ESI+: 234
122	Rex20	ESI+: 248
123	Rex28	ESI+: 218
124	Rex12	ESI+: 401, 403
125	Rex27	ESI+: 276
126	Rex126	ESI+: 466, 468
127	Rex28	ESI+: 246
128	Rex12	ESI+: 429, 431
129	Rex129	ESI+: 490
130	Rex27	ESI+: 276
131	Rex12	ESI+: 487
132	Rex136	ESI+: 471
133	Rex12	ESI+: 404, 406
134	Rex136	ESI+: 388, 390
135	Rex5	FAB+: 319
136	Rex136	ESI+: 502, 504

10

20

30

40

【表 7 8】

Rex	Syn	Data
137	Rex6	ESI+: 291
138	Rex12	ESI+: 506, 508
139	Rex136	APCI/ESI+: 486
140	Rex59	ESI+: 353
141	Rex28	ESI+: 323
142	Rex12	ESI+: 389
143	Rex12	FAB-: 502
144	Rex136	ESI+: 388
145	Rex20	ESI+: 402
146	Rex136	ESI+: 388
147	Rex20	ESI+: 485
148	Rex12	ESI+: 432
149	Rex28	ESI+: 246
150	Rex12	ESI+: 429, 431
151	Rex126	ESI+: 478
152	Rex129	ESI+: 502
153	Rex126	ESI+: 496
154	Rex126	ESI+: 497
155	Rex12	ESI+: 446
156	Rex129	ESI+: 520
157	Rex129	ESI+: 521
158	Rex126	ESI+: 492
159	Rex126	ESI+: 454, 456
160	Rex129	ESI+: 478
161	Rex126	ESI+: 493, 495
162	Rex129	ESI+: 411, 413
163	Rex129	ESI+: 517
164	Rex129	ESI+: 516
165	Rex12	ESI+: 432
166	Rex12	ESI+: 584
167	Rex28	ESI+: 401
168	Rex27	ESI+: 431
169	Rex12	ESI-: 516
170	Rex6	ESI+: 335

Rex	Syn	Data
171	Rex5	ESI+: 363
172	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.28(t, J=7.6Hz, 3H), 1.73-1.82(m, 2H), 1.91-1.94(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.35-2.74(m, 11H), 2.85(q, J=7.3Hz, 2H), 3.39-3.42(m, 2H), 5.52(br-s, 1H), 7.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.71-7.72(m, 2H), 10.69(br-s, 1H).
173	Rex28	ESI+ :309
174	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.62-1.81(m, 2H), 1.96-2.00(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.40-2.65(m, 9H), 2.89(t, J=11.7Hz, 2H), 3.63-3.66(m, 2H), 7.01(d, J=9.0Hz, 1H), 8.06(dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 8.23(d, J=2.7Hz, 1H).
175	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.29(t, J=7.6Hz, 3H), 1.80-1.85(m, 2H), 1.95-1.97(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.66-2.88(m, 10H), 3.57-3.60(m, 4H), 5.59(br-s, 1H), 6.99(d, J=9.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 7.73(br-s, 1H), 7.96(d, J=2.4Hz, 1H), 10.76(br-s, 1H).

10

20

30

40

【表 7 9】

Rex	Syn	Data
176	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.75-1.94(m,4H),2.30(s,3H),2.37-2.42(m,11H),3.40-3.43(m,2H),3.60(br-s,2H),6.78-6.89(m,3H).
177	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.71-1.80(m,2H),2.01-2.05(m,2H),2.30(s,3H),2.47-2.65(m,9H),3.08-3.14(m,2H),3.99-4.03(m,2H),6.95(d,J=9.3Hz,1H),8.22(dd,J=2.2,9.3Hz,1H),8.41(d,J=2.7Hz,1H).
178	Rex12	ESI+: 536
179	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.69(m,2H),1.96(m,2H),2.30(s,3H),2.30-2.73(m,11H),3.20(m,2H),3.32(s,3H),3.81(m,2H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.33(s,1H).
180	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.79(m,2H),2.06(m,2H),2.31(s,3H),2.37(m,1H),2.51(br-s,4H),2.66(br-s,4H),2.84(t,J=11.6Hz,2H),3.32(s,3H),3.54(m,2H),7.44(d,J=8.8Hz,1H),8.42(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),8.95(d,J=2.4Hz,1H).
181	Rex12	ESI+: 534

Rex	Syn	Data
182	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.36(m,2H),1.75(m,2H),2.15(m,1H),2.31(s,3H),2.46(m,2H),2.55(m,8H),3.01(m,2H),3.50(br-s,2H),6.61-6.65(m,2H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),7.27(m,1H),7.35(t,J=7.6Hz,2H),7.59(d,J=7.2Hz,2H).
183	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.40(m,2H),1.78(m,2H),2.18(m,1H),2.28(s,3H),2.45-2.65(m,10H),3.35(m,2H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.43(t,J=8.0Hz,2H),7.57(d,J=7.6Hz,2H),8.07(d,J=2.8Hz,1H),8.11(dd,J=2.8,8.8Hz,1H).
184	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.28(t,J=7.6Hz,3H),1.75-1.81(m,2H),1.91-1.94(m,2H),2.30(s,3H),2.36-2.39(m,11H),2.87(q,J=7.6Hz,2H),3.46-3.49(m,2H),5.52(br-s,1H),6.92(t,J=9.3Hz,1H),7.21(d,J=9.3Hz,1H),7.52(dd,J=2.4,14.4Hz,1H),7.71(br-s,1H),10.70(br-s,1H).

10

20

30

40

【表 8 0】

Rex	Syn	Data
185	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.71-1.90(m,4H),2.29(s,3H),2.32-2.64(m,11H),3.32-3.35(m,2H),3.52(br-s,2H),6.37-6.43(m,2H),6.80(t,J=8.8Hz,1H).
186	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.65-1.75(m,2H),1.95-1.98(m,2H),2.30(s,3H),2.41-2.64(m,9H),2.86-2.92(m,2H),3.71-3.79(m,2H),6.90(t,J=9.0Hz,1H),7.86-7.97(m,2H).
187	Rex12	ESI+: 533
188	Rex28	ESI-: 326
189	Rex27	ESI+: 380
190	Rex12	ESI+: 607
191	Rex28	ESI+: 424
192	Rex27	ESI+: 454
193	Rex193	1H-NMR(CDCl ₃):3.35-3.38(m,4H),3.74-3.76(m,4H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),8.35(dd,J=2.7,8.5Hz,1H),8.89(d,J=2.7Hz,1H).
194	Rex12	ESI+: 591
195	Rex28	ESI+: 408
196	Rex27	ESI+: 438
197	Rex193	1H-NMR(CDCl ₃):1.94-1.98(m,4H),3.45-3.48(m,4H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),8.31(dd,J=2.7,8.5Hz,1H),8.90(d,J=2.7Hz,1H).
198	Rex12	ESI+: 498

Rex	Syn	Data
199	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):0.63(m,2H),0.93(m,2H),1.71(m,2H),1.94(d,J=11.2Hz,2H),2.31-2.74(m,15H),3.23(d,J=11.2Hz,2H),3.42(br-s,2H),6.07(d,J=2.4Hz,1H),6.44(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.83(d,J=8.8Hz,1H).
200	Rex200	1H-NMR(CDCl ₃):0.82(m,2H),1.09(m,2H),1.72(m,2H),2.00(m,2H),2.12(m,1H),2.31(s,3H),2.40(m,1H),2.49(br-s,4H),2.66(br-s,4H),2.76(m,2H),3.59(m,2H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),7.66(d,J=2.4Hz,1H),7.97(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
201	Rex12	ESI+: 489
202	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.69(m,2H),1.92(m,2H),2.21(s,3H),2.21-2.41(m,3H),2.58(m,2H),2.86(m,2H),3.05(m,2H),3.34(s,2H),3.58-3.78(m,5H),3.97(m,1H),6.49(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),6.54(s,1H),6.84(d,J=8.4Hz,1H).

10

20

30

40

【表 8 1】

Rex	Syn	Data
203	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.70(m,2H),1.98(m,2H),2.21(m,1H),2.35(s,3H),2.38(m,2H),2.73(m,2H),2.82(m,2H),3.32(br-s,1H),3.35(s,2H),3.60-3.74(m,4H),3.97(m,1H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),8.01-8.03(m,2H).
204	Rex12	ESI+: 390
205	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.66-1.75(m,2H),1.99(m,2H),2.24(s,3H),2.66(m,2H),2.68(m,3H),2.99(m,2H),3.79(m,1H),6.49(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.55(d,J=2.4Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H).
206	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.58(br-s,1H),1.72-1.80(m,2H),2.05(m,2H),2.36(s,3H),2.84(m,2H),3.24(m,2H),3.92(m,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),8.01-8.03(m,2H).
207	Rex12	ESI+: 459
208	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.82(br-s,2H),2.06(br-s,2H),2.21(s,3H),2.62(m,2H),2.84(br-s,4H),2.59-2.84(m,1H),3.09(m,2H),3.94(br-s,6H),6.49(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),6.55(d,J=2.4Hz,1H),6.83(d,J=8.4Hz,1H).

Rex	Syn	Data
209	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.69(m,2H),2.00(m,2H),2.35(s,3H),2.35(m,1H),2.61(t,J=4.0Hz,4H),2.73(m,2H),3.33(m,2H),3.76(t,J=4.4Hz,4H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),8.01-8.03(m,2H).
210	Rex12	ESI+: 535
211	Rex28	ESI+: 352
212	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.39-1.41(m,2H),1.77-1.80(m,2H),2.22-2.69(m,11H),2.28(s,3H),3.28-3.31(m,2H),7.06(d,J=8.8Hz,1H),7.36-7.39(m,1H),7.93(d,J=8.4Hz,1H),8.08(s,1H),8.16(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),8.61(m,1H),8.82(s,1H).
213	Rex12	ESI+: 535
214	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.38-1.40(m,2H),1.79(m,2H),2.45-2.99(m,16H),3.57(m,2H),6.61(d,J=2.8Hz,1H),6.69(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),6.93(d,J=8.8Hz,1H),7.53(d,J=6.0Hz,2H),8.59(d,J=6.0Hz,2H).
215	Rex27	ESI+: 382
216	Rex12	ESI+: 472

10

20

30

40

【表 8 2】

Rex	Syn	Data
217	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.63-1.72(m,2H),1.89(m,2H),2.27(s,3H),2.41(m,1H),2.60(m,2H),2.79(t,J=5.6Hz,2H),3.06(m,2H),3.33(s,2H),3.38(br-s,2H),3.46(br-s,2H),5.84(br-s,1H),6.49(dd,J=2.4,8.0Hz,1H),6.55(d,J=2.8Hz,1H),6.84(d,J=8.0Hz,1H).
218	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.68-1.76(m,2H),1.98(m,2H),2.36(s,3H),2.50(m,1H),2.72-2.82(m,4H),3.33-3.40(m,6H),5.93(br-s,1H),6.98(d,J=8.4Hz,1H),8.01-8.04(m,2H).
219	Rex12	ESI+: 486
220	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.91(m,2H),2.07(m,2H),2.31(s,3H),2.75(m,3H),3.00(s,3H),3.08(br-s,2H),3.22(m,2H),3.49-3.53(m,4H),6.87-6.90(m,2H),7.00(d,J=8.0Hz,1H).
221	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.65-1.72(m,2H),1.98(m,2H),2.35(s,3H),2.45(m,1H),2.75(m,2H),2.83(t,J=5.6Hz,2H),2.97(s,3H),3.32-3.36(m,6H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),8.01-8.04(m,2H).
222	Rex12	ESI+: 577
223	Rex28	ESI+: 394
224	Rex27	ESI+: 424

Rex	Syn	Data
225	Rex193	ESI-: 275
226	Rex12	ESI+: 566
227	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.99(m,2H),2.31(m,2H),2.36(s,3H),2.79(m,2H),2.98(s,3H),2.98-3.07(m,1H),3.20-3.42(m,5H),3.58-3.67(m,3H),3.95-4.01(m,2H),4.18(m,1H),7.19-7.20(m,3H).
228	Rex228	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.69(m,2H),1.96(m,2H),2.18(t,J=10.4Hz,1H),2.35(s,3H),2.35-2.39(m,2H),2.70-2.86(m,4H),2.98(s,3H),3.12-3.18(m,1H),3.26-3.34(m,3H),3.65-3.70(m,2H),3.92(m,1H),4.65(m,1H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),8.00-8.03(m,2H).
229	Rex229	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.25(br-s,2H),1.70(m,2H),1.98(m,2H),2.08(t,J=10.4Hz,1H),2.35(s,3H),2.35-2.39(m,2H),2.70-2.87(m,6H),3.33(m,2H),3.49(m,1H),3.69(dd,J=9.2,11.2Hz,1H),3.94(m,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),8.00-8.03(m,2H).

10

20

30

40

【表 8 3】

Rex	Syn	Data
230	Rex245	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.68(m,2H),1.96(m,2H),2.20(m,1H),2.34(s,3H),2.34-2.42(m,2H),2.72(m,3H),2.90(m,1H),3.32(m,2H),3.60(m,1H),3.68(dd,J=4.0,12.8Hz,1H),3.86-3.95(m,3H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),7.72-7.74(m,2H),7.86-7.88(m,2H),8.00-8.03(m,2H).
231	Rex12	ESI+: 516
232	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.68(m,2H),1.90(m,2H),2.11(m,1H),2.21(s,3H),2.43(m,12H),2.58(m,2H),2.82-2.90(m,2H),3.05(m,2H),3.92(m,3H),6.49(d,J=8.4Hz,1H),6.54(s,1H),6.84(d,J=8.4Hz,1H).
233	Rex20	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.67-1.75(m,2H),1.98-2.06(m,3H),2.20-2.24(m,1H),2.27(s,6H),2.35(s,3H),2.35-2.39(m,2H),2.47(dd,J=7.2,12.4Hz,1H),2.70-2.81(m,3H),2.90(m,1H),3.33(m,2H),3.68(m,2H),3.95(m,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),8.00-8.03(m,2H).
234	Rex12	ESI+: 488

Rex	Syn	Data
235	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.96-1.99(m,1H),2.20-2.28(m,1H),2.37(s,3H),2.69(s,3H),2.81-2.84(m,1H),2.95-2.98(m,2H),3.17-3.34(m,10H),4.24(br-s,1H),6.85-6.90(m,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H).
236	Rex245	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.88-1.98(m,2H),2.26-2.83(m,12H),2.35(s,3H),2.42(s,3H),3.33-3.37(m,1H),3.58-3.63(m,1H),4.06(m,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),7.99-8.04(m,2H).
237	Rex237	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.47(s,3H),2.65-2.70(m,1H),2.81-2.93(m,2H),3.09-3.16(m,1H),3.54-3.59(m,1H),3.81-3.87(m,1H),4.44-4.46(m,1H),7.05(d,J=8.8Hz,1H),8.03-8.11(m,2H).
238	Rex238	¹ H-NMR(CDCl ₃):0.23(s,9H),2.23-2.67(m,2H),2.37(s,3H),3.21-3.24(m,2H),3.60-3.62(m,2H),4.94-4.96(m,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),7.99-8.04(m,2H).
239	Rex12	ESI+: 406

10

20

30

40

【表 8 4】

Rex	Syn	Data
240	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.73-1.75(m,1H),2.15(m,1H),2.32(s,3H),2.69-2.83(m,2H),3.30-3.34(m,2H),3.48-3.52(m,1H),3.64(m,1H),6.91(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H).
241	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.77-1.81(m,1H),2.09-2.14(m,1H),2.37(s,3H),2.70-2.85(m,2H),3.20-3.24(m,1H),3.39-3.44(m,1H),3.60-3.65(m,1H),3.71-3.75(m,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),8.01-8.05(m,2H).
242	Rex12	ESI+: 564
243	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.47(m,2H),1.85(m,2H),2.50-3.34(m,16H),3.81(s,3H),6.80-6.83(m,2H),6.92-6.98(m,3H),7.50(d,J=8.8Hz,2H).
244	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.42(m,2H),1.80(m,2H),2.18(m,1H),2.28(s,3H),2.46-2.63(m,10H),3.36(m,2H),3.86(s,3H),6.96-6.99(m,3H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),8.04(d,J=2.4Hz,1H),8.08(dd,J=2.8,8.8Hz,1H).
245	Rex245	ESI+: 304
246	Rex12	ESI+: 502

Rex	Syn	Data
247	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.85-1.88(m,2H),2.01-2.88(m,20H),3.05-3.07(m,1H),3.49(br-s,2H),3.71(dd,J=3.4,10.7Hz,1H),4.58-4.63(m,1H),6.47-6.53(m,2H),6.81(d,J=8.5Hz,1H).
248	Rex27	ESI+: 349
249	Rex100	ESI+: 214
250	Rex12	ESI+: 556
251	Rex254	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.33(t,J=7.2Hz,3H),1.76(m,2H),1.91(m,2H),2.30(s,3H),2.30(m,1H),2.49-2.66(m,10H),3.07(m,2H),3.52(br-s,2H),4.26(q,J=7.2Hz,2H),6.32(d,J=16.0Hz,1H),6.69(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),8.06(d,J=16.0Hz,1H).
252	Rex252	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.35(t,J=7.2Hz,3H),1.74-1.82(m,2H),1.99(m,2H),2.31(s,3H),2.41-2.66(m,9H),2.86(m,2H),3.44(m,2H),4.28(q,J=7.2Hz,2H),6.50(d,J=16.4Hz,1H),7.01(d,J=9.2Hz,1H),7.79(d,J=16.0Hz,1H),8.15(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),8.34(d,J=2.4Hz,1H).

10

20

30

40

【表 8 5】

Rex	Syn	Data
253	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.43(m,5H),1.64-1.87(m,2H),2.16-2.65(m,20H),2.85(q,J=7.6Hz,2H),3.01-3.04(m,2H),5.53(br-s,1H),7.06-7.09(m,1H),7.45-7.47(m,2H),7.71(br-s,1H),10.66(br-s,1H).
254	Rex254	1H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.39(m,2H),1.73-1.81(m,2H),2.16-2.59(m,20H),2.86-2.92(m,2H),3.53(br-s,2H),6.43(d,J=2.7Hz,1H),6.65(dd,J=2.7,8.3Hz,1H),6.94(d,J=8.5Hz,1H).
255	Rex200	1H-NMR(CDCl ₃):1.37-1.43(m,2H),1.81-1.90(m,2H),2.17-3.26(m,20H),3.26-3.29(m,2H),7.07(d,J=9.0Hz,1H),7.93(d,J=2.7Hz,1H),8.17(dd,J=2.7,9.0Hz,1H).
256	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.31(m,3H),1.60-1.63(m,2H),1.92-1.95(m,2H),2.30(s,3H),2.50-2.69(m,11H),2.85(q,J=7.6Hz,2H),3.19-3.22(m,2H),5.53(br-s,1H),6.92(d,J=1.7Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.45(m,1H),7.51(dd,J=2.9,8.8Hz,1H),7.69-7.72(m,2H),8.07(s,1H),10.66(br-s,1H).

Rex	Syn	Data
257	Rex254	1H-NMR(CDCl ₃):1.59(br-s,2H),1.84-1.92(m,2H),2.29(s,3H),2.52-2.63(m,11H),3.08-3.11(m,2H),3.54(br-s,2H),6.56(dd,J=2.7,8.3Hz,1H),6.75(d,J=2.7Hz,1H),6.84(d,J=1.7Hz,1H),6.94(d,J=8.5Hz,1H),7.40-7.41(m,1H),8.04(s,1H).
258	Rex200	1H-NMR(CDCl ₃):1.54-1.63(m,2H),1.92-1.95(m,2H),2.31(s,3H),2.49-2.63(m,10H),3.40-3.43(m,2H),6.83(dd,J=0.7,2.0Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,1H),7.48-7.49(m,1H),7.89-7.90(m,1H),8.06-8.15(m,3H).
259	Rex12	ESI-: 458
260	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):1.59-1.63(m,1H),1.85-1.89(m,1H),2.51(m,1H),2.65-2.75(m,2H),2.95-2.98(m,1H),3.34(m,1H),3.47(m,1H),6.78(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.88(d,J=2.4Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H).

10

20

30

40

【表 8 6】

Rex	Syn	Data
261	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.77-1.81(m,1H),2.11-2.15(m,1H),2.31-2.32(m,1H),2.36-2.41(m,1H),2.81-2.86(m,1H),2.90-2.97(m,1H),3.26-3.29(m,1H),3.46-3.50(m,1H),7.34(d,J=8.8Hz,1H),8.34(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),8.52(d,J=2.4Hz,1H).
262	Rex12	ESI+: 508
263	Rex28	ESI+: 325
264	Rex245	1H-NMR(CDCl ₃):1.87-2.01(m,2H),2.17(s,3H),2.31-2.98(m,9H),3.46-3.48(m,1H),3.61-3.63(m,1H),3.72-3.75(m,1H),3.87-3.90(m,1H),4.08(m,1H),7.12(d,J=8.8Hz,1H),8.06(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),8.23(d,J=2.4Hz,1H).
265	Rex237	1H-NMR(CDCl ₃):2.66-2.70(m,2H),2.76-2.97(m,2H),3.15(dt,J=2.4,12.0Hz,1H),3.32(m,1H),4.50(m,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),8.15(m,1H),8.30(d,J=2.4Hz,1H).
266	Rex238	1H-NMR(CDCl ₃):0.23(s,9H),2.29(m,2H),3.48(t,J=5.6Hz,2H),3.75(m,2H),4.93(m,1H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),8.06(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H).

Rex	Syn	Data
267	Rex12	ESI+: 540
268	Rex254	1H-NMR(CDCl ₃):1.60(m,2H),1.96(m,2H),2.36(m,1H),2.42(s,3H),2.52-2.79(m,12H),3.22(m,2H),3.48(br-s,2H),3.87(t,J=5.6Hz,2H),4.28(m,2H),5.72(s,1H),6.49(d,J=2.8Hz,1H),6.56(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),6.84(d,J=8.4Hz,1H).
269	Rex269	ESI+: 387
270	Rex12	ESI+: 573
271	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):1.51(s,9H),1.66(m,2H),2.03(m,2H),2.45(s,3H),2.45(m,1H),2.65-2.99(m,12H),6.36(dd,J=4.0,8.8Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),7.39(s,1H).
272	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.55(s,9H),1.70(m,2H),2.10(m,2H),2.31(s,3H),2.35(m,1H),2.51-2.74(m,10H),3.13(m,2H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.85(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),8.97(s,1H).
273	Rex12	ESI+: 350
274	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):3.16(s,6H),3.94(s,3H),6.36(d,d,J=2.4,8.4Hz,1H),6.49(d,J=2.4Hz,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H).

10

20

30

40

【表 8 7】

Rex	Syn	Data
275	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.98(s,6H),3.97(s,3H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H),7.85(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
276	Rex12	ESI+: 459
277	Rex28	ESI+: 276
278	Rex27	ESI+: 306
279	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.30(m,3H),1.82-1.89(m,1H),2.11-2.17(m,1H),2.27-2.41(m,7H),2.84(q,J=7.3Hz,2H),3.14-3.21(m,2H),3.39-3.43(m,1H),3.50-3.56(m,1H),3.87(s,3H),5.47(br-s,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),7.10(dd,J=2.2Hz,8.5Hz,1H),7.23-7.37(m,1H),7.70(br-s,1H),10.59(br-s,1H).
280	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.75-1.88(m,2H),2.08-2.16(m,1H),2.30(s,6H),2.88-3.09(m,2H),3.28-3.48(m,2H),3.80(s,3H),6.22-6.28(m,2H),6.65(d,J=8.3Hz,1H).
281	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.80-1.88(m,1H),2.12-2.18(m,1H),2.32(s,6H),2.73-2.77(m,1H),3.47-3.52(m,1H),3.64-3.74(m,3H),3.84(s,3H),6.46(d,J=9.0Hz,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),7.82(dd,J=2.4,9.0Hz,1H).

Rex	Syn	Data
282	Rex12	ESI+: 542
283	Rex28	ESI+: 359
284	Rex245	ESI+: 389
285	Rex237	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.63-2.66(m,1H),2.89-2.98(m,2H),3.16-3.22(m,1H),3.59(m,1H),3.81-3.85(m,1H),4.48-4.50(m,1H),7.58(m,1H),7.98(m,1H),8.58(s,1H).
286	Rex238	¹ H-NMR(CDCl ₃):0.25(s,9H),2.25(m,2H),3.42(t,J=6.0Hz,2H),3.73(m,2H),4.92(m,2H),7.20(d,J=9.2Hz,1H),8.26(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),8.50(d,J=2.4Hz,1H).
287	Rex12	ESI+: 472
288	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.08(m,1H),1.80-1.97(m,4H),2.32-2.43(m,3H),2.66(m,7H),3.01(br-s,4H),3.34(m,2H),3.42(br-s,1H),6.70-6.88(m,4H).
289	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.24(m,1H),1.62(m,1H),1.77(m,1H),1.85-1.86(m,2H),2.17(dd,J=4.8,12.0Hz,1H),2.25-2.46(m,12H),2.88(dd,J=9.2,13.2Hz,1H),3.12(m,1H),3.75(m,1H),3.89(m,1H),6.80(d,J=9.6Hz,2H),8.09(d,J=9.6Hz,2H).
290	Rex12	ESI+: 502

10

20

30

40

【表 8 8】

Rex	Syn	Data
291	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.11(m,1H),1.73-1.86(m,3H),2.00(m,1H),2.22-2.43(m,14H),2.72(m,1H),3.58(m,1H),3.78(m,1H),3.93(s,3H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),7.69(s,1H),7.84(d,J=8.8Hz,1H).
292	Rex12	ESI+: 488
293	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):1.59-1.94(m,4H),2.70(s,3H),2.70-3.34(m,13H),3.82(s,3H),6.30(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.44(d,J=2.4Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H).
294	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.42(m,1H),1.74(m,1H),1.87(m,1H),2.07(m,1H),2.29(s,3H),2.36-2.67(m,11H),3.60(m,1H),3.85(m,1H),3.94(s,3H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H),7.84(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
295	Rex12	ESI+: 490
296	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.00(m,1H),1.74-1.81(m,3H),1.98(m,1H),2.20-2.57(m,15H),3.20(m,1H),3.31(m,1H),3.49(br-s,2H),6.37-6.43(m,2H),6.81(m,1H)

Rex	Syn	Data
297	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.13-1.22(m,1H),1.69-1.97(m,4H),2.18-2.66(m,14H),2.91(m,1H),3.60(m,1H),3.74(m,1H),6.91(t,J=8.8Hz,1H),7.87(dd,J=2.4,13.2Hz,1H),7.95(d,J=9.2Hz,1H).
298	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.10(d,J=6.3Hz,6H),1.29(t,J=7.5Hz,3H),2.20(t,J=10.5Hz,2H),2.85(q,J=7.6Hz,2H),3.15(br-s,2H),3.32-3.34(m,2H),3.89(s,3H),5.46(br-s,1H),6.89(d,J=8.5Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.31(s,1H),7.72(br-s,1H),10.67(br-s,1H).
299	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.14(d,J=6.1Hz,6H),2.23-2.28(m,2H),3.16-3.22(m,4H),3.48(br-s,2H),3.81(s,3H),6.23-6.26(m,2H),6.75(d,J=8.1Hz,1H).
300	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.12(d,J=7.3Hz,6H),2.31-2.37(m,2H),3.09-3.13(m,2H),3.54-3.57(m,2H),3.94(s,3H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),7.70(d,J=2.4Hz,1H),7.84(dd,J=2.2Hz,8.8Hz,1H).

10

20

30

40

【表 8 9】

Rex	Syn	Data
301	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.14(d,J=4.9Hz,6H),1.27-1.30(m,3H),2.33(s,3H),2.48-2.50(m,4H),2.84(q,J=7.3Hz,2H),3.29-3.31(m,2H),3.89(s,3H),5.49(br-s,1H),6.88(d,J=8.5Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.36(s,1H),7.71(br-s,1H),10.67(br-s,1H).
302	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.16(d,J=6.1Hz,6H),2.43-2.52(m,5H),2.64(br-s,2H),3.15(d,J=11.5Hz,2H),3.80(s,3H),6.27(dd,J=2.2,8.3Hz,1H),6.42(d,J=2.2Hz,1H),6.75(d,J=8.3Hz,1H).
303	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.15(d,J=6.3Hz,6H),2.33(s,3H),2.45(br-s,2H),2.60-2.65(m,2H),3.51-3.54(m,2H),3.94(s,3H),6.85(d,J=8.6Hz,1H),7.70(d,J=2.2Hz,1H),7.84(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
304	Rex12	ESI+: 433
305	Rex28	ESI+: 250
306	Rex20	ESI+: 280
307	Rex27	ESI+: 266

Rex	Syn	Data
308	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):0.14(d,J=4.6Hz,2H),0.53(d,J=7.6Hz,2H),0.92(br-s,1H),1.28(t,J=7.3Hz,3H),2.33(d,J=6.3Hz,2H),2.75-2.88(m,6H),3.11(br-s,4H),3.89(s,3H),5.49(br-s,1H),6.92(d,J=8.5Hz,1H),7.16(d,J=6.4Hz,1H),7.35(s,1H),7.72(br-s,1H),10.68(br-s,1H).
309	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):0.11-0.15(m,2H),0.51-0.55(m,2H),0.89-0.92(m,1H),2.31(d,J=6.6Hz,2H),2.73(br-s,4H),3.02(br-s,4H),3.49(br-s,2H),3.81(s,3H),6.24-6.26(m,2H),6.78(d,J=8.1Hz,1H).
310	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):0.13-0.16(m,2H),0.53-0.58(m,2H),0.89-0.91(m,1H),2.33(d,J=6.6Hz,2H),2.73(br-s,4H),3.27-3.28(m,4H),3.95(s,3H),6.89(d,J=9.0Hz,1H),7.70(d,J=2.4Hz,1H),7.85(dd,J=2.4Hz,8.8Hz,1H).

10

20

30

【表 90】

Rex	Syn	Data
311	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.25-1.30(m,5H),1.82-1.89(m,1H),2.14-2.17(m,1H),2.30(s,3H),2.52(br-s,6H),2.84(q,J=7.3Hz,2H),2.97-3.01(m,1H),3.14-3.26(m,2H),3.40-3.55(m,2H),3.86(s,3H),5.47(br-s,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),7.09(dd,J=2.2Hz,8.5Hz,1H),7.26-7.33(m,1H),7.71(br-s,1H),10.59(br-s,1H).
312	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.67-1.89(m,3H),2.08-2.17(m,1H),2.17-2.53(m,10H),2.99-3.03(m,3H),3.08-3.12(m,1H),3.28-3.49(m,2H),3.80(s,3H),6.22-6.28(m,2H),6.65(d,J=8.1Hz,1H).
313	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.81-1.91(m,1H),2.18(m,1H),2.22(s,3H),2.51(br-s,6H),2.85-2.93(m,1H),3.49-3.55(m,3H),3.63-3.77(m,3H),3.84(s,3H),6.45(d,J=9.0Hz,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),7.82(dd,J=2.4,9.0Hz,1H).

Rex	Syn	Data
314	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.30(m,5H),1.80(br-s,4H),1.95(br-s,2H),2.47-2.61(m,9H),3.45-3.48(m,2H),3.89(s,3H),5.45(br-s,1H),6.90(d,J=8.5Hz,1H),6.98(d,J=8.5Hz,1H),7.11-7.34(m,1H),7.70(br-s,1H),10.65(br-s,1H).
315	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.66-1.88(m,8H),2.52-2.62(m,9H),3.33-3.36(m,2H),3.81(s,3H),6.22-6.26(m,2H),6.76(d,J=8.1Hz,1H).
316	Rex27	ESI+ :306
317	Rex12	ESI+ : 561
318	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.15-1.26(m,4H),1.43-1.48(m,2H),1.46(s,9H),1.68-1.77(m,4H),2.54(m,2H),2.65(m,2H),3.30(m,2H),3.51(br-s,2H),4.12(m,2H),6.37-6.43(m,2H),6.79(t,J=8.4Hz,1H).
319	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.12-1.83(m,19H),2.64(m,2H),2.82(m,2H),3.74(m,2H),4.12(m,2H),6.88(t,J=8.8Hz,1H),7.88(dd,J=2.4,13.6Hz,1H),7.95(dd,J=2.8,8.4Hz,1H).
320	Rex12	EI: 449
321	Rex6	EI: 226
322	Rex269	EI: 294
323	Rex323	EI: 330

10

20

30

40

【表 9 1】

Rex	Syn	Data
324	Rex324	EI: 352
325	Rex12	EI: 345
326	Rex12	ESI+: 376
327	Rex12	ESI+: 543
328	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.15-1.26(m,4H),1.41-1.53(m,2H),1.46(s,9H),1.70(m,2H),1.78(m,2H),2.53(m,2H),2.65(m,2H),3.39(br-s,2H),3.48(m,2H),4.12(m,2H),6.63(d,J=8.8Hz,2H),6.81(d,J=8.8Hz,2H).
329	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.15-1.54(m,15H),1.68(m,2H),1.83(m,2H),2.64(m,2H),2.91(m,2H),3.98(m,2H),4.12(m,2H),6.79(d,J=9.2Hz,2H),8.10(d,J=9.2Hz,2H).
330	Rex12	ESI+: 573
331	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.15-1.28(m,4H),1.43-1.52(m,2H),1.46(s,9H),1.72(m,4H),2.43(m,2H),2.65(m,2H),3.36(m,2H),3.48(br-s,2H),3.81(s,3H),4.12(br-s,2H),6.22-6.26(m,2H),6.76(d,J=8.0Hz,1H).
332	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.20-1.81(m,17H),2.62-2.68(m,6H),3.72(m,2H),3.94(s,3H),4.12(m,2H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H),7.84(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).

Rex	Syn	Data
333	Rex12	ESI+: 458
334	Rex28	EI: 274
335	Rex27	EI: 304
336	Rex12	ESI+: 407
337	Rex28	ESI+: 224
338	Rex27	ESI+: 254
339	Rex12	ESI+: 377
340	Rex28	ESI+: 194
341	Rex27	ESI+: 224
342	1) Rex28 2) Rex12	ESI+ :419
343	Rex343	¹ H-NMR(CDCl ₃):3.04(s,3H),3.46-3.56(m,4H),3.88-3.97(m,5H),6.85(d,J=9.0Hz,1H),7.74(d,J=2.4Hz,1H),7.87(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
344	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):3.49-3.53(m,4H),3.94(s,2H),3.97(s,3H),5.96(br-s,1H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),7.75(d,J=2.4Hz,1H),7.88(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
345	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.27-1.30(m,3H),1.73-1.82(m,2H),1.88-1.90(m,2H),2.33(br-s,7H),2.53-2.59(m,2H),2.83-2.91(m,2H),3.50-3.53(m,2H),3.90(s,3H),5.50(br-s,1H),6.90(d,J=8.5Hz,1H),7.12-7.15(m,1H),7.35(d,J=2.2Hz,1H),7.72(br-s,1H),10.69(br-s,1H).

10

20

30

40

【表 9 2】

Rex	Syn	Data
346	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.87-1.95(m,2H),2.10-2.13(m,2H),2.65-2.71(m,2H),2.86-2.89(m,6H),3.25-3.41(m,3H),3.82(s,3H),6.32(dd,J=2.4,8.5Hz,1H),6.46(d,J=2.4Hz,1H),6.82(d,J=8.3Hz,1H).
347	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.75-1.84(m,2H),2.01-2.05(m,2H),2.46(s,6H),2.61-2.94(m,3H),3.75-3.78(m,2H),3.95(s,3H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),7.70(d,J=2.4Hz,1H),7.84(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
348	Rex12	ESI+: 487
349	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.23-1.27(m,4H),1.50(m,2H),1.78(m,2H),1.93(m,4H),2.45(m,2H),2.57(br-s,2H),2.68(s,3H),3.35(m,2H),3.43(m,2H),3.80(s,3H),6.23-6.26(m,2H),6.77(d,J=8.0Hz,1H).
350	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.10-1.12(m,1H),1.26-1.38(m,3H),1.42-1.52(m,2H),1.73(m,2H),1.80-1.91(m,4H),2.26(s,3H),2.66(m,2H),2.89(m,2H),3.72(m,2H),3.94(s,3H),6.87(d,J=9.2Hz,1H),7.69(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=2.8,9.2Hz,1H).

Rex	Syn	Data
351	Rex12	ESI+: 457
352	Rex28	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.09-1.16(m,2H),1.34-1.46(m,4H),1.73(m,2H),1.80(m,2H),1.91(m,2H),2.28(s,3H),2.53(m,2H),2.91(m,2H),3.40(br-s,2H),3.48(m,2H),6.64(d,J=8.8Hz,2H),6.82(d,J=8.8Hz,2H).
353	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.09(m,1H),1.32-1.35(m,5H),1.70(m,2H),1.85-1.90(m,4H),2.26(s,3H),2.88-2.94(m,4H),3.98(m,2H),6.79(d,J=8.8Hz,2H),8.09(d,J=8.8Hz,2H).
354	Rex12	ESI+: 428
355	Rex28	EI: 244
356	Rex27	EI: 274
357	Rex12	ESI-: 390
358	Rex12	ESI+: 362
359	Rex12	ESI+: 390
360	Rex12	ESI+: 420
361	Rex28	ESI+: 237
362	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.24(d,J=6.1Hz,6H),2.44-2.50(m,2H),3.50-3.52(m,2H),3.83-3.90(m,2H),3.95(s,3H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),7.71(d,J=2.7Hz,1H),7.86(dd,J=2.7,8.8Hz,1H).
363	Rex12	ESI-: 424
364	Rex28	EI: 242
365	Rex27	EI: 272
366	Rex12	ESI+: 435

10

20

30

40

【表 9 3】

Rex	Syn	Data
367	Rex28	ESI+: 252
368	Rex27	EI: 281
369	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.28(t, J=7.6Hz, 3H), 2.84(q, J=7.6Hz, 2H), 3.04(s, 3H), 3.46(br-s, 4H), 3.89(s, 2H), 5.51(br-s, 1H), 6.89(d, J=9.0Hz, 2H), 7.56(d, J=9.0Hz, 2H), 7.71(br-s, 1H), 10.61(br-s, 1H).
370	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.28(t, J=7.3Hz, 3H), 2.03(br-s, 2H), 2.85(q, J=7.3Hz, 2H), 3.19-3.22(m, 2H), 3.71-3.75(m, 2H), 3.82(s, 3H), 4.26(br-s, 2H), 5.50(br-s, 1H), 6.73(d, J=8.8Hz, 1H), 7.10(dd, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 7.35(d, J=2.4Hz, 1H), 7.71(br-s, 1H), 10.62(br-s, 1H).
371	Rex28	1H-NMR(DMSO-d ₆):2.82-2.85(m, 2H), 3.29-3.37(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.89-3.90(m, 2H), 4.48(br-s, 2H), 4.86(br-s, 2H), 6.03(dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H), 6.22(d, J=2.2Hz, 1H), 6.37(d, J=8.3Hz, 1H).
372	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):3.53-3.56(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.98-4.02(m, 2H), 4.30(br-s, 2H), 6.50(d, J=9.0Hz, 1H), 7.66(d, J=2.2Hz, 1H), 7.83(dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H).

Rex	Syn	Data
373	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.29(t, J=7.6Hz, 3H), 2.83-2.89(m, 6H), 3.25-3.27(m, 4H), 3.89(s, 3H), 5.52(br-s, 1H), 6.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 7.37(d, J=2.4Hz, 1H), 7.72(br-s, 1H), 10.69(br-s, 1H).
374	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):2.81(t, J=5.1Hz, 4H), 3.17(t, J=5.1Hz, 4H), 3.52(br-s, 2H), 3.81(s, 3H), 6.23-6.26(m, 2H), 6.71-6.78(m, 1H).
375	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):2.80-2.83(m, 4H), 3.45-3.47(m, 4H), 3.94(s, 3H), 6.88(d, J=8.8Hz, 1H), 7.70(d, J=2.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H).
376	Rex12	ESI+: 405
377	Rex12	ESI+: 524
378	Rex28	ESI+: 318
379	Rex27	ESI+: 318
380	Rex12	ESI+: 420
381	Rex28	ESI+: 237
382	Rex64	1H-NMR(CDCl ₃):1.88-1.97(m, 2H), 2.02-2.08(m, 2H), 2.26-2.28(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.73-2.74(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.41-4.45(m, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.75(d, J=2.7Hz, 1H), 7.86(dd, J=2.7, 8.8Hz, 1H).
383	Rex12	ESI+: 390

10

20

30

40

【表 9 4】

Rex	Syn	Data
384	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.25-1.31(m,3H),2.86(q,J=7.6 Hz,2H),3.21(br-s,4H),3.54(br-s,4H),3.91(s,3H),5.51(br-s,1H),6.92(d,J=8.3 Hz,1H),7.12-7.14(m,1H),7.43(s,1H),7.73(br-s,1H),10.75(br-s,1H).
385	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):3.17-3.20(m,4H),3.45-3.47(m,4H),3.82(s,3H),6.22-6.26(m,2H),6.78(d,J=8.3 Hz,1H).
386	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):3.20-3.23(m,4H),3.70-3.73(m,4H),3.97(s,3H),6.94(d,J=8.8 Hz,1H),7.75(d,J=2.4 Hz,1H),7.86(dd,J=2.0,8.3 Hz,1H).
387	Rex12	ESI+: 488
388	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.65-2.00(m,6H),2.29(br-s,4H),2.75-2.76(m,4H),2.93-3.03(m,6H),3.49(br-s,2H),3.83(s,3H),6.23-6.26(m,2H),6.76(d,J=8.1 Hz,1H).

Rex	Syn	Data
389	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.59(br-s,2H),1.82-1.85(m,2H),1.93-1.98(m,2H),2.27(br-s,4H),2.75(t,J=4.6 Hz,4H),2.91-2.94(m,2H),3.24-3.26(m,4H),3.95(s,3H),6.87(d,J=9.0 Hz,1H),7.70(d,J=2.4 Hz,1H),7.85(dd,J=2.7,9.0 Hz,1H).
390	Rex12	ESI+: 419
391	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.51-1.57(m,2H),2.06(m,2H),2.15(m,2H),2.32(s,3H),2.84(m,2H),3.18(m,1H),3.34(br-s,2H),3.82(s,3H),3.83(m,1H),6.24(dd,J=2.4,8.0 Hz,1H),6.27(d,J=2.4 Hz,1H),6.48(d,J=8.0 Hz,1H).
392	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.55-1.64(m,2H),2.06(m,2H),2.16(m,2H),2.32(s,3H),2.83(m,2H),3.40(m,1H),3.93(s,3H),4.95(m,1H),6.49(d,J=9.2 Hz,1H),7.62(d,J=2.0 Hz,1H),7.88(dd,J=2.0,8.8 Hz,1H).
393	Rex12	ESI+: 471
394	Rex28	ESI+: 310
395	Rex27	ESI+: 340
396	Rex12	ESI+: 431

10

20

30

40

【表 9 5】

Rex	Syn	Data
397	Rex28	1H-NMR(CD3OD):1.40-1.48(m,1H),1.78-1.89(m,3H),2.23(q,J=8.8Hz,1H),2.30-2.34(m,1H),2.43-2.50(m,2H),2.76(m,1H),3.03-3.10(m,2H),3.11(m,1H),3.30(m,1H),3.80(s,3H),6.28(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.42(d,J=2.4Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H).
398	Rex27	1H-NMR(CDCl3):1.45-1.49(m,1H),1.75-1.91(m,3H),2.22(m,2H),2.46(m,1H),2.61(m,1H),2.91-2.97(m,1H),3.10-3.16(m,2H),3.69(dd,J=2.4,11.6Hz,1H),3.77(d,J=11.2Hz,1H),3.95(s,3H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),7.85(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
399	Rex12	ESI+: 392
400	Rex6	ESI+: 209
401	Rex20	1H-NMR(CDCl3):2.42(s,3H),2.59(m,2H),2.67-2.69(m,2H),3.15-3.17(m,2H),6.13-6.15(m,1H),7.41-7.45(m,1H),7.89-7.92(m,1H),7.97-8.00(m,1H).
402	Rex19	1H-NMR(CDCl3):2.44-2.48(m,2H),3.10-3.13(m,2H),3.57-3.59(m,2H),6.18-6.19(m,1H),7.40-7.44(m,1H),7.90-7.93(m,1H),7.98-8.01(m,1H).

Rex	Syn	Data
403	Rex5	1H-NMR(CDCl3):1.50(s,9H)2.52(m,2H),3.63-3.65(m,2H),4.09-4.15(m,2H),6.11(m,1H),7.40-7.44(m,1H),7.91-7.94(m,1H),7.99-8.02(m,1H).
404	Rex404	ESI+: 504
405	Rex229	ESI+: 404
406	Rex12	ESI+: 534
407	Rex28	ESI+: 351
408	Rex136	ESI+: 491
409	Rex409	ESI+: 507
410	Rex12	ESI+: 465
411	Rex12	ESI+: 423
412	Rex28	ESI+: 240
413	Rex27	ESI+: 270
414	Rex12	ESI+: 519
415	Rex28	ESI+: 336
416	Rex404	ESI+: 366
417	Rex245	ESI+: 266
418	Rex12	ESI+: 481
419	Rex28	1H-NMR(CDCl3):1.76-1.81(m,4H),2.56-2.63(m,5H),2.74(t,J=5.2Hz,4H),3.34(m,2H),3.60(t,J=5.2Hz,4H),3.50(br-s,2H),6.36-6.43(m,2H),6.79(t,J=9.2Hz,1H).

10

20

30

40

【表 9 6】

Rex	Syn	Data
420	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.70-1.80(m,2H),1.87(m,2H),2.47(br-s,1H),2.73-2.79(m,6H),2.86(m,2H),3.62(t,J=5.2Hz,4H),3.79(m,2H),6.90(t,J=8.8Hz,1H),7.89(dd,J=2.4,13.2Hz,1H),7.97(ddd,J=0.8,2.8,9.2Hz,1H).
421	Rex136	ESI+: 490
422	Rex12	ESI+: 506
423	Rex16	ESI+: 416
424	Rex12	ESI+: 434
425	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.27-1.31(m,6H),1.80-1.86(m,4H),2.27-2.35(m,2H),2.85(m,3H),3.04-3.07(m,2H),3.25(s,2H),3.85(s,3H),4.20(q,J=7.1Hz,2H),5.51(br-s,1H),7.14(m,2H),7.38(s,1H),7.73(br-s,1H),10.74(br-s,1H).
426	Rex6	1H-NMR(CDCl ₃):1.29(t,J=7.3Hz,3H),1.74-1.87(m,4H),2.27-2.35(m,2H),2.80-2.85(m,1H),3.03-3.06(m,2H),3.25(br-s,2H),3.76(s,3H),4.19(q,J=7.3Hz,2H),6.22-6.28(m,2H),6.96(d,J=8.1Hz,1H).

Rex	Syn	Data
427	Rex5	1H-NMR(CDCl ₃):1.30(t,J=7.1Hz,3H),2.57-2.60(m,2H),2.83-2.86(m,2H),3.34-3.38(m,4H),3.90(s,3H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),5.87-5.89(m,1H),7.28(d,J=8.3Hz,1H),7.69(d,J=2.2Hz,1H),7.79(dd,J=2.2,8.3Hz,1H).
428	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.29(t,J=7.4Hz,3H),1.61-1.81(m,6H),2.22-2.27(m,2H),2.58-2.61(m,2H),2.86(q,J=7.3Hz,2H),3.03-3.10(m,2H),3.63-3.66(m,2H),3.86(s,3H),5.51(br-s,1H),7.14(m,2H),7.40(br-s,1H),7.73(br-s,1H),10.75(br-s,1H).
429	Rex6	1H-NMR(CD ₃ OD):1.97-2.02(m,4H),3.10-3.91(m,12H),6.41-6.50(m,2H),6.96(d,J=8.4Hz,1H).
430	Rex5	1H-NMR(CDCl ₃):2.55(br-s,2H),2.67-2.77(m,4H),3.24(d,J=3.2Hz,2H),3.68-3.71(m,2H),3.91(s,3H),5.91(br-s,1H),7.29(d,J=8.3Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.80(dd,J=2.2,8.3Hz,1H).
431	Rex136	ESI+: 437
432	Rex409	ESI+: 495
433	Rex12	ESI+: 453
434	Rex12	ESI+: 433

10

20

30

40

【表 9 7】

Rex	Syn	Data
435	Rex28	ESI+: 250
436	Rex27	ESI+: 280
437	Rex12	ESI+: 435
438	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.67(br-s,1H),1.80-1.83(m,2H),2.24(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),2.52-2.71(m,3H),3.02-3.08(m,2H),3.56(dd,J=6.0,9.6Hz,1H),3.64(dd,J=2.0,12.0Hz,1H),3.75(d,J=10.8Hz,1H),4.54(m,1H),6.92(t,J=8.8Hz,1H),7.90(dd,J=2.8,13.2Hz,1H),7.97(ddd,J=0.8,2.8,8.8Hz,1H).
439	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):1.82-1.89(m,2H),2.39(m,1H),2.60(m,1H),2.70(m,1H),2.88(m,2H),3.12(m,1H),3.17(m,1H),3.27-3.29(m,1H),3.53(dd,J=6.4,10.8Hz,1H),4.45(m,1H),6.44-6.48(m,2H),6.86(t,J=8.8Hz,1H).
440	Rex12	ESI+: 447

Rex	Syn	Data
441	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):1.73-1.80(m,2H),2.22(dd,J=5.6,10.0Hz,1H),2.45(m,1H),2.58(dd,J=8.0,10.8Hz,1H),2.72-2.79(m,2H),3.02(m,1H),3.21(m,1H),3.28-3.29(m,1H),3.46(dd,J=6.4,10.0Hz,1H),3.80(s,3H),4.41(m,1H),6.28(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.43(d,J=2.4Hz,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H).
442	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.64(br-s,1H),1.78-1.84(m,2H),2.23(dd,J=5.2,9.6Hz,1H),2.52-2.66(m,3H),2.91(td,J=3.2,11.6Hz,1H),3.05(dt,J=6.8,10.8Hz,1H),3.57(dd,J=2.4,10.0Hz,1H),3.66(dd,J=2.8,12.0Hz,1H),3.76(dt,J=2.0,11.2Hz,1H),3.95(s,3H),4.53(m,1H),6.89(d,J=8.8Hz,1H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),7.85(dd,J=2.4,8.8Hz,1H).
443	Rex12	ESI+: 430
444	Rex28	1H-NMR(CD ₃ OD):2.04-2.17(m,4H),2.28-2.31(m,2H),2.47-2.54(m,2H),2.75(s,3H),3.26-3.34(m,1H),3.78(s,3H),3.86(m,2H),6.36(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),6.40(d,J=2.0Hz,1H),7.06(d,J=8.0Hz,1H).

10

20

30

40

【表 9 8】

Rex	Syn	Data
445	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.69-1.76(m,1H),1.96-2.28(m,4H),2.50(s,3H),2.91(m,1H),3.41(m,1H),3.46(t,J=5.2Hz,1H),3.90(s,3H),6.03(dt,J=1.6,5.2Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H),7.79(dd,J=2.4,8.4Hz,1H).
446	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.80-1.83(m,4H),2.05-2.17(m,5H),2.33(s,3H),2.78-2.83(m,1H),2.97-2.99(m,2H),5.49-5.57(m,3H),7.17-7.28(m,2H),7.58-7.66(m,2H),10.92(br-s,1H).
447	Rex136	1H-NMR(CDCl ₃):1.27(d,J=6.8Hz,6H),1.71-1.78(m,4H),2.08(s,3H),2.17-2.23(m,2H),2.67-2.70(m,2H),2.90(br-s,1H),3.03-3.06(m,2H),3.40-3.47(m,1H),3.86(s,3H),4.22-4.25(m,2H),5.48(br-s,1H),7.13-7.40(m,3H),7.70(br-s,1H),10.73(br-s,1H).
448	1) Rex12 2) Rex409	1H-NMR(CDCl ₃):1.71-1.79(m,10H),2.08(s,3H),2.17-2.20(m,2H),2.69(br-s,2H),2.91(br-s,1H),3.03(br-s,2H),3.86(s,3H),4.22-4.24(m,2H),5.56(br-s,1H),7.12-7.43(m,4H),10.82(br-s,1H).
449	Rex12	ESI+: 433

Rex	Syn	Data
450	Rex12	ESI+: 562
451	Rex28	ESI+: 379
452	Rex20	ESI+: 409
453	Rex245	ESI+: 395
454	Rex12	ESI+: 532
455	Rex455	1H-NMR(CDCl ₃):1.59(d,J=6.4Hz,3H),3.29(s,3H),4.64(d,J=7.2Hz,1H),4.74(d,J=6.8Hz,1H),5.24(q,J=6.8Hz,1H),5.92(br-s,1H),7.52(br-s,1H).
456	Rex136	1H-NMR(CDCl ₃):1.24-1.31(m,6H),1.92-1.95(m,2H),2.17-2.20(m,2H),2.53-2.61(m,4H),2.93-2.96(m,1H),3.32-3.52(m,4H),5.58(br-s,1H),7.20-7.25(m,2H),7.61-7.71(m,2H),10.85(br-s,1H).
457	Rex12	1H-NMR(CDCl ₃):1.71-1.73(m,6H),1.82-1.84(m,4H),2.04-2.12(m,2H),2.33(s,3H),2.80-2.82(m,1H),2.97-3.00(m,2H),3.86(br-s,1H),5.60(br-s,1H),7.18-7.31(m,2H),7.45-7.59(m,2H),10.90(br-s,1H).

10

20

30

40

【表 9 9】

Rex	Syn	Data
458	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.30(m,3H),1.76-1.82(m,4H),2.03-2.10(m,2H),2.33-2.34(m,6H),2.62-2.68(m,1H),2.83-2.88(m,2H),2.98-3.01(m,2H),5.49(br-s,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),7.33(d,J=2.2Hz,1H),7.57(dd,J=2.2,8.3Hz,1H),7.72(br-s,1H),10.66(br-s,1H).
459	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.29(t,J=7.6Hz,3H),1.77-1.78(m,4H),2.21(br-s,2H),2.34(s,3H),2.58-2.60(m,2H),2.71(br-s,1H),2.85(q,J=7.6Hz,2H),3.04-3.07(m,2H),3.64(t,J=5.6Hz,2H),5.47(br-s,1H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),7.35(s,1H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.72(br-s,1H),10.67(br-s,1H).
460	Rex6	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.85-1.92(m,4H),2.25(m,4H),2.93-2.99(m,2H),3.13(br-s,2H),3.55-3.59(m,2H),3.85-3.88(m,2H),6.56-6.57(m,2H),6.95-6.97(m,1H).

Rex	Syn	Data
461	Rex461	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.39(m,5H),2.69-2.80(m,4H),3.21-3.23(m,2H),3.69-3.72(m,2H),4.52(br-s,1H),5.61-5.62(m,1H),7.23-7.26(m,1H),7.98-8.05(m,2H).
462	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.26-1.30(m,3H),1.66-1.84(m,5H),1.93-2.06(m,3H),2.27-2.40(m,10H),2.65(br-s,1H),2.83-3.06(m,6H),3.36-3.40(m,1H),5.53(br-s,1H),7.21-7.26(m,1H),7.33(d,J=2.4Hz,1H),7.55(dd,J=2.4,8.5Hz,1H),7.72(br-s,1H),10.66(br-s,1H).
463	Rex20	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.67-1.73(m,2H),1.86-2.01(m,4H),2.29(s,3H),2.39-2.49(m,4H),2.70-2.81(m,4H),2.94-2.97(m,2H),3.30-3.31(m,2H),5.63-5.65(m,1H),7.25(d,J=8.3Hz,1H),7.96-8.03(m,2H).
464	Rex12	ESI+: 449
465	Rex28	ESI+: 266
466	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.65-2.71(m,6H),2.27-2.29(m,4H),3.78(s,3H),3.54-3.57(m,2H),3.94(s,3H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),7.70(d,J=2.4Hz,1H),7.85(dd,J=2.4,9.2Hz,1H).
467	Rex12	ESI+: 419

10

20

30

40

【表 100】

Rex	Syn	Data
468	Rex12	ESI+: 465
469	Rex28	ESI+: 282
470	Rex27	ESI+: 312
471	Rex12	ESI+: 477
472	Rex28	ESI+: 294
473	Rex27	ESI+: 324
474	Rex12	ESI+: 526
475	Rex28	ESI+: 343
476	Rex27	ESI+: 373
477	Rex136	ESI+: 540
478	Rex12	ESI+: 556
479	Rex12	ESI+: 472
480	Rex28	ESI+: 289
481	Rex27	ESI+: 319
482	Rex12	ESI+: 475
483	Rex28	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.16-1.44(m,6H),1.80(m,4H),2.07(m,2H),2.31(s,3H),2.55(m,2H),2.96(m,2H),3.24(m,2H),6.42-6.47(m,2H),6.85(t,J=8.8Hz,1H).
484	Rex27	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.07-1.15(m,1H),1.26-1.48(m,5H),1.72(m,2H),1.82-1.92(m,4H),2.27(s,3H),2.82(dd,J=10.0,12.0Hz,2H),2.91(m,2H),3.74(m,2H),6.89(t,J=8.8Hz,1H),7.88(dd,J=2.4,13.2Hz,1H),7.95(m,1H).
485	Rex136	ESI+: 490
486	Rex12	ESI+: 506
487	Rex20	ESI+: 420
488	Rex19	ESI+: 378

Rex	Syn	Data
489	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.29(t,J=7.6Hz,3H),1.48(s,9H),1.53-1.64(m,2H),1.79-1.82(m,2H),2.82-2.96(m,5H),4.23(m,2H),5.51(m,1H),7.11-7.15(m,1H),7.23(m,1H),7.59-7.63(m,1H),7.74(m,1H),10.85(br-s,1H).
490	Rex28	ESI+: 295
491	Rex20	ESI+: 485
492	Rex19	ESI+: 379
493	Rex12	ESI-: 477
494	Rex12	ESI+: 408
495	Rex245	ESI+: 457
496	Rex496	ESI+: 373
497	Rex12	ESI+: 417
498	Rex20	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.30(t,J=7.3Hz,3H),1.77-1.87(m,4H),2.05-2.12(m,2H),2.34(m,4H),2.86-3.01(m,4H),5.55(br-s,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),7.74(br-s,1H),7.84-7.91(m,2H),10.88(br-s,1H).
499	1) Rex6 2) Rex12 3) Rex19	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.25-1.32(m,3H),1.60-1.79(m,4H),2.72-2.80(m,2H),2.86(q,J=7.6Hz,2H),3.01(br-s,1H),3.18-3.21(m,2H),3.72(br-s,1H),5.54(br-s,1H),7.44(d,J=8.5Hz,1H),7.75(br-s,1H),7.84-7.91(m,2H),10.88(br-s,1H).
500	Rex5	ESI+ 373

10

20

30

40

【表 101】

Rex	Syn	Data
501	Rex20	ESI+: 406
502	Rex136	ESI+: 392
503	Rex12	ESI+: 508
504	Rex12	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.49(s,9H),1.62-1.67(m,2H),1.79-1.82(m,2H),2.79-2.86(m,2H),2.94-3.00(m,1H),4.24(m,2H),5.56(m,1H),7.13-7.17(m,1H),7.24-7.27(m,1H),7.58-7.62(m,1H),7.68(m,1H),7.85(s,1H),11.07(br-s,1H).
505	Rex12	ESI-: 433
506	Rex5	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.92(t,J=6.4Hz,2H),2.51(m,2H),2.65(m,2H),4.03(s,4H),6.03(m,1H),7.44(dd,J=7.6,8.8Hz,1H),7.90(dd,J=2.4,10.8Hz,1H),7.98(ddd,J=0.8,2.4,8.4Hz,1H).
507	Rex12	ESI+: 375
508	Rex6	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.70-1.80(m,2H),1.87(m,2H),2.14(td,J=2.4,12.0Hz,2H),2.31(s,3H),2.55(m,1H),2.98(m,2H),7.02-7.08(m,2H),7.88(d,J=2.0Hz,1H).
509	Rex20	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.44(s,3H),2.71(m,4H),3.23(m,2H),6.93(m,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),8.41(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),9.36(d,J=2.4Hz,1H).

Rex	Syn	Data
510	Rex19	¹ H-NMR(CDCl ₃):2.57-2.62(m,2H),3.14(t,J=6.0Hz,2H),3.65-3.67(m,2H),6.99-7.01(m,1H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),8.41(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),9.36(d,J=2.4Hz,1H).
511	Rex5	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.50(s,9H),2.68(m,2H),3.67(m,2H),4.20(m,2H),6.90(m,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),8.43(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),9.37(dd,J=0.8,2.8Hz,1H).
512	Rex136	ESI+: 489
513	Rex12	ESI+: 505
514	Rex6	¹ H-NMR(CD ₃ OD):1.61-1.79(m,6H),1.92(m,2H),2.06(m,2H),2.28(s,3H),2.37(m,3H),2.72(m,1H),2.97(m,2H),3.08(m,2H),6.37(dd,J=2.4,12.4Hz,1H),6.45(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.96(t,J=8.4Hz,1H).
515	Rex5	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.62-1.72(m,2H),1.86(m,2H),1.97(m,2H),2.28(s,3H),2.36-2.43(m,1H),2.57(m,2H),2.80(t,J=5.6Hz,2H),2.94(m,2H),3.35(q,J=3.2Hz,2H),6.20(m,1H),7.43(t,J=8.4Hz,1H),7.91(dd,J=2.0,10.8Hz,1H),7.98(d,J=2.4,8.8Hz,1H).

10

20

30

40

【表 1 0 2】

Rex	Syn	Data
516	Rex28	1H-NMR(CDCl ₃):1.29(t, J=7.6Hz, 3H), 1.41(s, 9H), 1.41-1.52(m, 2H), 2.43-2.50(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.87(q, J=7.6Hz, 2H), 2.92(br-s, 2H), 3.12(m, 2H), 3.25(m, 2H), 4.04(m, 1H), 5.78(br-s, 1H), 7.08(t, J=8.8Hz, 1H), 7.29(m, 1H), 7.56(d, J=12.4Hz, 2H), 7.72(br-s, 1H), 10.77(s, 1H).
517	Rex27	1H-NMR(CDCl ₃):1.42(s, 9H), 1.47-1.50(m, 2H), 2.43-2.49(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.88-3.00(m, 4H), 3.26(m, 2H), 3.65(br-s, 2H), 4.03(m, 1H), 6.41-6.45(m, 2H), 7.00(t, J=8.8Hz, 1H), 7.87(m, 1H).
518	Rex27	ESI+: 319
519	Rex28	ESI+: 289
520	Rex12	APCI/ESI+: 472
521	Rex6	ESI+: 295
522	Rex126	ESI+: 508, 510
523	Rex129	ESI+: 532

10

20

30

【 0 2 0 7】

【表 103】

Ex	Structure
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

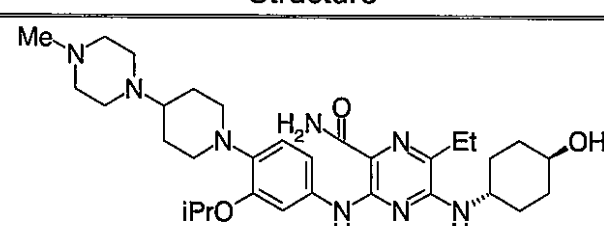
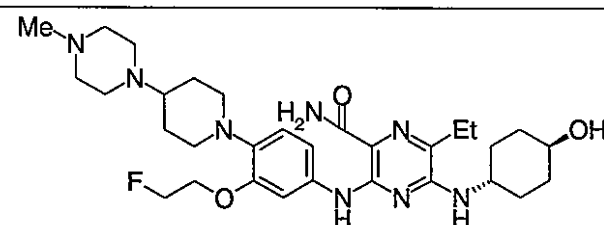
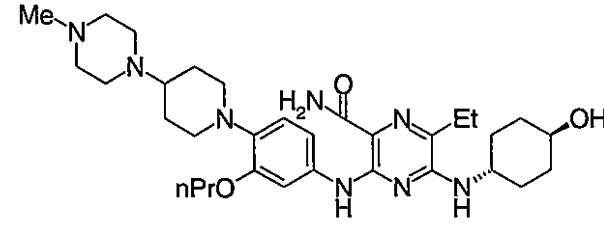
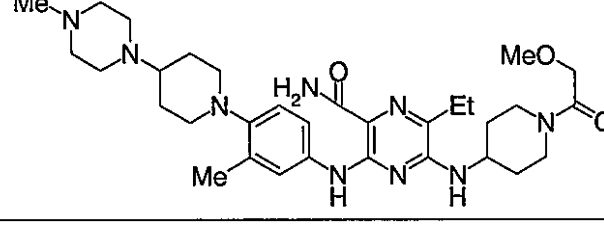
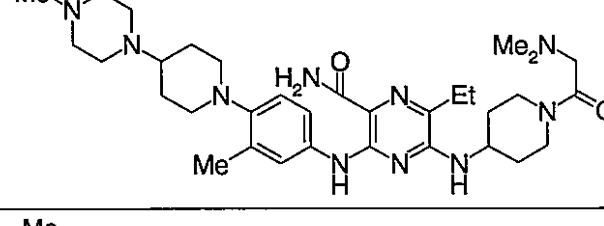
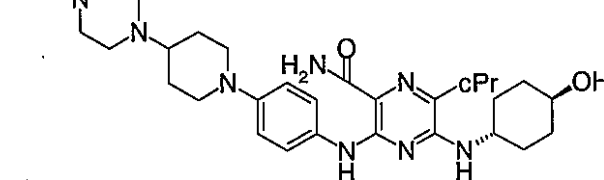
10

20

30

40

【表 104】

Ex	Structure
8	
9	
10	
11	
12	
13	

10

20

30

40

【表 105】

Ex	Structure
14	
15	
16	
17	
18	
19	

10

20

30

40

【表 106】

Ex	Structure
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

10

20

30

40

【表 107】

Ex	Structure
27	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4=CC=C(C=C4)OC5CCN(C5)C</chem>
28	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4=CC=C(C=C4)OCC(F)(F)F</chem>
29	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4=CC=C(C=C4)OCCN(C)C</chem>
30	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4=CC=C(C=C4)OCC5CCN(C5)C</chem>
31	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4=CC=C(C=C4)OCC5CCN(C5)C</chem>
32	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)N4=CC=C(C=C4)OCC5CCN(C5)C</chem>

10

20

30

【表 108】

Ex	Structure
33	
34	
35	
36	
37	
38	

10

20

30

40

【表 109】

Ex	Structure
39*	
40	
41	
42	
43	
44	

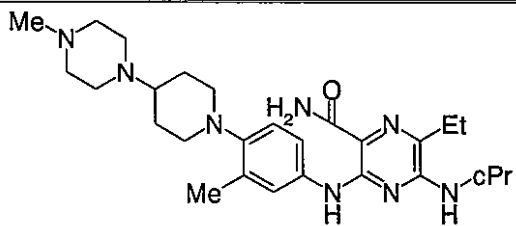
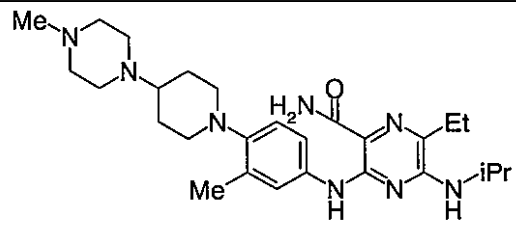
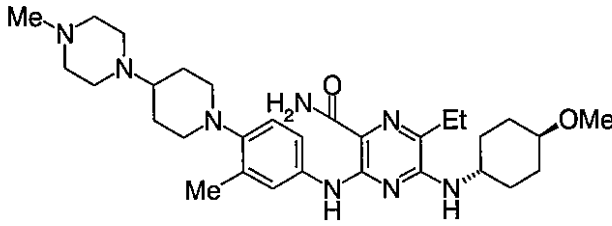
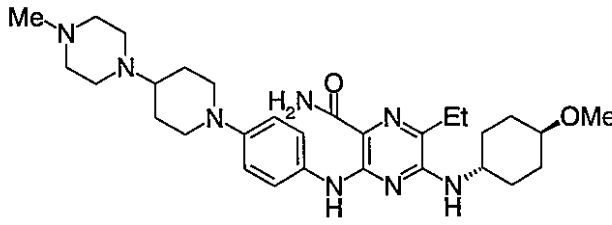
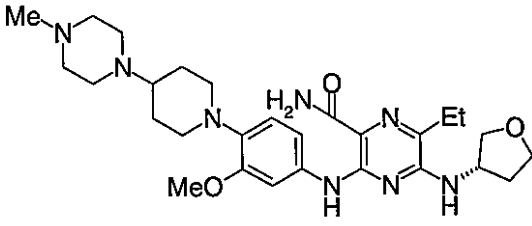
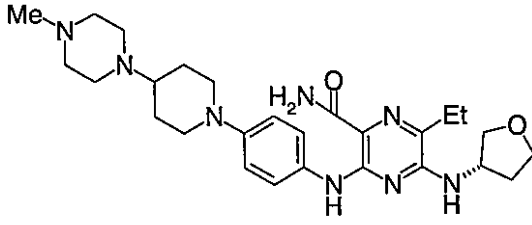
10

20

30

40

【表 1 1 0】

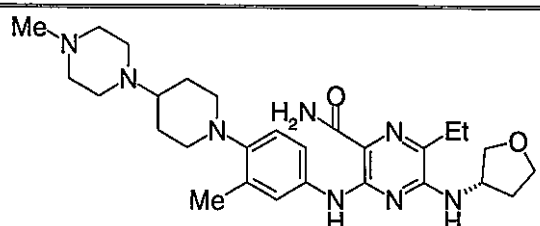
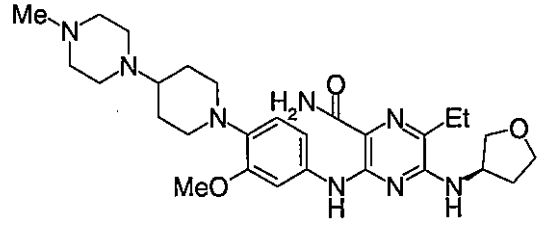
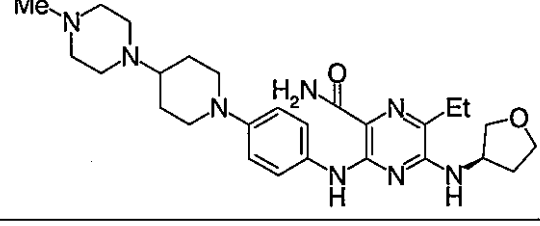
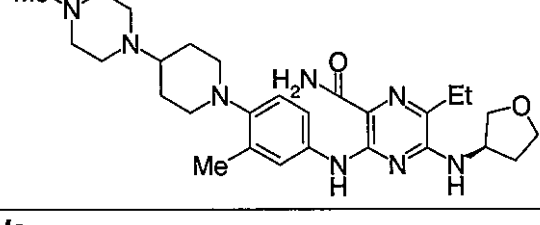
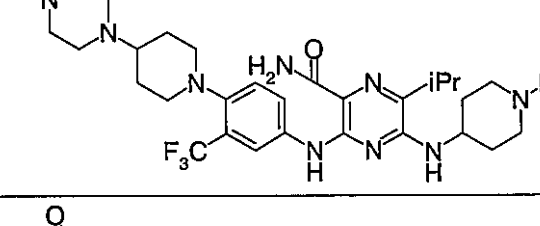
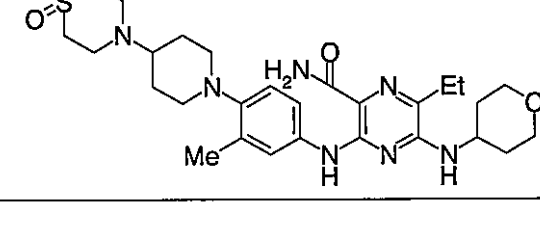
Ex	Structure
45	
46	
47	
48	
49	
50	

10

20

30

【表 1 1 1】

Ex	Structure
51	
52	
53	
54	
55	
56	

10

20

30

40

【表 1 1 2】

Ex	Structure
57	
58	
59	
60	
61	
62	

10

20

30

40

【表 1 1 3】

Ex	Structure
63*	
64*	
65	
66	
67	
68	

10

20

30

40

【表 1 1 4】

Ex	Structure
69	
70	
71	
72	
73	
74	

10

20

30

40

【表 1 1 5】

Ex	Structure
75	
76	
77*	
78	
79	
80*	

10

20

30

40

【表 1 1 6】

Ex	Structure
81	 <chem>CC1=NC2=C(N1C(=O)N2)N(C3=CC=C(N3)N(C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC6CCCCC6)C(=O)N</chem>
82	 <chem>CC1=NC2=C(N1C(=O)N2)N(C3=CC=C(N3)N(C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC6CCCCC6)C(=O)N</chem>
83	 <chem>CC1=NC2=C(N1C(=O)N2)N(C3=CC=C(N3)N(C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC6CCCCC6)C(=O)N</chem>
84	 <chem>CC1=NC2=C(N1C(=O)N2)N(C3=CC=C(N3)N(C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC6CCCCC6)C(=O)N</chem>
85	 <chem>CC1=NC2=C(N1C(=O)N2)N(C3=CC=C(N3)N(C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC6CCCCC6)C(=O)N</chem>
86	 <chem>CC1=NC2=C(N1C(=O)N2)N(C3=CC=C(N3)N(C4CCN(C4)CCN5CCCCC5)CC6CCCCC6)C(=O)N</chem>

10

20

30

40

【表 1 1 7】

Ex	Structure
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

10

20

30

40

【表 1 1 8】

Ex	Structure
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

10

20

30

40

【表 1 1 9】

Ex	Structure
101	
102	
103	
104	
105	
106	

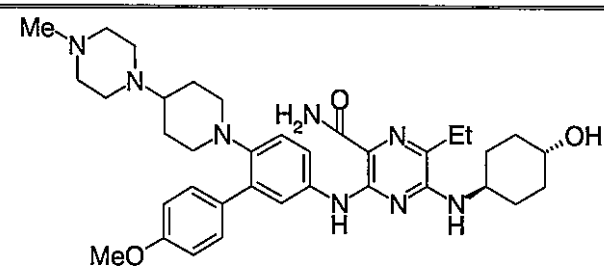
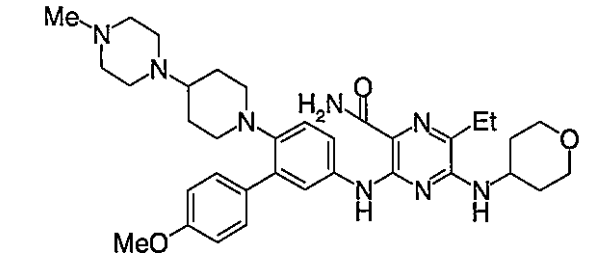
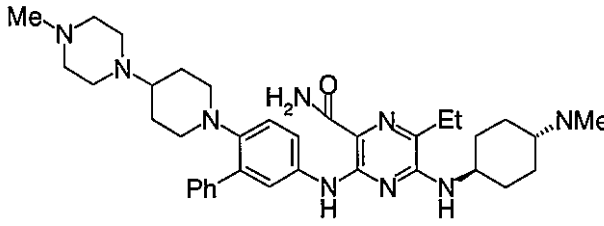
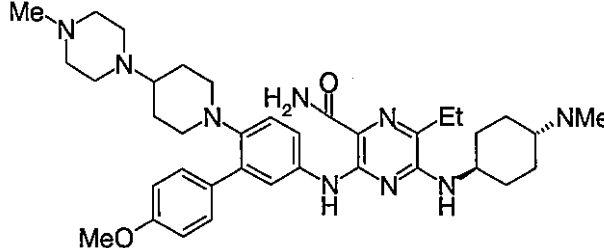
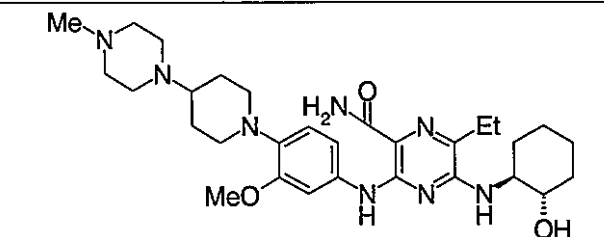
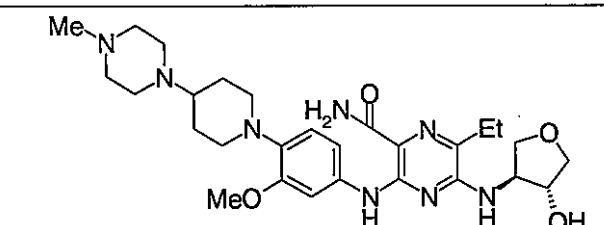
10

20

30

40

【表 1 2 0】

Ex	Structure
107	
108	
109	
110	
111*	
112*	

10

20

30

40

【表 1 2 1】

Ex	Structure
113*	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

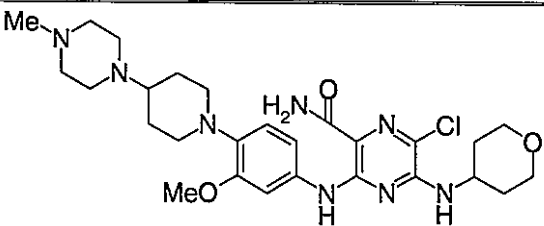
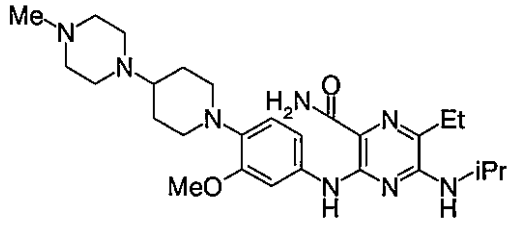
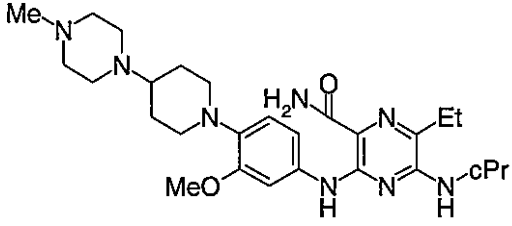
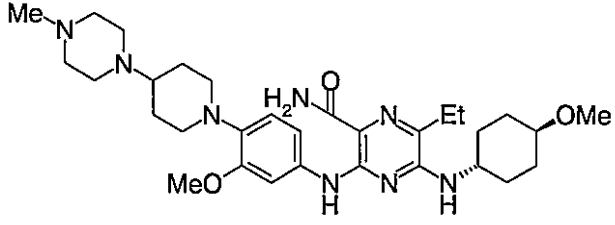
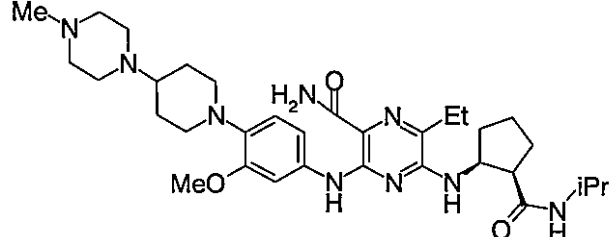
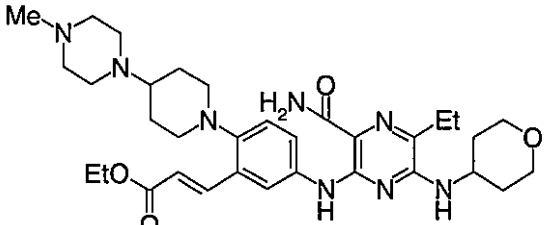
10

20

30

40

【表 1 2 2】

Ex	Structure
120	
121	
122	
123	
124*	
125	

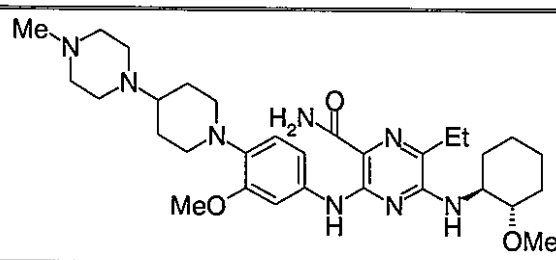
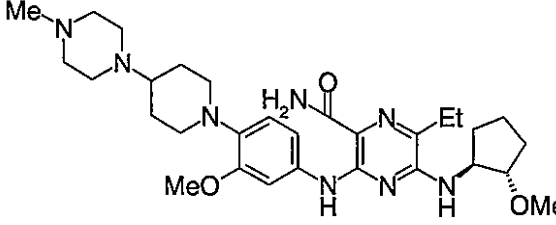
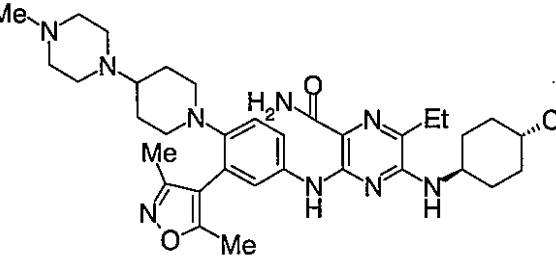
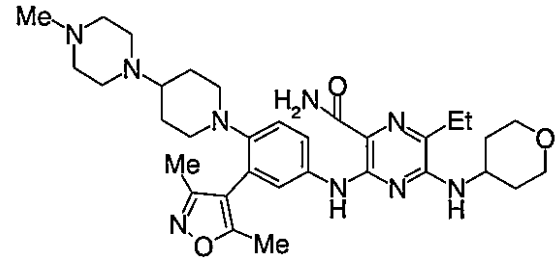
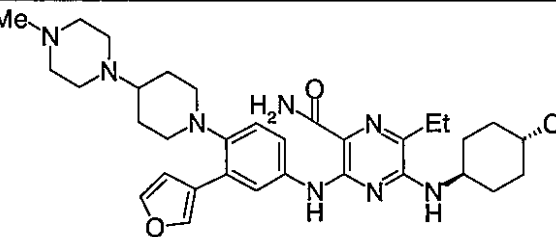
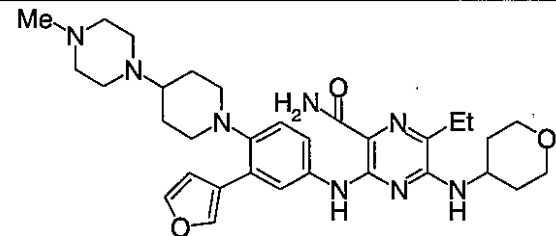
10

20

30

40

【表 1 2 3】

Ex	Structure
126*	
127*	
128	
129	
130	
131	

10

20

30

40

【表 1 2 4】

Ex	Structure
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

10

20

30

40

【表 1 2 5】

Ex	Structure
139	
140	
141	
142	
143	
144	

10

20

30

40

【表 1 2 6】

Ex	Structure
145	
146	
147	
148	
149*	
150	
151	

10

20

30

40

【表 1 2 7】

Ex	Structure
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

10

20

30

40

【表 1 2 8】

Ex	Structure
160	
161	
162	
163	
164	
165	

10

20

30

40

【表 1 2 9】

Ex	Structure
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

10

20

30

40

【表 130】

Ex	Structure
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

10

20

30

40

【表 1 3 1】

Ex	Structure
181	
182	
183	
184	
185	
186*	
187	

10

20

30

40

【表 1 3 2】

Ex	Structure
188*	
189	
190*	
191	
192*	
193*	
194	

10

20

30

40

【表 1 3 3】

Ex	Structure
195	
196	
197	
198*	
199	
200	
201*	

10

20

30

40

【表 1 3 4】

Ex	Structure
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	

10

20

30

40

【表 1 3 5】

Ex	Structure
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	

10

20

30

40

【表 1 3 6】

Ex	Structure
216	
217	
218	
219	
220	
221	

10

20

30

40

【表 1 3 7】

Ex	Structure
222	
223	
224	
225	
226	
227*	
228	
229	

10

20

30

40

【表 1 3 8】

Ex	Structure
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

10

20

30

40

【表 1 3 9】

Ex	Structure
238	2FM
239	2FM
240	
241	
242	
243	
244	

10

20

30

40

【表 1 4 0】

Ex	Structure
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	

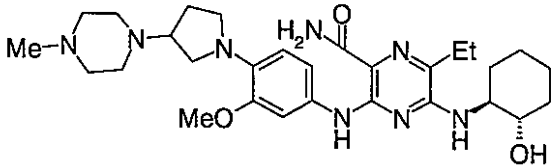
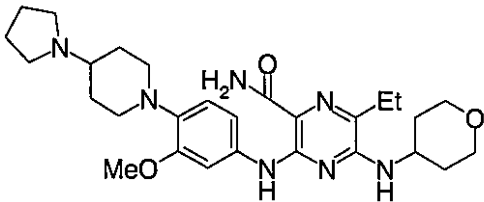
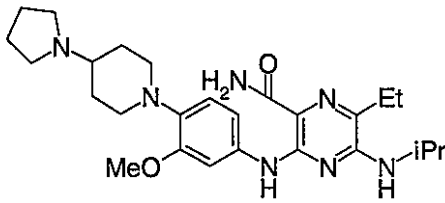
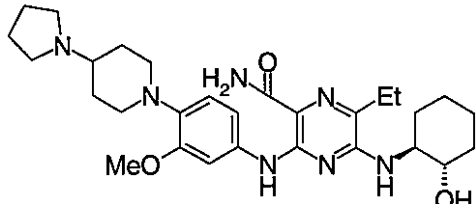
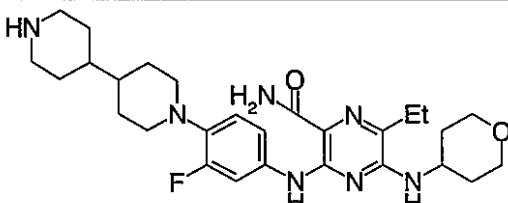
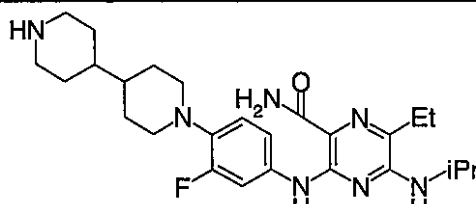
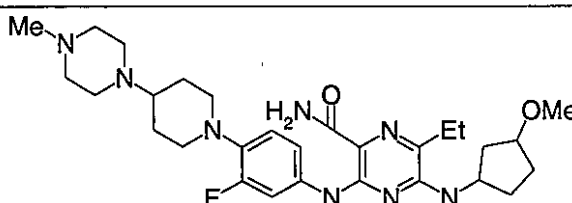
10

20

30

40

【表 1 4 1】

Ex	Structure
254*	
255	
256	
257*	
258	
259	
260	

10

20

30

40

【表 1 4 2】

Ex	Structure
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

10

20

30

40

【表 1 4 3】

Ex	Structure
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

10

20

30

40

【表 1 4 4】

Ex	Structure
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

10

20

30

40

【表 1 4 5】

Ex	Structure
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

10

20

30

40

【表 1 4 6】

Ex	Structure
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	

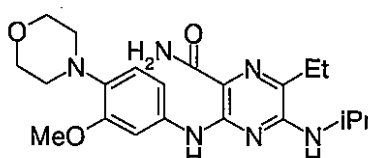
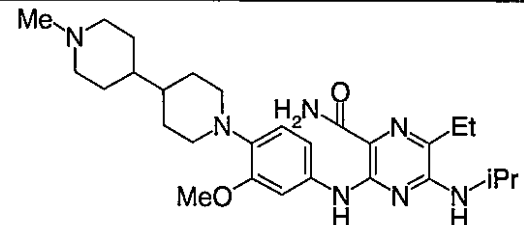
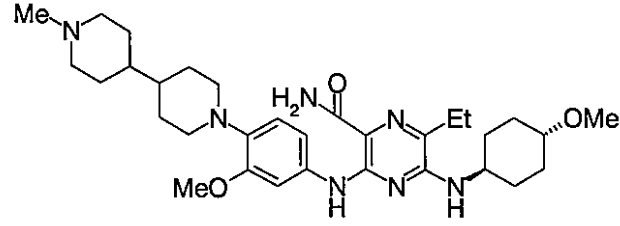
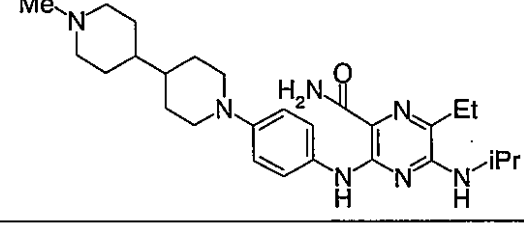
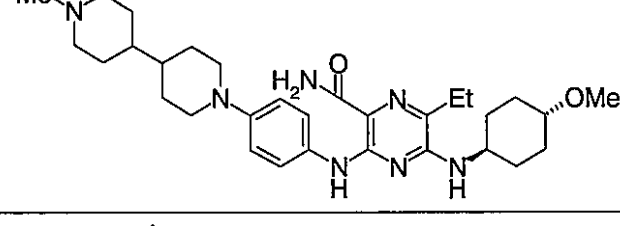
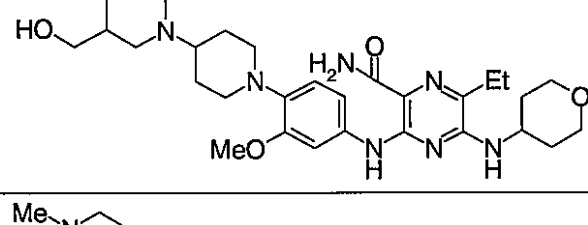
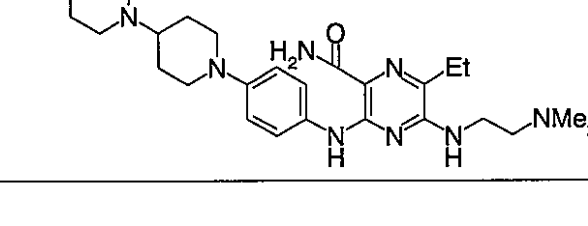
10

20

30

40

【表 1 4 7】

Ex	Structure
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	

10

20

30

40

【表 1 4 8】

Ex	Structure
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	

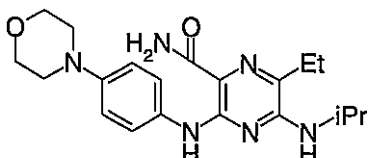
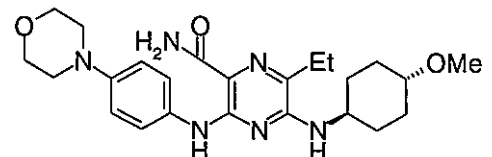
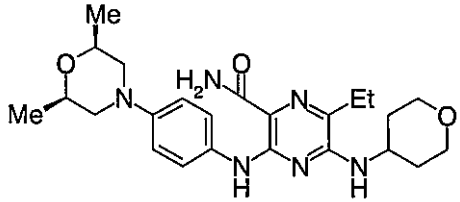
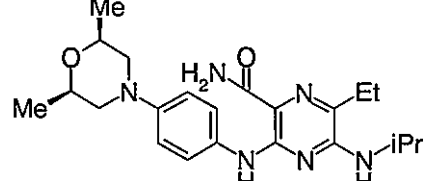
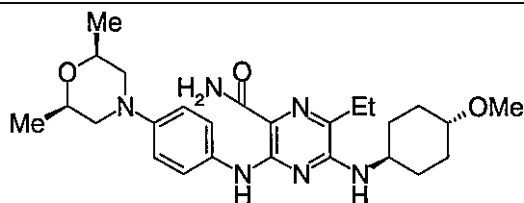
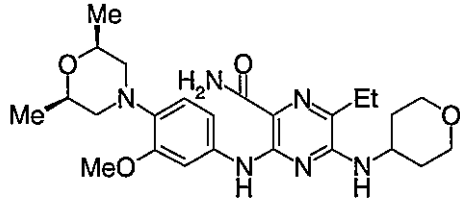
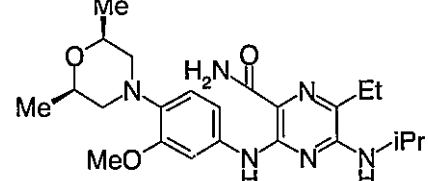
10

20

30

40

【表 1 4 9】

Ex	Structure
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	

10

20

30

40

【表 150】

Ex	Structure
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	

10

20

30

40

【表 1 5 1】

Ex	Structure
327	
328	
329	
330*	
331*	
332*	
333	
334	

10

20

30

40

【表 1 5 2】

Ex	Structure
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	

10

20

30

40

【表 1 5 3】

Ex	Structure
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	

10

20

30

40

【表 1 5 4】

Ex	Structure
351	
352	
353	
354	
355*	
356	
357	

10

20

30

40

【表 1 5 5】

Ex	Structure
358	
359	
360	
361	
362*	
363	
364*	

10

20

30

40

【表 1 5 6】

Ex	Structure
365	
366*	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

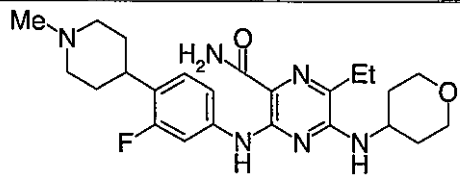
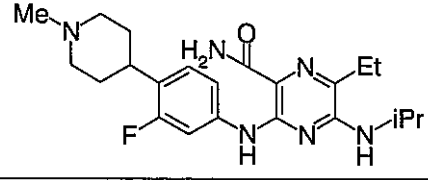
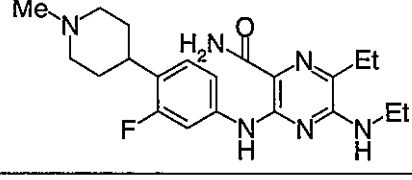
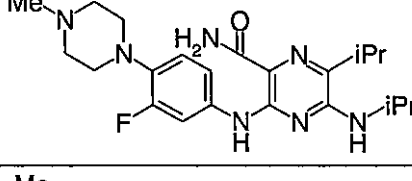
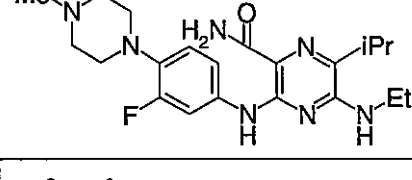
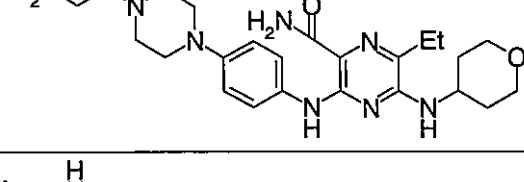
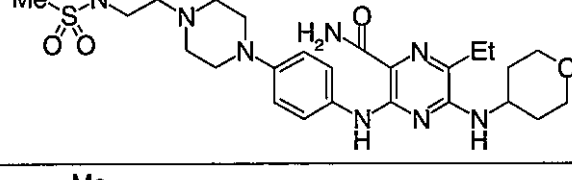
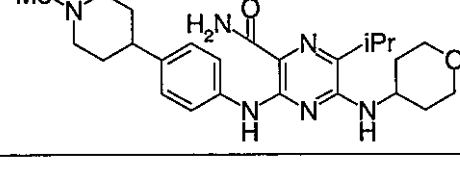
10

20

30

40

【表 1 5 7】

Ex	Structure
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	

10

20

30

40

【表 1 5 8】

Ex	Structure
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	

10

20

30

40

【表 159】

Ex	Structure
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	

10

20

30

40

【表 160】

Ex	Structure
395	
396	
397	
398	
399	
400	
401	
402	

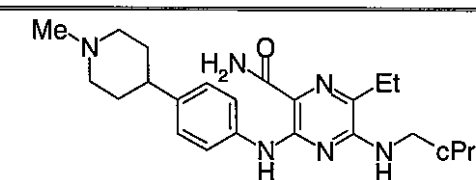
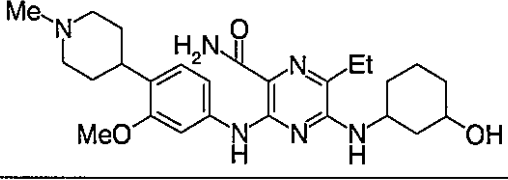
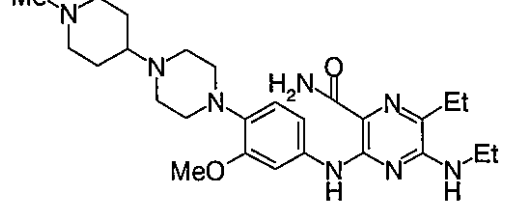
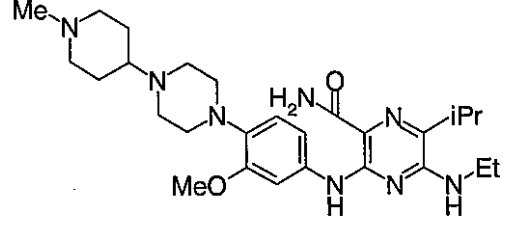
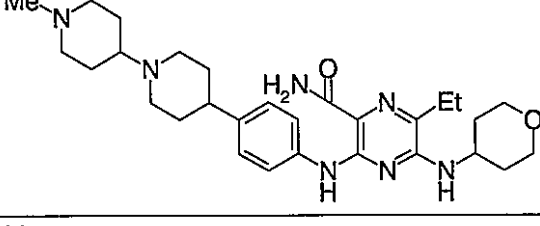
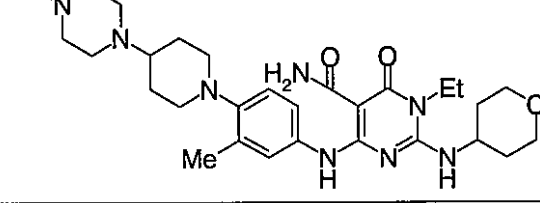
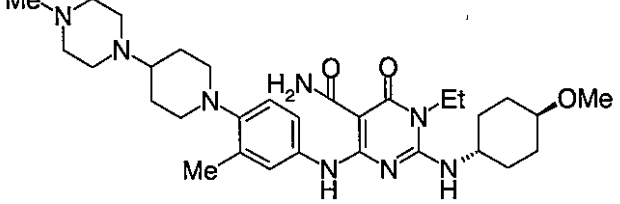
10

20

30

40

【表 161】

Ex	Structure
403	
404	
405	
406	
407	
408	
409	

10

20

30

40

【表 1 6 2】

Ex	Structure
410	
411	
412	
413	
414	
415	
416	

10

20

30

40

【表 163】

Ex	Structure
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	

10

20

30

40

【表 1 6 4】

Ex	Structure
425	
426	
427	
428	
429	
430	
431	

10

20

30

40

【表 165】

Ex	Structure
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

10

20

30

40

【表 1 6 6】

Ex	Structure
439	
440	
441	
442	
443	
444	
445	
446	

10

20

30

40

【表 1 6 7】

Ex	Structure
447	
448	
449	
450	
451	
452	
453	
454	

10

20

30

40

【表 168】

Ex	Structure
455	
456	
457	
458	
459	
460	
461	

10

20

30

40

【表 1 6 9】

Ex	Structure
462	
463	
464	
465	
466	
467	
468	

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 171】

Ex	Structure
476	
477	
478	
479	
480	
481	
482	

10

20

30

40

【表 172】

Ex	Structure
483	
484	
485	
486	
487	
488	
489	

10

20

30

40

【表 1 7 3】

Ex	Structure
490	
491	
492	
493	
494	
495	
496	
497	

10

20

30

40

【表 1 7 4】

Ex	Structure
498	
499	
500	
501	
502	
503	

10

20

30

40

【表 175】

Ex	Structure
504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	

10

20

30

40

【表 176】

Ex	Structure
511	
512	
513	
514	
515	
516	
517	

10

20

30

40

【表 177】

Ex	Structure
518	
519	
520	
521	
522	
523	
524	

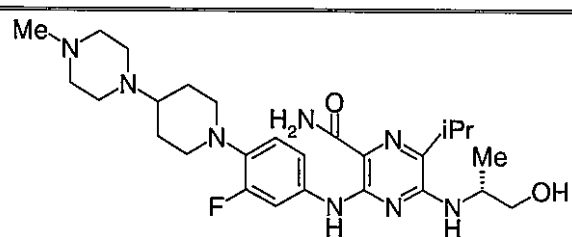
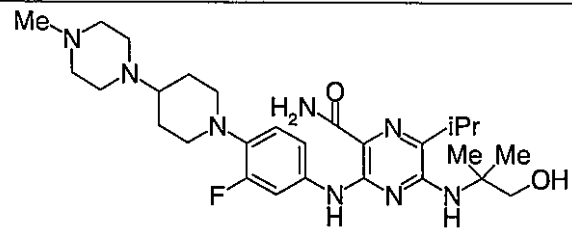
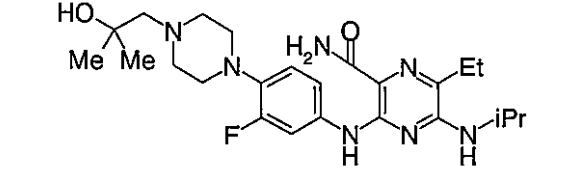
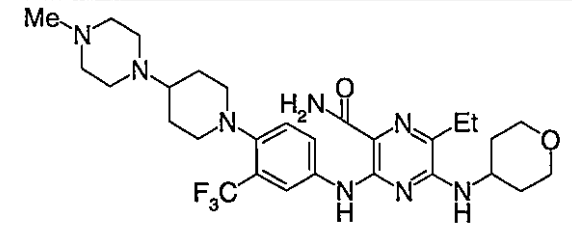
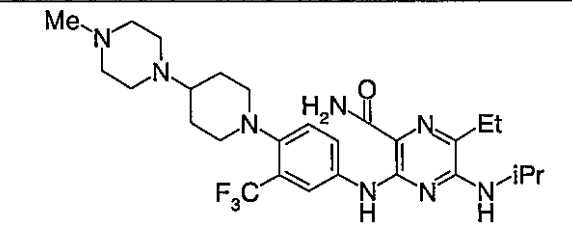
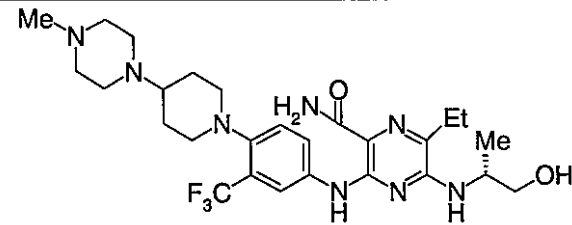
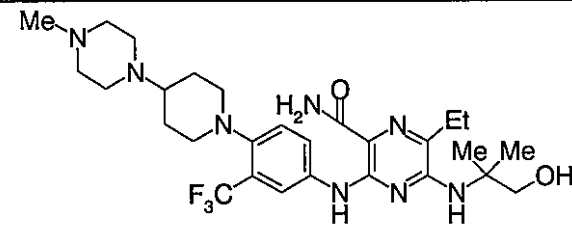
10

20

30

40

【表 178】

Ex	Structure
525	
526	
527	
528	
529	
530	
531	

10

20

30

40

【表 179】

Ex	Structure
532	
533	
534	
535	
536	
537	
538	

10

20

30

40

【表 180】

Ex	Structure
539	
540	
541	
542	
543	
544	
545	

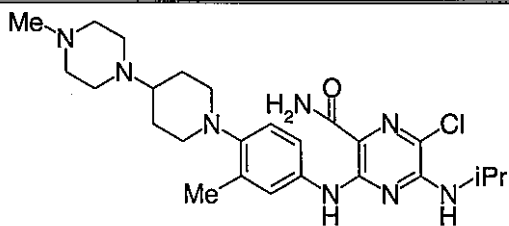
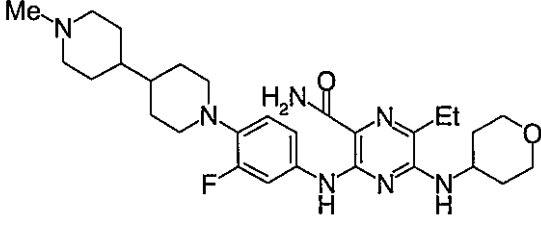
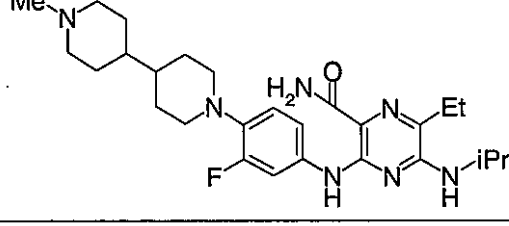
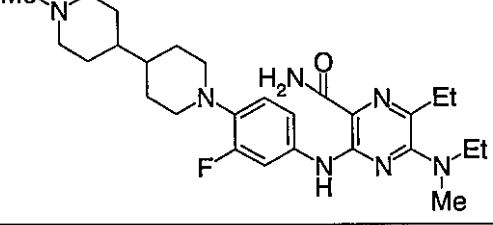
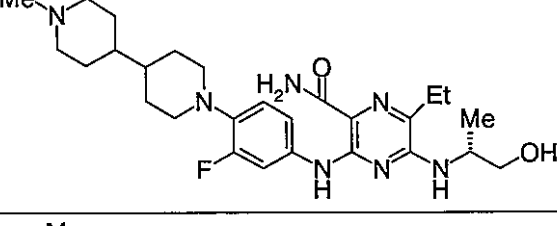
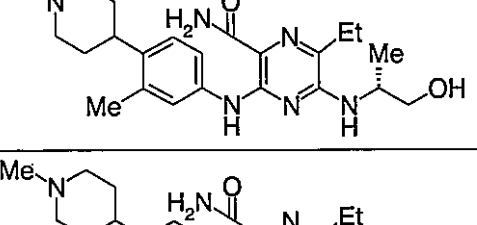
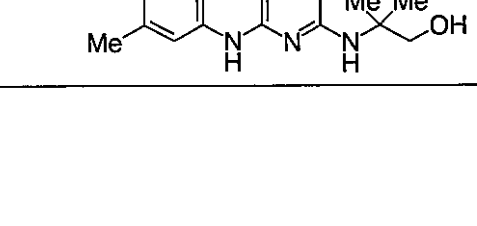
10

20

30

40

【表 181】

Ex	Structure
546	
547	
548	
549	
550	
551	
552	

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 183】

Ex	Structure
559	
560	
561	
562	
563	
564	
565	

10

20

30

40

10

40

【表 185】

Ex	Structure
573	
574	
575	
576	
577	
578	
579	

10

20

30

40

【表 186】

Ex	Structure
580	
581	
582	
583	
584	
585	
586	

10

20

30

40

【表 187】

Ex	Structure
587	
588	
589	
590	
591	
592	
593	
594	

10

20

30

40

【表 188】

Ex	Structure
595	
596	
597	
598	
599	
600	
601	

10

20

30

40

【表 189】

Ex	Structure
602	
603	
604	
605	
606	
607	
608	
609	

10

20

30

40

【表 190】

Ex	Structure
610	
611	
612	
613	
614	
615	
616	

【表 191】

Ex	Structure
617	
618	
619	
620	
621	
622	
623	
624	

10

20

30

40

【表 192】

Ex	Structure
625	
626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	

10

20

30

40

【表 193】

Ex	Structure
633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	

10

20

30

40

【表 1 9 4】

Ex	Structure
640	
641	
642	
643	
644	
645	

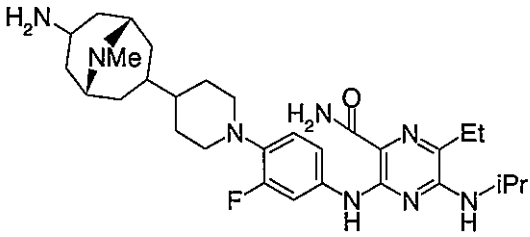
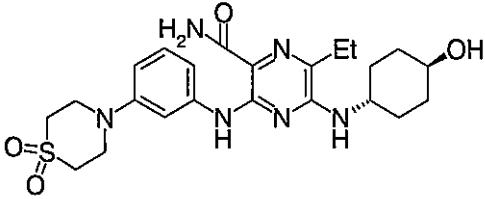
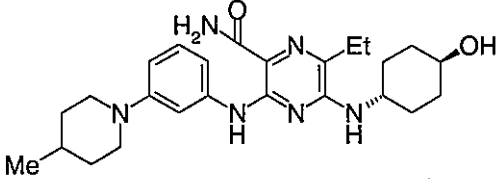
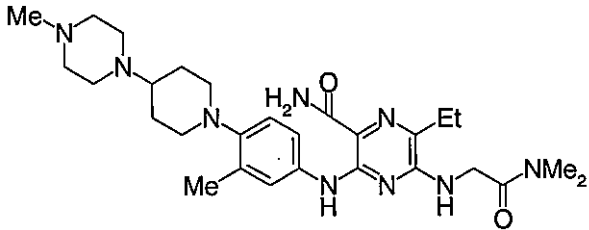
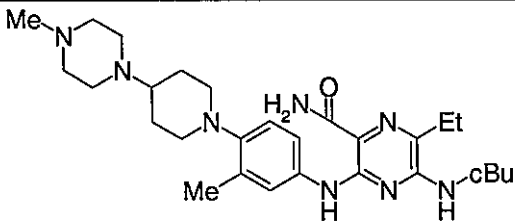
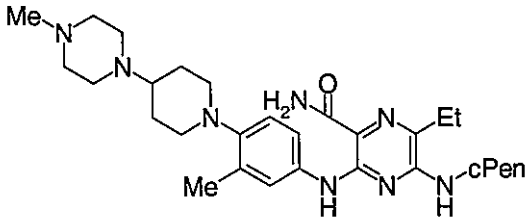
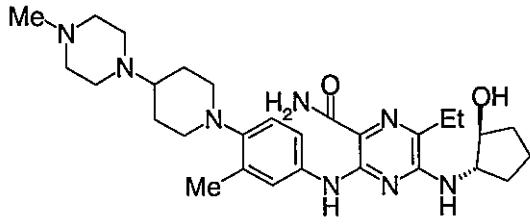
10

20

30

40

【表 195】

Ex	Structure
646	
647	
648	
649	
650	
651	
652*	

10

20

30

40

【表 197】

Ex	Structure
659*	
660*	
661*	
662	
663	
664	

10

20

30

40

【表 198】

Ex	Structure
665	
666	
667*	
668	
669	
670	

10

20

30

40

【表 199】

Ex	Structure
671	
672	
673	
674	
675	
676	

10

20

30

40

【表 200】

Ex	Structure
677	
678	
679	
680	
681	
682	

10

20

30

40

【表 201】

Ex	Structure
683	
684	
685	
686*	
687*	
688	

10

20

30

40

【表 202】

Ex	Structure
689	
690	
691	
692	
693	
694	

10

20

30

40

【表 203】

Ex	Structure
695	
696	
697	
698	
699*	
700	

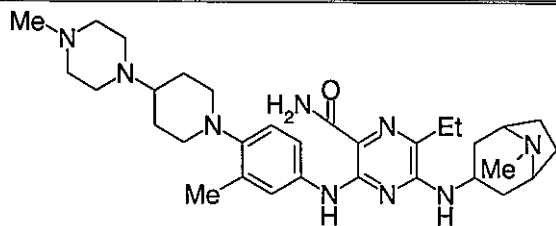
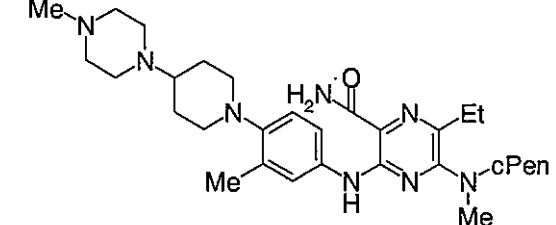
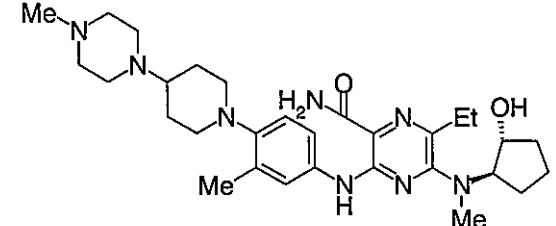
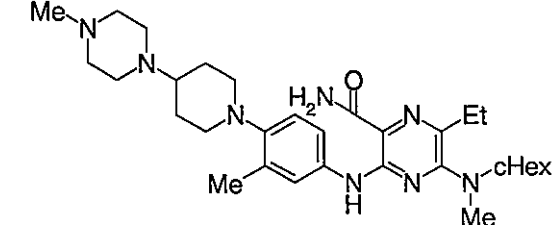
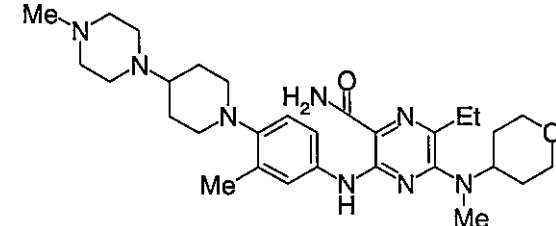
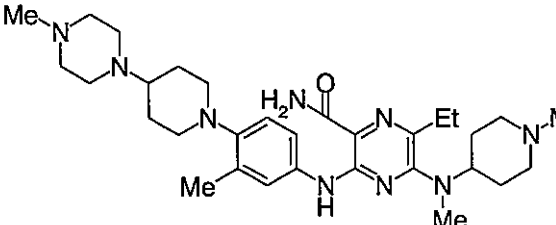
10

20

30

40

【表 204】

Ex	Structure
701	
702	
703*	
704	
705	
706	

10

20

30

40

【表 205】

Ex	Structure
707	
708	
709	
710	
711	
712	
713	
714	

10

20

30

40

【表 206】

Ex	Structure
715	
716	
717	
718	
719	
720	
721	

10

20

30

40

【表 207】

Ex	Structure
722	
723	
724	
725	
726	
727	
728	

10

20

30

40

【表 208】

Ex	Structure
729	
730	
731	
732	
733	
734	
735	
736	

10

20

30

40

【表 209】

Ex	Structure
737	
738	
739	
740	
741	
742	
743	
744	

10

20

30

40

【表 2 1 0】

Ex	Structure
745	
746	
747	
748	
749	
750	
751	
752	

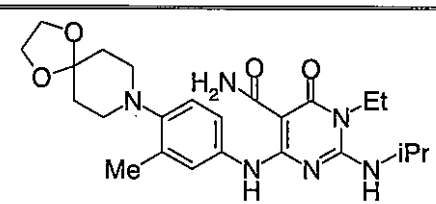
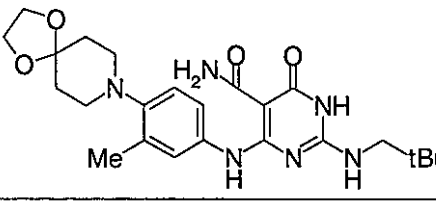
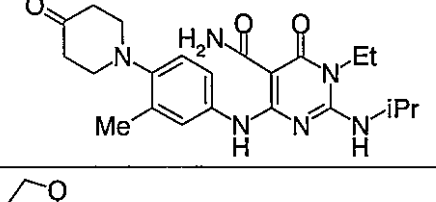
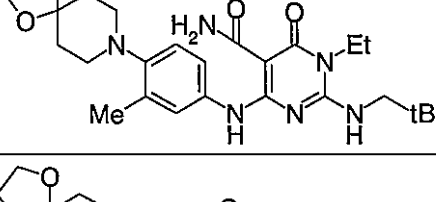
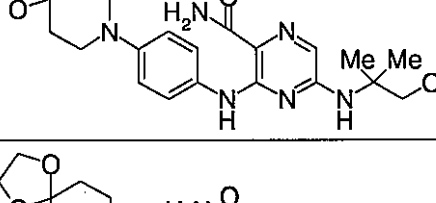
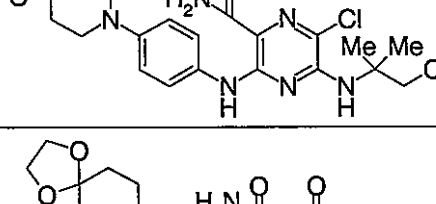
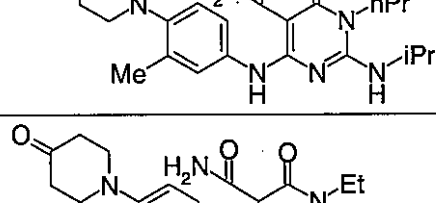
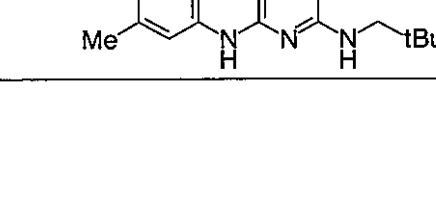
10

20

30

40

【表 2 1 1】

Ex	Structure
753	
754	
755	
756	
757	
758	
759	
760	

10

20

30

40

【表 2 1 2】

Ex	Structure
761	
762	
763	
764	
765	
766	
767	
768	

10

20

30

40

【表 2 1 3】

Ex	Structure
769	
770	
771	
772	
773	
774	
775	
776	

10

20

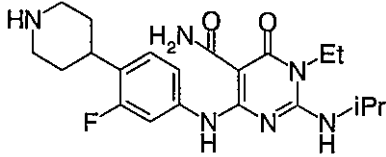
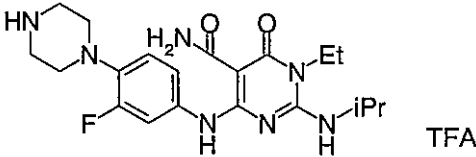
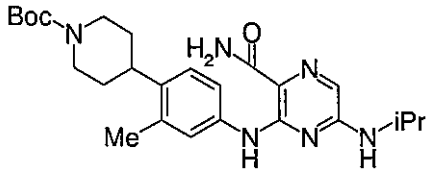
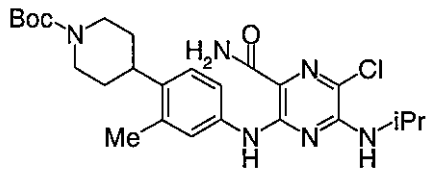
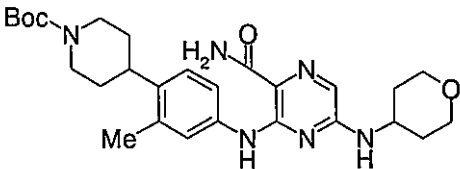
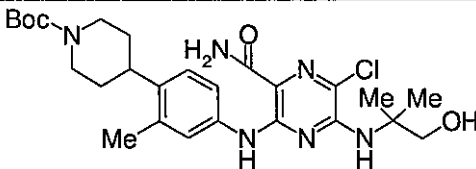
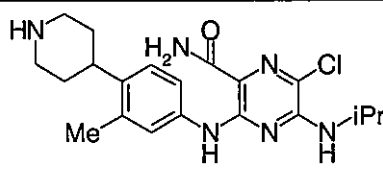
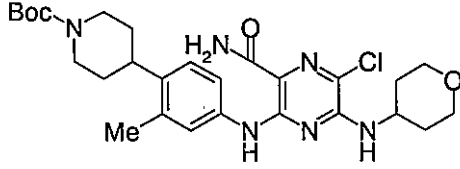
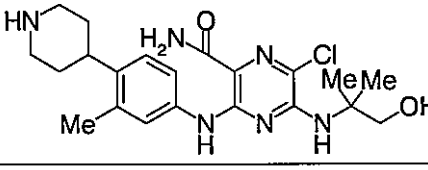
30

40

10

40

【表 2 1 5】

Ex	Structure
786	
787	 TFA
788	
789	
790	
791	
792	
793	
794	

10

20

30

40

【表 2 1 6】

Ex	Structure
795	
796	
797	
798	
799	
800	
801	
802	

10

20

30

40

【表 2 1 7】

Ex	Structure
803	
804	
805	
806	
807	
808	
809	
810	

10

20

30

40

【表 2 1 8】

Ex	Structure
811	
812	
813	
814	
815	
816	
817	
818	

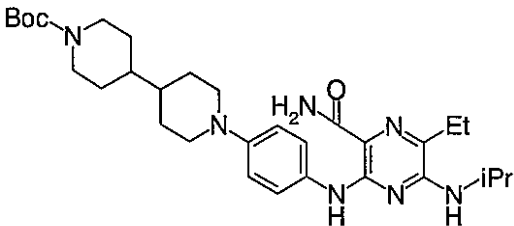
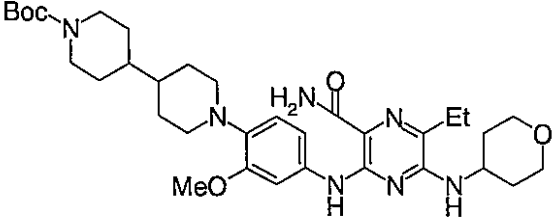
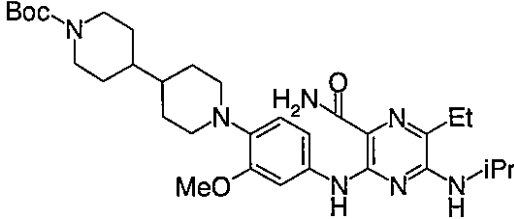
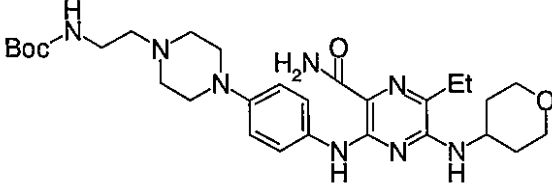
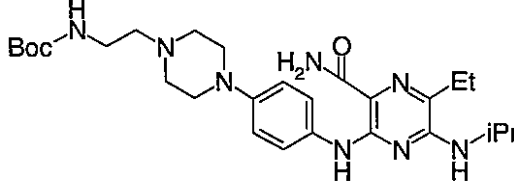
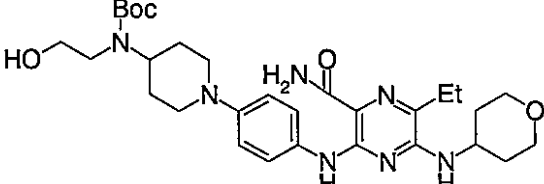
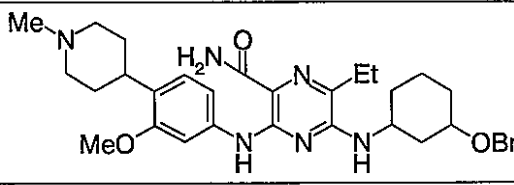
10

20

30

40

【表 2 1 9】

Ex	Structure
819	
820	
821	
822	
823	
824	
825	

10

20

30

40

【表 2 2 0】

Ex	Structure
826	
827	
828	
829	
830	
831	
832	
833	

10

20

30

40

【表 2 2 1】

Ex	Structure
834	
835	
836	
837	
838	
839	
840	
841	

10

20

30

40

【表 2 2 2】

Ex	Structure
842	
843	
844	
845	
846	
847	
848	
849	

10

20

30

40

【表 2 2 3】

Ex	Structure
850	
851	
852	
853	
854	
855	
856	
857	

10

20

30

40

【表 2 2 4】

Ex	Structure
858	
859	
860	
861	
862	
863	
864	
865	

10

20

30

40

【表 2 2 5】

Ex	Structure
866	
867	
868	
869	
870	
871	
872	
873	

10

20

30

40

【表 2 2 6】

Ex	Structure
874	
875	
876	
877	
878	
879	
880	

10

20

30

40

【表 2 2 7】

Ex	Structure
881	
882	
883	
884	
885	
886	
887	
888	

10

20

30

40

【表 2 2 8】

Ex	Structure
889	 <chem>CC1=NC(=C(NC(=O)N2=CC=C(OC)C=C2C3CCNCC3)C(=O)N1CC4OCCO4)C(=O)N</chem>
890	 <chem>CC1=NC(=C(NC(=O)N2=CC=C(OC)C=C2C3CCN(C)CC3)C(=O)N1CC4OCCO4)C(=O)N</chem>
891	 <chem>CC1=NC(=C(NC(=O)N2=CC=C(OC)C=C2C3CCN(C(=O)OC(C)(C)C)CC3)C(=O)N1CC4OCCO4)C(=O)N</chem>
892	 <chem>CC1=NC(=C(NC(=O)N2=CC=C(OC)C=C2C3CCN(C(=O)OC(C)(C)C)CC3)C(=O)N1CC4OCCO4)C(=O)N</chem>
893	 <chem>CC1=NC(=C(NC(=O)N2=CC=C(OC)C=C2C3CCNCC3)C(=O)N1CC4OCCO4)C(=O)N</chem>
894	 <chem>CC1=NC(=C(NC(=O)N2=CC=C(OC)C=C2C3CCN(C)CC3)C(=O)N1CC4OCCO4)C(=O)N</chem>

10

20

30

【 0 2 0 8】

【表 2 2 9】

Ex	Syn	Data
1	Ex17	ESI+: 511
2	Ex17	ESI+: 663
3	Ex17	ESI+: 597
4	Ex884	ESI+: 497
5	Ex17	ESI+: 578
6	Ex17	ESI+: 571, 573
7	Ex17	ESI+: 562
8	Ex17	ESI+: 595
9	Ex17	ESI+: 599
10	Ex17	ESI+: 595
11	Ex11	ESI+: 608
12	Ex11	APCI/ESI+: 621
13	1) Ex714 2) Ex41	APCI/ESI+: 549
14	Ex11	ESI+: 607
15	Ex17	ESI+: 603
16	Ex17	ESI+: 607
17	Ex17	ESI+: 607
18	Ex17	ESI+: 621
19	Ex17	ESI+: 635
20	Ex17	ESI+: 593
21	Ex17	ESI+: 615
22	Ex17	ESI+: 613
23	Ex573	ESI+: 511
24	Ex573	ESI+: 591
25	Ex17	ESI+: 555
26	Ex17	ESI+: 498
27	Ex17	ESI+: 512
28	Ex17	ESI+: 589
29	Ex17	ESI+: 624
30	Ex17	ESI+: 536
31	Ex17	ESI+: 590
32	Ex17	ESI+: 686
33	Ex17	ESI+: 670

Ex	Syn	Data
34	Ex17	ESI+: 577
35	Ex17	ESI+: 568
36	Ex17	ESI+: 469
37	Ex17	ESI+: 538
38	Ex17	ESI+: 614
39	Ex17	ESI+: 624
40	Ex17	ESI+: 614
41	Ex41	ESI+: 543
42	Ex17	ESI+: 593
43	Ex17	ESI+: 607
44	Ex17	ESI+: 621
45	Ex17	ESI+: 493
46	Ex17	ESI+: 495
47	Ex17	ESI+: 565
48	Ex17	ESI+: 551
49	Ex17	ESI+: 539
50	Ex17	ESI+: 509
51	Ex17	ESI+: 523
52	Ex17	ESI+: 539
53	Ex17	ESI+: 509
54	Ex17	ESI+: 523
55	Ex55	ESI+: 618
56	Ex17	ESI+: 572
57	Ex17	ESI+: 581
58	Ex58	ESI+: 604
59	Ex59	ESI+: 553
60	Ex17	ESI+: 551
61	Ex17	ESI+: 565
62	Ex17	ESI+: 656
63	Ex17	ESI+: 553
64	Ex17	ESI+: 605
65	Ex17	ESI+: 567
66	Ex17	ESI+: 576
67	Ex17	ESI+: 603

10

20

30

40

【表 2 3 0】

Ex	Syn	Data
68	Ex68	ESI+: 453
69	Ex17	ESI+: 564
70	Ex17	ESI+: 567
71	Ex17	ESI+: 581
72	Ex17	ESI+: 634
73	Ex41	ESI+: 592
74	1) Ex714 2) Ex41	ESI+: 529
75	Ex17	ESI+: 581
76	Ex17	ESI+: 581
77	Ex17	ESI+: 539
78	Ex17	ESI+: 664
79	Ex884	ESI+: 564
80	Ex884	ESI+: 552
81	Ex17	ESI+: 541
82	Ex17	ESI+: 569
83	Ex17	ESI+: 569
84	Ex17	ESI+: 557
85	Ex17	ESI+: 548
86	Ex55	ESI+: 564
87	Ex17	ESI+: 564
88	Ex17	ESI+: 494
89	Ex17	ESI+: 480
90	Ex17	ESI+: 522
91	Ex17	ESI+: 508
92	Ex17	ESI+: 631
93	Ex17	ESI+: 595
94	Ex17	ESI+: 581
95	Ex17	ESI+: 567
96	Ex17	ESI+: 485
97	Ex17	ESI+: 471
98	Ex17	ESI+: 600
99	Ex17	ESI+: 600
100	Ex17	ESI+: 553

Ex	Syn	Data
101	Ex17	ESI+: 604
102	Ex17	ESI+: 481
103	Ex17	ESI+: 479
104	Ex41	ESI+: 543
105	Ex105	ESI+: 525
106	Ex17	ESI+: 599
107	Ex17	ESI+: 643
108	Ex17	ESI+: 629
109	Ex17	ESI+: 640
110	Ex17	ESI+: 670
111	Ex17	ESI+: 567
112	Ex17	ESI+: 555
113	Ex17	ESI+: 553
114	Ex17	ESI+: 592
115	Ex17	ESI+: 581
116	Ex17	ESI+: 628
117	Ex17	ESI+: 553
118	Ex17	ESI+: 508
119	Ex17	ESI+: 536
120	Ex41	ESI+: 559
121	Ex17	ESI+: 511
122	Ex17	ESI+: 509
123	Ex17	ESI+: 581
124	Ex17	ESI+: 622
125	Ex17	ESI+: 621
126	Ex17	ESI+: 581
127	Ex17	ESI+: 567
128	Ex17	ESI+: 632
129	Ex17	ESI+: 618
130	Ex17	ESI+: 603
131	Ex17	ESI+: 589
132	Ex17	ESI+: 525
133	Ex17	ESI+: 574
134	Ex17	ESI+: 551

10

20

30

40

【表 2 3 1】

Ex	Syn	Data
135	Ex17	ESI+: 481
136	Ex17	ESI+: 497
137	Ex17	ESI+: 541
138	Ex17	ESI+: 527
139	Ex17	ESI+: 527
140	Ex17	ESI+: 594
141	Ex17	ESI+: 511
142	Ex17	ESI+: 541
143	Ex17	ESI+: 525 1H-NMR(DMSO-d ₆):1.18(3H,t,J=7.4Hz),1.42(9H,s),1.46-1.60(2H,m),1.75-1.83(2H,m),2.14(3H,s),2.18-2.53(11H,m),2.58(2H,q,J=7.4Hz),3.28-3.35(2H,m),3.78(3H,s),5.78(1H,s),6.81(1H,d,J=8.6Hz),6.94(1H,d,J=2.2Hz),7.07(1H,dd,J=8.6,2.2Hz),7.19(1H,d,J=2.8Hz),7.51(1H,d,J=2.8Hz),10.93(1H,s)
144	Ex17	ESI+: 576
145	Ex17	ESI+: 547
146	Ex17	ESI+: 416
147	Ex17	ESI+: 605
148	Ex385	ESI+: 536
149	Ex17	ESI+: 592
150	Ex17	ESI+: 415
151	Ex17	ESI+: 373
152	Ex17	ESI+: 537
153	1) Ex17 2) Ex59	ESI+: 539
154	Ex17	ESI+: 524
155	Ex17	ESI+: 651

Ex	Syn	Data
156	Ex884	ESI+: 551
157	Ex17	ESI+: 484
158	Ex17	ESI+: 442
159	Ex17	ESI+: 511
160	Ex17	ESI+: 567
161	Ex17	ESI+: 523
162	Ex17	ESI+: 607
163	Ex17	ESI+: 565
164	Ex17	ESI+: 565
165	Ex17	ESI+: 581
166	Ex17	ESI+: 585
167	Ex17	ESI+: 511
168	Ex17	ESI+: 398
169	Ex17	ESI+: 428
170	Ex17	ESI+: 396
171	Ex17	ESI+: 426
172	Ex17	ESI+: 384
173	Ex17	ESI+: 414
174	Ex17	ESI+: 511
175	Ex17	ESI+: 511 1H-NMR(DMSO-d ₆):1.15-1.25(6H,m),1.45-1.62(2H,m),1.75-1.87(2H,m),2.14(3H,s),2.18-2.39(8H,m),2.43-2.64(8H,m),2.97-3.07(2H,m),3.40-3.65(2H,m),4.17(1H,m),4.74(1H,m),6.52(1H,d,J=7.7Hz),6.93(1H,d,J=8.7Hz),7.19(1H,m),7.34(1H,m),7.45-7.58(2H,m),11.02(1H,s)
176	Ex17	ESI+: 538
177	Ex17	ESI+: 496
178	Ex17	ESI+: 606

10

20

30

40

【表 2 3 2】

Ex	Syn	Data
179	Ex17	ESI+: 564
180	Ex17	ESI+: 413
181	Ex17	ESI+: 427
182	Ex17	ESI+: 467
183	Ex17	ESI+: 495
184	Ex17	ESI+: 527
185	Ex17	ESI+: 537
186	Ex17	ESI+: 551
187	Ex17	ESI+: 567
188	Ex17	ESI+: 581
189	Ex17	ESI+: 553
190	Ex17	ESI+: 567
191	Ex17	ESI+: 555
192	Ex17	ESI+: 569
193	Ex17	ESI+: 555
194	Ex17	ESI+: 680
195	Ex884	ESI+: 580
196	Ex17	ESI+: 484
197	Ex17	ESI+: 442
198	Ex17	ESI+: 498
199	Ex17	ESI+: 498
200	Ex573	ESI+: 456
201	Ex573	ESI+: 512
202	Ex573	ESI+: 498
203	Ex573	ESI+: 456
204	Ex573	ESI+: 480
205	Ex17	ESI+: 498
206	Ex17	ESI+: 515
207	Ex17	ESI+: 541
208	Ex17	ESI+: 527
209	Ex17	ESI+: 497
210	Ex55	ESI+: 495
211	Ex55	ESI+: 551
212	Ex17	ESI+: 383

Ex	Syn	Data
213	Ex17	ESI+: 439
214	Ex17	ESI+: 527
215	Ex17	ESI+: 511
216	Ex17	ESI+: 497
217	Ex17	ESI+: 497
218	Ex17	ESI+: 523
219	Ex17	ESI+: 539
220	Ex17	ESI+: 537
221	Ex383	ESI+: 497
222	Ex17	ESI+: 454
223	Ex573	ESI+: 538
224	Ex573	ESI+: 496
225	Ex17	ESI+: 510
226	Ex573	ESI+: 468
227	Ex573	ESI+: 524
228	Ex17	ESI+: 567
229	Ex573	ESI+: 466
230	Ex573	ESI+: 468
231	Ex573	ESI+: 480
232	Ex573	ESI+: 508
233	Ex17	ESI+: 537
234	Ex573	ESI+: 510
235	Ex17	ESI+: 485
236	Ex17	ESI+: 511
237	Ex17	ESI+: 495
238	Ex17	ESI+: 525
239	Ex17	ESI+: 513
240	Ex17	ESI+: 559
241	Ex17	ESI+: 517
242	Ex17	ESI+: 452
243	Ex17	ESI+: 466
244	Ex17	ESI+: 536
245	Ex17	ESI+: 466
246	Ex17	ESI+: 410

10

20

30

40

【表 2 3 3】

Ex	Syn	Data
247	Ex17	ESI+: 424
248	Ex17	ESI+: 494
249	Ex884	ESI+: 539
250	Ex17	ESI+: 414
251	Ex17	ESI+: 469
252	Ex17	ESI+: 539
253	Ex17	ESI+: 497
254	Ex17	ESI+: 553
255	Ex17	ESI+: 524
256	Ex573	FAB+: 482
257	Ex573	ESI+: 538
258	Ex884	ESI+: 526
259	Ex884	ESI+: 484
260	Ex17	ESI+: 555
261	Ex17	ESI+: 515
262	Ex17	ESI+: 411
263	Ex17	ESI+: 369
264	Ex17	ESI+: 441
265	Ex17	ESI+: 385
266	Ex17	ESI+: 399
267	Ex884	ESI+: 508
268	Ex884	ESI+: 466
269	Ex884	ESI+: 538
270	Ex573	ESI+: 508
271	Ex884	ESI+: 496
272	Ex573	ESI+: 538
273	Ex573	ESI+: 580
274	Ex17	ESI+: 537
275	Ex17	ESI+: 523
276	Ex17	ESI+: 481
277	Ex17	ESI+: 507
278	Ex17	ESI+: 472
279	Ex17	ESI+: 430
280	Ex17	ESI+: 442

Ex	Syn	Data
281	Ex17	ESI+: 400
282	Ex11	ESI+: 498
283	Ex386	ESI+: 534
284	Ex17	FAB+: 483
285	Ex17	ESI+: 442
286	Ex11	ESI+: 456
287	Ex17	ESI+: 498
288	Ex17	ESI+: 456
289	Ex17	ESI+: 552
290	Ex17	ESI+: 522
291	Ex17	ESI+: 493
292	Ex17	ESI+: 451
293	Ex17	ESI+: 499
294	Ex17	ESI+: 485
295	Ex17	ESI+: 503
296	Ex17	ESI+: 569
297	Ex17	ESI+: 511
298	Ex17	ESI+: 457
299	Ex17	ESI+: 415
300	Ex17	ESI+: 510
301	Ex17	ESI+: 580
302	Ex17	ESI+: 480
303	Ex17	ESI+: 550
304	Ex41	ESI+: 568
305	Ex17	ESI+: 510
306	Ex17	ESI+: 494
307	Ex17	ESI+: 452
308	Ex17	ESI+: 496
309	Ex17	ESI+: 510
310	Ex17	ESI+: 552
311	Ex17	ESI+: 485
312	Ex17	ESI+: 427
313	Ex17	ESI+: 385
314	Ex17	ESI+: 455

10

20

30

40

【表 2 3 4】

Ex	Syn	Data
315	Ex17	ESI+: 455
316	Ex17	ESI+: 413
317	Ex17	ESI+: 483
318	Ex17	ESI+: 485
319	Ex17	ESI+: 443
320	Ex17	ESI+: 513
321	Ex17	ESI+: 491
322	Ex17	ESI+: 449
323	Ex17	ESI+: 553
324	Ex17	ESI+: 549
325	Ex17	ESI+: 500
326	Ex17	ESI+: 458
327	Ex17	ESI+: 528
328	Ex17	ESI+: 454
329	Ex17	ESI+: 482
330	Ex17	ESI+: 473
331	Ex17	ESI+: 431
332	Ex17	ESI+: 501
333	Ex17	ESI+: 473
334	Ex17	ESI+: 431
335	Ex55	ESI+: 398
336	Ex55	ESI+: 412
337	Ex17	ESI+: 494
338	Ex17	ESI+: 452
339	Ex17	ESI+: 470
340	Ex17	ESI+: 428
341	Ex17	ESI+: 566
342	Ex17	ESI+: 524
343	Ex17	ESI+: 485
344	Ex17	ESI+: 455
345	Ex17	ESI+: 413
346	Ex17	ESI+: 483
347	Ex17	ESI+: 505
348	Ex17	ESI+: 581

Ex	Syn	Data
349	Ex17	ESI+: 484
350	Ex17	ESI+: 512
351	Ex17	ESI+: 481
352	Ex17	ESI+: 495
353	Ex17	ESI+: 511
354	Ex17	ESI+: 525
355	Ex17	ESI+: 535
356	Ex17	ESI+: 428
357	Ex17	ESI+: 442
358	Ex383	ESI+: 569
359	Ex383	ESI+: 554
360	Ex17	ESI+: 397
361	Ex17	ESI+: 511
362	Ex17	ESI+: 551
363	Ex17	ESI+: 551
364	Ex17	ESI+: 537
365	Ex17	ESI+: 595
366	Ex17	ESI+: 535
367	Ex17	ESI+: 443
368	Ex17	ESI+: 513
369	Ex17	ESI+: 536
370	Ex17	ESI+: 494
371	Ex17	ESI+: 496
372	Ex17	ESI+: 440

10

20

30

40

【表 2 3 5】

Ex	Syn	Data
373	Ex17	ESI+: 457 1H-NMR(DMSO-d6):1. 20(3H,t,J=7.6Hz),1.59-1. .76(6H,m),1.85-2.02(4H, m),2.18(3H,s),2.55-2.72(3H,m),2.80-2.90(2H,m), 3.38-3.48(2H,m),3.89-4. 00(2H,m),4.01-4.06(1H, m),6.93(1H,d,J=7.6Hz), 7.04(1H,dd,J=2.0,8.4Hz) ,7.20(1H,t,J=8.4Hz),7.27 -7.34(1H,m),7.54-7.61(1 H,m),7.88(1H,dd,J=2.0,1 3.6Hz),11.32(1H,s)
374	Ex17	ESI+: 415
375	Ex17	ESI+: 401
376	Ex17	ESI+: 430
377	Ex17	ESI+: 416
378	Ex884	ESI+: 469
379	Ex386	ESI+: 547
380	Ex17	ESI+: 453
381	Ex17	ESI+: 397
382	Ex17	ESI+: 411
383	Ex383	ESI+: 555
384	Ex383	ESI+: 540
385	Ex385	ESI+: 522
386	Ex386	FAB+: 662
387	Ex11	ESI+: 564
388	Ex11	ESI+: 626
389	Ex386	ESI+: 600
390	Ex11	ESI+: 589
391	Ex11	ESI+: 615
392	Ex17	ESI+: 514
393	Ex17	ESI+: 472
394	Ex17	ESI+: 488

Ex	Syn	Data
395	Ex17	ESI+: 446
396	Ex17	ESI+: 432
397	Ex884	ESI+: 427
398	Ex884	ESI+: 484
399	Ex17	ESI+: 442
400	Ex17	ESI+: 454
401	Ex17	ESI+: 497
402	Ex17	ESI+: 467
403	Ex17	ESI+: 409
404	Ex385	ESI+: 483
405	Ex17	ESI+: 497
406	Ex17	ESI+: 511
407	Ex17	ESI+: 522
408	Ex383	ESI+: 553
409	Ex383	ESI+: 581
410	Ex17	ESI+: 546
411	Ex17	ESI+: 504
412	Ex17	ESI+: 490
413	Ex17	ESI+: 555
414	Ex17	ESI+: 513 1H-NMR(DMSO-d6):1. 15(6H,d,J=6.8Hz),1.26(6 H,d,J=6.8Hz),1.46-1.61(2H,m),1.76-1.89(2H,m), 2.14(3H,s),2.19-2.70(9H ,m),3.10-3.22(1H,m),3.2 4-3.40(4H,m),4.15-4.30(1H,m),6.82(1H,d,J=7.6H z),6.91-7.00(1H,m),7.07 (1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.2 2-7.29(1H,m),7.45-7.54(1H,m),7.79(1H,dd,J=2.4, 15.6Hz),11.15(1H,s)
415	Ex55	ESI+: 483
416	Ex55	ESI+: 441

10

20

30

40

【表 2 3 6】

Ex	Syn	Data
417	Ex55	ESI+: 427
418	Ex17	ESI+: 541
419	Ex17	ESI+: 499
420	Ex17	ESI+: 457
421	Ex17	ESI+: 502
422	Ex17	ESI+: 460
423	Ex423	ESI+: 544
424	Ex17	ESI+: 446
425	Ex423	ESI+: 502
426	Ex17	ESI+: 498
427	Ex423	ESI+: 488
428	Ex884	ESI+: 442
429	Ex573	ESI+: 456
430	Ex573	ESI+: 442
431	Ex383	ESI+: 567
432	Ex383	ESI+: 595
433	Ex41	ESI+: 567
434	Ex17	ESI+: 480
435	Ex17	ESI+: 527
436	Ex17	ESI+: 500
437	Ex17	ESI+: 510

Ex	Syn	Data
438	Ex383	ESI+: 511 1H-NMR(DMSO-d ₆):1.09(3H,t,J=3.5Hz),1.24(6H,d,J=6.6Hz),1.48-1.60(2H,m),1.83(2H,d,J=10.9Hz),2.14(3H,s),2.21(3H,s),2.20-2.62(11H,m),3.04(2H,d,J=11.8Hz),3.95(2H,q,J=7.0Hz),4.20-4.30(1H,m),6.94(1H,d,J=8.7Hz),7.04(1H,d,J=4.7Hz),7.17(1H,d,J=7.5Hz),7.23(1H,dd,J=8.6,2.5Hz),7.47(1H,d,J=2.4Hz),9.23(1H,d,J=4.6Hz),12.68(1H,s)
439	Ex383	ESI+: 539
440	Ex17	ESI+: 485
441	Ex17	ESI+: 512
442	Ex17	ESI+: 495
443	Ex17	ESI+: 499
444	Ex17	ESI+: 471
445	Ex17	ESI+: 485
446	Ex17	ESI+: 458
447	Ex17	ESI+: 444
448	Ex17	ESI+: 456
449	Ex55	ESI+: 471
450	Ex450	ESI+: 513
451	Ex55	ESI+: 429
452	Ex17	ESI+: 498
453	Ex423	ESI+: 498
454	Ex884	ESI+: 428
455	Ex17	ESI+: 456
456	Ex17	ESI+: 442
457	Ex884	ESI+: 527
458	Ex884	ESI+: 471

10

20

30

40

【表 2 3 7】

Ex	Syn	Data
459	Ex383	ESI+: 525
460	Ex17	ESI+: 524
461	Ex17	ESI+: 428
462	Ex17	ESI+: 511
463	Ex17	ESI+: 555
464	Ex17	ESI+: 541
465	Ex17	ESI+: 443
466	Ex17	ESI+: 414
467	Ex17	ESI+: 482
468	Ex41	ESI+: 547
469	Ex41	ESI+: 531
470	Ex17	ESI+: 529
471	Ex17	ESI+: 571
472	Ex17	ESI+: 457
473	Ex17	ESI+: 510
474	Ex17	ESI+: 496
475	Ex17	ESI+: 559
476	Ex17	ESI+: 454
477	Ex17	ESI+: 412
478	Ex17	ESI+: 442
479	Ex17	ESI+: 510
480	Ex17	ESI+: 540
481	Ex17	ESI+: 555
482	Ex17	ESI+: 515
483	Ex17	ESI+: 526
484	Ex17	ESI+: 415
485	Ex17	ESI+: 411
486	Ex17	ESI+: 453
487	Ex17	ESI+: 441
488	Ex17	ESI+: 494
489	Ex17	ESI+: 536
490	Ex17	ESI+: 472
491	Ex17	ESI+: 502
492	Ex17	ESI+: 488

Ex	Syn	Data
493	Ex17	ESI+: 514
494	Ex17	ESI+: 442
495	Ex17	ESI+: 472
496	Ex17	ESI+: 458
497	Ex17	ESI+: 488
498	Ex17	ESI+: 500
499	Ex17	ESI+: 495
500	Ex17	ESI+: 509
501	Ex17	ESI+: 521
502	Ex17	ESI+: 511
503	Ex17	ESI+: 525
504	Ex17	ESI+: 509
505	Ex17	ESI+: 536
506	Ex17	ESI+: 494
507	Ex17	ESI+: 441
508	Ex17	ESI+: 427
509	Ex17	ESI+: 413
510	Ex41	ESI+: 517
511	Ex17	ESI+: 427
512	Ex17	ESI+: 509
513	Ex17	ESI+: 525
514	Ex17	ESI+: 425
515	Ex17	ESI+: 508
516	Ex17	ESI+: 525
517	Ex17	ESI+: 539
518	Ex17	ESI+: 467
519	Ex17	ESI+: 455
520	Ex17	ESI+: 441
521	Ex17	ESI+: 524
522	Ex17	ESI+: 550
523	Ex17	ESI+: 538
524	Ex17	ESI+: 513
525	Ex17	ESI+: 529
526	Ex17	ESI+: 543

10

20

30

40

【表 2 3 8】

Ex	Syn	Data
527	Ex17	ESI+: 474
528	Ex17	ESI+: 591
529	Ex17	ESI+: 549
530	Ex17	ESI+: 565
531	Ex17	ESI+: 579
532	Ex17	ESI+: 605
533	Ex17	ESI+: 563
534	Ex17	ESI+: 579
535	Ex17	ESI+: 593
536	Ex17	ESI+: 484
537	Ex17	ESI+: 499
538	Ex17	ESI+: 529
539	Ex17	ESI+: 442
540	Ex17	ESI+: 515
541	Ex17	ESI+: 499
542	Ex17	ESI+: 495
543	Ex17	ESI+: 525
544	Ex17	ESI+: 511
545	Ex545	ESI+: 429
546	Ex41	ESI+: 501
547	Ex17	ESI+: 540
548	Ex17	ESI+: 498
549	Ex17	ESI+: 498
550	Ex17	ESI+: 514
551	Ex17	ESI+: 427
552	Ex17	ESI+: 441
553	Ex17	ESI+: 510
554	Ex17	ESI+: 524
555	Ex17	ESI+: 499
556	Ex17	ESI+: 495
557	Ex17	ESI+: 513
558	Ex17	ESI+: 543
559	Ex17	ESI+: 529
560	Ex17	ESI+: 513

Ex	Syn	Data
561	Ex17	ESI+: 483
562	Ex17	ESI+: 457
563	Ex17	ESI+: 431
564	Ex17	ESI+: 445
565	Ex17	ESI+: 415
566	Ex17	ESI+: 533
567	Ex17	ESI+: 528
568	Ex17	ESI+: 486
569	Ex17	ESI+: 549
570	Ex17	ESI+: 563
571	Ex17	ESI+: 485
572	Ex17	ESI+: 443
573	Ex573	ESI+: 403
574	Ex41	ESI+: 515
575	Ex41	ESI+: 529
576	Ex41	ESI+: 531
577	Ex383	ESI+: 442
578	Ex383	ESI+: 482
579	Ex17	ESI+: 508
580	Ex41	ESI+: 505
581	Ex41	ESI+: 492
582	Ex17	ESI+: 522
583	Ex41	ESI+: 480
584	Ex17	ESI+: 480
585	Ex17	ESI+: 459
586	Ex17	ESI+: 473
587	Ex17	ESI+: 443
588	Ex17	ESI+: 471
589	Ex17	ESI+: 429
590	Ex17	ESI+: 429
591	Ex17	ESI+: 445
592	Ex17	ESI+: 459
593	Ex17	ESI+: 507
594	Ex17	ESI+: 465

10

20

30

40

【表 2 3 9】

Ex	Syn	Data
595	Ex17	ESI+: 481
596	Ex17	ESI+: 431
597	Ex17	ESI+: 432
598	Ex17	ESI+: 583
599	Ex383	ESI+: 496
600	Ex383	ESI+: 498
601	Ex573	ESI+: 447 1H-NMR(DMSO-d ₆):1.38(6H,s),1.58-1.69(4H,m),1.88-2.05(2H,m),2.19(3H,s),2.28(3H,s),2.59(1H,m),2.80-2.92(2H,m),3.44-3.52(2H,m),5.27(1H,m),6.19(1H,s),7.08-7.22(2H,m),7.38(1H,m),7.52(1H,m),7.60(1H,m),11.23(1H,s)
602	Ex41	ESI+: 506
603	Ex383	ESI+: 486
604	Ex612	ESI+: 413
605	Ex383	ESI+: 515
606	Ex612	ESI+: 428 1H-NMR(DMSO-d ₆):1.09(3H,t,J=7.0Hz),1.25(6H,d,J=6.6Hz),2.22(3H,s),2.23(3H,s),2.40-2.50(4H,m),2.76-2.84(4H,m),3.96(2H,q,J=6.9Hz),4.20-4.31(1H,m),6.96(1H,d,J=8.6Hz),7.04(1H,d,J=4.7Hz),7.18(1H,d,J=7.5Hz),7.25(1H,d,J=8.6,2.5Hz),7.48(1H,d,J=2.5Hz),9.23(1H,d,J=4.7Hz),12.69(1H,s)

Ex	Syn	Data
607	Ex742	ESI+: 408, 410
608	Ex573	ESI+: 459
609	Ex573	ESI+: 417
610	Ex612	ESI+: 431 1H-NMR(DMSO-d ₆):1.10(3H,t,J=7.0Hz),1.26(6H,d,J=6.6Hz),1.62-1.83(4H,m),2.08-2.25(2H,m),2.30(3H,s),2.65-2.83(1H,m),2.89-3.05(2H,m),3.97(2H,q,J=7.0Hz),4.14-4.35(1H,m),6.54(1H,s),7.03-7.38(4H,m),7.63-7.76(1H,m),9.15-9.30(1H,m),12.99(1H,s)
611	Ex383	ESI+: 500
612	Ex612	ESI+: 432
613	Ex41	ESI+: 521
614	Ex17	ESI+: 543
615	Ex17	ESI+: 529
616	Ex17	ESI+: 459
617	Ex17	ESI+: 445
618	Ex17	ESI+: 429
619	Ex573	ESI+: 463
620	Ex573	ESI+: 421
621	Ex573	ESI+: 491
622	Ex573	ESI+: 449
623	Ex17	ESI+: 510
624	Ex41	ESI+: 528
625	Ex41	ESI+: 540
626	Ex41	ESI+: 498
627	Ex573	ESI+: 451
628	Ex573	ESI+: 421
629	Ex573	ESI+: 479
630	Ex573	ESI+: 449

10

20

30

40

【表 2 4 0】

Ex	Syn	Data
631	Ex573	ESI+: 437
632	Ex573	ESI+: 465
633	Ex804	ESI+: 413
634	Ex612	ESI+: 427
635	Ex17	ESI+: 440
636	Ex17	ESI+: 554
637	Ex17	ESI+: 512
638	Ex17	ESI+: 543
639	Ex17	ESI+: 571
640	Ex41	ESI+: 547
641	Ex41	ESI+: 534
642	Ex41	ESI+: 508
643	Ex17	ESI+: 557
644	Ex41	ESI+: 535
645	Ex573	ESI+: 542
646	Ex884	ESI+: 554
647	Ex647	ESI+: 489
648	Ex647	ESI+: 453
649	Ex651	ESI+: 538
650	Ex651	ESI+: 507
651	Ex651	ESI+: 521
652	Ex651	ESI+: 537
653	Ex651	ESI+: 536
654	Ex651	ESI+: 550
655	Ex651	ESI+: 564
656	Ex651	ESI+: 571
657	Ex651	ESI+: 549
658	Ex651	ESI+: 551
659	Ex651	ESI+: 551
660	Ex651	ESI+: 565
661	Ex651	ESI+: 565
662	Ex651	ESI+: 565
663	Ex651	ESI+: 564
664	Ex651	ESI+: 564

Ex	Syn	Data
665	Ex651	ESI+: 578
666	Ex651	ESI+: 578
667	Ex651	ESI+: 578
668	Ex651	ESI+: 550
669	Ex651	ESI+: 550
670	Ex651	ESI+: 553
671	Ex651	ESI+: 537
672	Ex651	ESI+: 537
673	Ex651	ESI+: 585
674	Ex651	ESI+: 551
675	Ex651	ESI+: 551
676	Ex651	ESI+: 566
677	Ex651	ESI+: 573
678	Ex651	ESI+: 467
679	Ex651	ESI+: 511
680	Ex651	ESI+: 511
681	Ex651	ESI+: 525
682	Ex651	ESI+: 525
683	Ex651	ESI+: 507
684	Ex651	ESI+: 523
685	Ex651	ESI+: 519
686	Ex651	ESI+: 567
687	Ex651	ESI+: 592
688	Ex651	ESI+: 578
689	Ex651	ESI+: 535
690	Ex651	ESI+: 578
691	Ex651	ESI+: 535
692	Ex651	ESI+: 571
693	Ex651	ESI+: 578
694	Ex651	ESI+: 592
695	Ex651	ESI+: 549
696	Ex651	ESI+: 563
697	Ex651	ESI+: 563
698	Ex651	ESI+: 533

10

20

30

40

【表 2 4 1】

Ex	Syn	Data
699	Ex651	ESI+: 576
700	Ex651	ESI+: 549
701	Ex651	ESI+: 576
702	Ex651	ESI+: 535
703	Ex651	ESI+: 551
704	Ex651	ESI+: 549
705	Ex651	ESI+: 551
706	Ex651	ESI+: 564
707	Ex17	ESI+: 434, 436
708	Ex884	ESI+: 471
709	Ex573	ESI+: 511
710	Ex738	ESI+: 369, 371
711	Ex17	APCI/ESI+: 469
712	Ex712	APCI/ESI+: 547
713	Ex713	ESI+: 503
714	Ex714	FAB+: 459
715	Ex17	ESI+: 616
716	Ex17	APCI/ESI+: 455
717	Ex17	ESI+: 562
718	Ex713	APCI/ESI+: 489
719	Ex17	APCI/ESI+: 485
720	Ex17	APCI/ESI+: 469
721	Ex721	APCI/ESI+: 509
722	Ex713	APCI/ESI+: 519
723	Ex713	APCI/ESI+: 503
724	Ex714	APCI/ESI+: 459
725	Ex714	ESI+: 475
726	Ex738	ESI+: 472
727	Ex17	APCI/ESI+: 493
728	Ex17	ESI+: 549
729	Ex17	ESI+: 513
730	Ex714	FAB+: 468
731	Ex41	ESI+: 639
732	Ex738	ESI+: 432

Ex	Syn	Data
733	Ex742	ESI+: 460
734	Ex105	ESI+: 457
735	Ex768	ESI+: 413
736	Ex17	ESI+: 396
737	Ex17	ESI+: 410
738	Ex738	FAB-: 446
739	Ex17	ESI+: 612
740	Ex105	ESI+: 485
741	Ex105	ESI+: 513
742	Ex742	ESI+: 513
743	Ex742	ESI+: 541
744	Ex768	ESI+: 469
745	Ex768	ESI+: 497
746	Ex17	ESI+: 473
747	Ex17	ESI+: 457
748	Ex713	ESI+: 507
749	Ex713	ESI+: 491
750	Ex714	APCI/ESI+: 463
751	Ex714	APCI/ESI+: 447
752	Ex105	ESI+: 443
753	Ex742	ESI+: 471
754	Ex105	ESI+: 471
755	Ex768	ESI+: 427
756	Ex742	ESI+: 499
757	Ex17	ESI+: 443
758	Ex713	APCI/ESI+: 477
759	Ex742	ESI+: 485
760	Ex768	ESI+: 455
761	Ex768	ESI+: 441
762	Ex714	APCI/ESI+: 433
763	Ex17	ESI+: 455
764	Ex105	ESI+: 501
765	Ex742	ESI+: 529
766	Ex714	ESI+: 485

10

20

30

40

【表 2 4 2】

Ex	Syn	Data
767	Ex742	ESI+: 515
768	Ex768	ESI+: 471
769	Ex17	ESI+: 597
770	Ex17	ESI+: 427
771	Ex713	ESI+: 461, 463
772	Ex713	ESI+: 489
773	Ex738	ESI+: 460
774	Ex714	APCI/ESI+: 417
775	Ex884	ESI+: 389
776	Ex17	ESI+: 499
777	Ex105	ESI+: 471
778	Ex738	ESI+: 478
779	Ex738	ESI+: 479
780	Ex105	ESI+: 489
781	Ex105	ESI+: 490
782	Ex742	ESI+: 499
783	Ex742	ESI+: 517
784	Ex742	ESI+: 518
785	Ex804	ESI+: 399
786	Ex804	ESI+: 417
787	Ex804	ESI+: 418
788	Ex17	ESI+: 469
789	Ex713	ESI+: 503
790	Ex17	ESI+: 511
791	Ex713	ESI+: 533
792	Ex884	ESI+: 403
793	Ex713	ESI+: 545
794	Ex884	ESI+: 433
795	Ex884	ESI+: 445
796	Ex738	ESI+: 436
797	Ex105	ESI+: 447
798	Ex742	ESI+: 475
799	Ex738	ESI+: 475
800	Ex105	ESI+: 380, 382

Ex	Syn	Data
801	Ex105	ESI+: 486
802	Ex768	ESI+: 431
803	Ex742	ESI+: 514
804	Ex804	ESI+: 414
805	Ex768	ESI+: 416
806	Ex742	ESI+: 513
807	Ex105	ESI+: 485
808	Ex738	ESI+: 474
809	Ex17	ESI+: 538
810	Ex884	ESI+: 456
811	Ex17	ESI+: 556
812	Ex884	ESI+: 414
813	Ex17	ESI+: 514
814	Ex884	ESI+: 426
815	Ex17	ESI-: 524
816	Ex17	ESI+: 626
817	Ex17	ESI+: 584
818	Ex17	ESI+: 608
819	Ex17	ESI+: 565
820	Ex17	ESI+: 638
821	Ex17	ESI+: 595
822	Ex17	ESI+: 569
823	Ex17	ESI+: 527
824	Ex17	ESI+: 584
825	Ex17	ESI+: 573
826	Ex17	ESI+: 481
827	Ex17	ESI+: 439
828	Ex17	ESI+: 425
829	Ex17	ESI+: 542
830	Ex17	ESI+: 469
831	Ex17	ESI+: 555
832	Ex17	ESI+: 427
833	Ex17	ESI+: 528
834	Ex17	ESI+: 627

10

20

30

40

【表 2 4 3】

Ex	Syn	Data
835	Ex17	ESI+: 571
836	Ex714	ESI-: 419
837	Ex713	ESI+: 465
838	Ex17	ESI+: 431
839	Ex714	ESI+: 396
840	Ex17	ESI+: 440
841	Ex573	ESI+: 406
842	Ex714	ESI-: 435
843	Ex713	ESI+: 481
844	Ex17	ESI+: 447
845	Ex884	ESI+: 449
846	Ex713	ESI-: 549
847	Ex17	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.49(s,9H),1.54-1.69(m,4H),1.79-1.82(m,2H),2.08-2.12(m,2H),2.76-2.84(m,2H),2.92-2.98(m,1H),3.20-3.23(m,1H),3.55-3.61(m,2H),4.04-4.10(m,3H),4.24(m,1H),4.82-4.84(m,1H),5.22(m,1H),7.07-7.09(m,2H),7.21(s,1H),7.40(m,1H),7.85-7.88(m,1H),11.10(br-s,1H).
848	Ex884	ESI+: 407
849	Ex713	ESI-: 505
850	Ex17	ESI-: 471
851	Ex714	ESI+: 444
852	Ex17	ESI-: 486

Ex	Syn	Data
853	Ex714	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.31(t, J=7.2Hz,3H),1.57-1.65(m,2H),1.96(m,2H),2.14(m,2H),2.22(m,2H),2.51-2.56(m,6H),3.30(m,1H),3.62(dd, J=10.0,11.6Hz,2H),4.07(m,2H),4.21(m,1H),4.68(d, J=7.6Hz,1H),5.20(br-s,1H),7.04(dd, J=2.0,8.4Hz,1H),7.09(t, J=8.4Hz,1H),7.52(br-s,1H),7.94(dd, J=2.0,13.6Hz,1H),10.99(s,1H).
854	Ex17	ESI+: 500
855	Ex714	ESI+: 414
856	Ex17	ESI+: 458
857	Ex884	ESI+: 437
858	Ex713	ESI-: 535
859	Ex17	ESI+: 503
860	Ex884	ESI+: 407
861	Ex713	ESI-: 504
862	Ex17	ESI+: 473
863	Ex884	ESI+: 424
864	Ex713	ESI+: 523

10

20

30

【表 2 4 4】

Ex	Syn	Data
865	Ex17	¹ H-NMR(CDCl ₃):1.34(d,J=6.6Hz,3H),1.48(s,9H),1.58-1.68(m,3H),1.79-1.82(m,2H),2.74-2.84(m,2H),2.91-2.97(m,1H),3.17-3.19(m,1H),3.70-3.74(m,1H),3.80-3.84(m,1H),4.21-4.22(m,2H),5.06-5.08(m,1H),5.20(m,1H),7.06-7.17(m,2H),7.23(s,1H),7.40(m,1H),7.69-7.73(m,1H),11.07(br-s,1H).
866	Ex714	EI: 462
867	Ex713	EI: 506
868	Ex17	ESI+: 473
869	Ex714	ESI-: 449
870	Ex713	ESI+: 495
871	Ex17	ESI+: 461
872	Ex41	ESI+: 654
873	Ex714	ESI+: 415
874	Ex17	ESI+: 459
875	Ex17	ESI+: 571
876	Ex385	ESI+: 497
877	Ex17	ESI+: 587
878	Ex17	APCI/ESI+: 626
879	Ex742	ESI+: 487
880	Ex768	ESI+: 443
881	Ex383	ESI+: 527
882	Ex105	ESI+: 527
883	Ex742	ESI+: 555
884	Ex884	ESI+: 455
885	Ex573	ESI+: 469
886	Ex738	ESI+: 490
887	Ex105	ESI+: 543
888	Ex742	ESI+: 571

Ex	Syn	Data
889	Ex884	ESI+: 471
890	Ex573	ESI+: 485
891	Ex105	ESI+: 501
892	Ex742	ESI+: 529
893	Ex884	ESI+: 429
894	Ex573	ESI+: 443

10

20

30

40

【0 2 0 9】

以下、表 2 4 5～表 2 6 8 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより合成されたか、合成することができる。

50

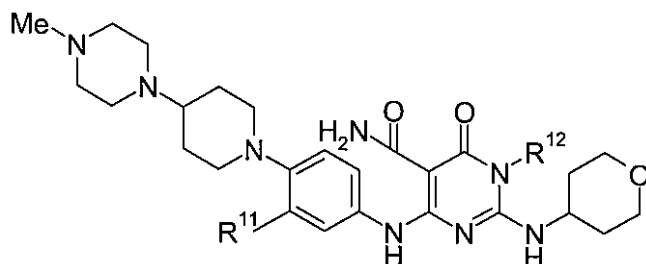
なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No：化合物番号、

-R¹¹及び-R¹²：一般式中の置換基、nBu：ノルマルブチル、2Py：2-ピリジル、3Py：3-ピリジル、4Py：4-ピリジル。

【 0 2 1 0 】

【 表 2 4 5 】



10

No	-R ¹¹	-R ¹²
A1	-H	-Me
A2	-Me	-Me
A3	-Et	-Me
A4	-nPr	-Me
A5	-iPr	-Me
A6	-cPr	-Me
A7	-cBu	-Me
A8	-cPen	-Me
A9	-cHex	-Me
A10		-Me
A11	-CF ₃	-Me
A12	-CN	-Me
A13	-Ph	-Me
A14	-OMe	-Me
A15	-OEt	-Me
A16	-OnPr	-Me
A17	-OiPr	-Me
A18	-OcPr	-Me
A19	-OCH ₂ cPr	-Me
A20	-OCHCF ₂	-Me
A21	-OCF ₃	-Me
A22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
A23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
A24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
A25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
A26	-F	-Me
A27	-Cl	-Me
A28	-Br	-Me
A29	-I	-Me
A30a	-2Py	-Me
A30b	-3Py	-Me
A30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
A31	-H	-Et
A32	-Me	-Et
A33	-Et	-Et
A34	-nPr	-Et
A35	-iPr	-Et
A36	-cPr	-Et
A37	-cBu	-Et
A38	-cPen	-Et
A39	-cHex	-Et
A40		-Et
A41	-CF ₃	-Et
A42	-CN	-Et
A43	-Ph	-Et
A44	-OMe	-Et
A45	-OEt	-Et
A46	-OnPr	-Et
A47	-OiPr	-Et
A48	-OcPr	-Et
A49	-OCH ₂ cPr	-Et
A50	-OCHCF ₂	-Et
A51	-OCF ₃	-Et
A52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
A53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
A54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
A55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
A56	-F	-Et
A57	-Cl	-Et
A58	-Br	-Et
A59	-I	-Et
A60a	-2Py	-Et
A60b	-3Py	-Et
A60c	-4Py	-Et

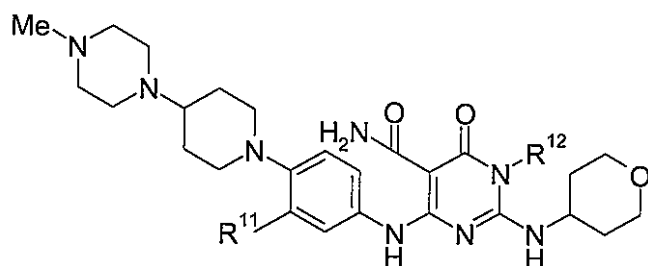
No	-R ¹¹	-R ¹²
A61	-H	-nPr
A62	-Me	-nPr
A63	-Et	-nPr
A64	-nPr	-nPr
A65	-iPr	-nPr
A66	-cPr	-nPr
A67	-cBu	-nPr
A68	-cPen	-nPr
A69	-cHex	-nPr
A70		-nPr
A71	-CF ₃	-nPr
A72	-CN	-nPr
A73	-Ph	-nPr
A74	-OMe	-nPr
A75	-OEt	-nPr
A76	-OnPr	-nPr
A77	-OiPr	-nPr
A78	-OcPr	-nPr
A79	-OCH ₂ cPr	-nPr
A80	-OCHCF ₂	-nPr
A81	-OCF ₃	-nPr
A82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
A83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
A84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
A85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
A86	-F	-nPr
A87	-Cl	-nPr
A88	-Br	-nPr
A89	-I	-nPr
A90a	-2Py	-nPr
A90b	-3Py	-nPr
A90c	-4Py	-nPr

20

30

40

【表 2 4 6】



No	-R ¹¹	-R ¹²
B1	-H	-nBr
B2	-Me	-nBr
B3	-Et	-nBr
B4	-nPr	-nBr
B5	-iPr	-nBr
B6	-cPr	-nBr
B7	-cBu	-nBr
B8	-cPen	-nBr
B9	-cHex	-nBr
B10		-nBr
B11	-CF ₃	-nBr
B12	-CN	-nBr
B13	-Ph	-nBr
B14	-OMe	-nBr
B15	-OEt	-nBr
B16	-OnPr	-nBr
B17	-OiPr	-nBr
B18	-OcPr	-nBr
B19	-OCH ₂ cPr	-nBr
B20	-OCHCF ₂	-nBr
B21	-OCF ₃	-nBr
B22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
B23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
B24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
B25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
B26	-F	-nBr
B27	-Cl	-nBr
B28	-Br	-nBr
B29	-I	-nBr
B30a	-2Py	-nBr
B30b	-3Py	-nBr
B30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
B31	-H	-iPr
B32	-Me	-iPr
B33	-Et	-iPr
B34	-nPr	-iPr
B35	-iPr	-iPr
B36	-cPr	-iPr
B37	-cBu	-iPr
B38	-cPen	-iPr
B39	-cHex	-iPr
B40		-iPr
B41	-CF ₃	-iPr
B42	-CN	-iPr
B43	-Ph	-iPr
B44	-OMe	-iPr
B45	-OEt	-iPr
B46	-OnPr	-iPr
B47	-OiPr	-iPr
B48	-OcPr	-iPr
B49	-OCH ₂ cPr	-iPr
B50	-OCHCF ₂	-iPr
B51	-OCF ₃	-iPr
B52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
B53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
B54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
B55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
B56	-F	-iPr
B57	-Cl	-iPr
B58	-Br	-iPr
B59	-I	-iPr
B60a	-2Py	-iPr
B60b	-3Py	-iPr
B60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
B61	-H	-cPr
B62	-Me	-cPr
B63	-Et	-cPr
B64	-nPr	-cPr
B65	-iPr	-cPr
B66	-cPr	-cPr
B67	-cBu	-cPr
B68	-cPen	-cPr
B69	-cHex	-cPr
B70		-cPr
B71	-CF ₃	-cPr
B72	-CN	-cPr
B73	-Ph	-cPr
B74	-OMe	-cPr
B75	-OEt	-cPr
B76	-OnPr	-cPr
B77	-OiPr	-cPr
B78	-OcPr	-cPr
B79	-OCH ₂ cPr	-cPr
B80	-OCHCF ₂	-cPr
B81	-OCF ₃	-cPr
B82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
B83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
B84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
B85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
B86	-F	-cPr
B87	-Cl	-cPr
B88	-Br	-cPr
B89	-I	-cPr
B90a	-2Py	-cPr
B90b	-3Py	-cPr
B90c	-4Py	-cPr

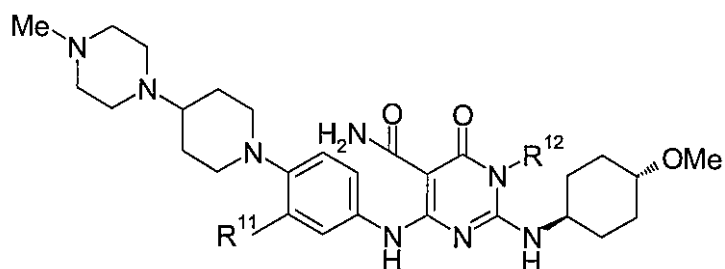
10

20

30

40

【表 2 4 7】



No	-R ¹¹	-R ¹²
C1	-H	-Me
C2	-Me	-Me
C3	-Et	-Me
C4	-nPr	-Me
C5	-iPr	-Me
C6	-cPr	-Me
C7	-cBu	-Me
C8	-cPen	-Me
C9	-cHex	-Me
C10		-Me
C11	-CF ₃	-Me
C12	-CN	-Me
C13	-Ph	-Me
C14	-OMe	-Me
C15	-OEt	-Me
C16	-OnPr	-Me
C17	-OiPr	-Me
C18	-OcPr	-Me
C19	-OCH ₂ cPr	-Me
C20	-OCHCF ₂	-Me
C21	-OCF ₃	-Me
C22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
C23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
C24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
C25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
C26	-F	-Me
C27	-Cl	-Me
C28	-Br	-Me
C29	-I	-Me
C30a	-2Py	-Me
C30b	-3Py	-Me
C30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
C31	-H	-Et
C32	-Me	-Et
C33	-Et	-Et
C34	-nPr	-Et
C35	-iPr	-Et
C36	-cPr	-Et
C37	-cBu	-Et
C38	-cPen	-Et
C39	-cHex	-Et
C40		-Et
C41	-CF ₃	-Et
C42	-CN	-Et
C43	-Ph	-Et
C44	-OMe	-Et
C45	-OEt	-Et
C46	-OnPr	-Et
C47	-OiPr	-Et
C48	-OcPr	-Et
C49	-OCH ₂ cPr	-Et
C50	-OCHCF ₂	-Et
C51	-OCF ₃	-Et
C52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
C53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
C54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
C55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
C56	-F	-Et
C57	-Cl	-Et
C58	-Br	-Et
C59	-I	-Et
C60a	-2Py	-Et
C60b	-3Py	-Et
C60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
C61	-H	-nPr
C62	-Me	-nPr
C63	-Et	-nPr
C64	-nPr	-nPr
C65	-iPr	-nPr
C66	-cPr	-nPr
C67	-cBu	-nPr
C68	-cPen	-nPr
C69	-cHex	-nPr
C70		-nPr
C71	-CF ₃	-nPr
C72	-CN	-nPr
C73	-Ph	-nPr
C74	-OMe	-nPr
C75	-OEt	-nPr
C76	-OnPr	-nPr
C77	-OiPr	-nPr
C78	-OcPr	-nPr
C79	-OCH ₂ cPr	-nPr
C80	-OCHCF ₂	-nPr
C81	-OCF ₃	-nPr
C82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
C83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
C84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
C85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
C86	-F	-nPr
C87	-Cl	-nPr
C88	-Br	-nPr
C89	-I	-nPr
C90a	-2Py	-nPr
C90b	-3Py	-nPr
C90c	-4Py	-nPr

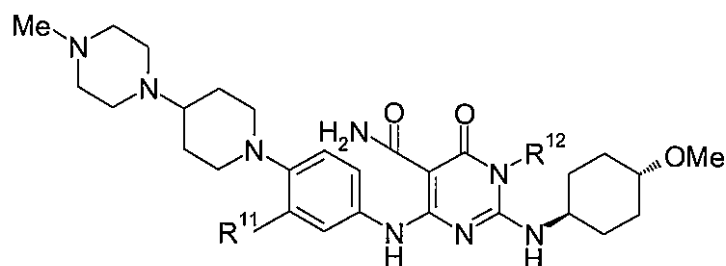
10

20

30

40

【表 2 4 8】



No	-R ¹¹	-R ¹²
D1	-H	-nBr
D2	-Me	-nBr
D3	-Et	-nBr
D4	-nPr	-nBr
D5	-iPr	-nBr
D6	-cPr	-nBr
D7	-cBu	-nBr
D8	-cPen	-nBr
D9	-cHex	-nBr
D10		-nBr
D11	-CF ₃	-nBr
D12	-CN	-nBr
D13	-Ph	-nBr
D14	-OMe	-nBr
D15	-OEt	-nBr
D16	-OnPr	-nBr
D17	-OiPr	-nBr
D18	-OcPr	-nBr
D19	-OCH ₂ cPr	-nBr
D20	-OCHCF ₂	-nBr
D21	-OCF ₃	-nBr
D22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
D23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
D24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
D25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
D26	-F	-nBr
D27	-Cl	-nBr
D28	-Br	-nBr
D29	-I	-nBr
D30a	-2Py	-nBr
D30b	-3Py	-nBr
D30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
D31	-H	-iPr
D32	-Me	-iPr
D33	-Et	-iPr
D34	-nPr	-iPr
D35	-iPr	-iPr
D36	-cPr	-iPr
D37	-cBu	-iPr
D38	-cPen	-iPr
D39	-cHex	-iPr
D40		-iPr
D41	-CF ₃	-iPr
D42	-CN	-iPr
D43	-Ph	-iPr
D44	-OMe	-iPr
D45	-OEt	-iPr
D46	-OnPr	-iPr
D47	-OiPr	-iPr
D48	-OcPr	-iPr
D49	-OCH ₂ cPr	-iPr
D50	-OCHCF ₂	-iPr
D51	-OCF ₃	-iPr
D52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
D53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
D54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
D55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
D56	-F	-iPr
D57	-Cl	-iPr
D58	-Br	-iPr
D59	-I	-iPr
D60a	-2Py	-iPr
D60b	-3Py	-iPr
D60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
D61	-H	-cPr
D62	-Me	-cPr
D63	-Et	-cPr
D64	-nPr	-cPr
D65	-iPr	-cPr
D66	-cPr	-cPr
D67	-cBu	-cPr
D68	-cPen	-cPr
D69	-cHex	-cPr
D70		-cPr
D71	-CF ₃	-cPr
D72	-CN	-cPr
D73	-Ph	-cPr
D74	-OMe	-cPr
D75	-OEt	-cPr
D76	-OnPr	-cPr
D77	-OiPr	-cPr
D78	-OcPr	-cPr
D79	-OCH ₂ cPr	-cPr
D80	-OCHCF ₂	-cPr
D81	-OCF ₃	-cPr
D82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
D83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
D84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
D85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
D86	-F	-cPr
D87	-Cl	-cPr
D88	-Br	-cPr
D89	-I	-cPr
D90a	-2Py	-cPr
D90b	-3Py	-cPr
D90c	-4Py	-cPr

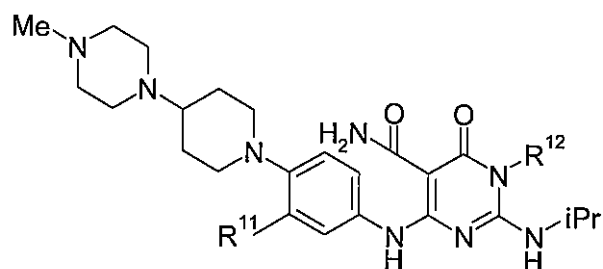
10

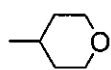
20

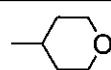
30

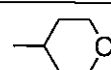
40

【表 2 4 9】



No	-R ¹¹	-R ¹²
E1	-H	-Me
E2	-Me	-Me
E3	-Et	-Me
E4	-nPr	-Me
E5	-iPr	-Me
E6	-cPr	-Me
E7	-cBu	-Me
E8	-cPen	-Me
E9	-cHex	-Me
E10		-Me
E11	-CF ₃	-Me
E12	-CN	-Me
E13	-Ph	-Me
E14	-OMe	-Me
E15	-OEt	-Me
E16	-OnPr	-Me
E17	-OiPr	-Me
E18	-OcPr	-Me
E19	-OCH ₂ cPr	-Me
E20	-OCHCF ₂	-Me
E21	-OCF ₃	-Me
E22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
E23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
E24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
E25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
E26	-F	-Me
E27	-Cl	-Me
E28	-Br	-Me
E29	-I	-Me
E30a	-2Py	-Me
E30b	-3Py	-Me
E30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
E31	-H	-Et
E32	-Me	-Et
E33	-Et	-Et
E34	-nPr	-Et
E35	-iPr	-Et
E36	-cPr	-Et
E37	-cBu	-Et
E38	-cPen	-Et
E39	-cHex	-Et
E40		-Et
E41	-CF ₃	-Et
E42	-CN	-Et
E43	-Ph	-Et
E44	-OMe	-Et
E45	-OEt	-Et
E46	-OnPr	-Et
E47	-OiPr	-Et
E48	-OcPr	-Et
E49	-OCH ₂ cPr	-Et
E50	-OCHCF ₂	-Et
E51	-OCF ₃	-Et
E52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
E53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
E54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
E55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
E56	-F	-Et
E57	-Cl	-Et
E58	-Br	-Et
E59	-I	-Et
E60a	-2Py	-Et
E60b	-3Py	-Et
E60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
E61	-H	-nPr
E62	-Me	-nPr
E63	-Et	-nPr
E64	-nPr	-nPr
E65	-iPr	-nPr
E66	-cPr	-nPr
E67	-cBu	-nPr
E68	-cPen	-nPr
E69	-cHex	-nPr
E70		-nPr
E71	-CF ₃	-nPr
E72	-CN	-nPr
E73	-Ph	-nPr
E74	-OMe	-nPr
E75	-OEt	-nPr
E76	-OnPr	-nPr
E77	-OiPr	-nPr
E78	-OcPr	-nPr
E79	-OCH ₂ cPr	-nPr
E80	-OCHCF ₂	-nPr
E81	-OCF ₃	-nPr
E82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
E83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
E84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
E85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
E86	-F	-nPr
E87	-Cl	-nPr
E88	-Br	-nPr
E89	-I	-nPr
E90a	-2Py	-nPr
E90b	-3Py	-nPr
E90c	-4Py	-nPr

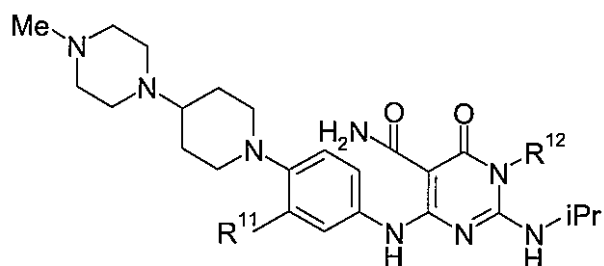
10

20

30

40

【表 250】



No	-R ¹¹	-R ¹²
F1	-H	-nBr
F2	-Me	-nBr
F3	-Et	-nBr
F4	-nPr	-nBr
F5	-iPr	-nBr
F6	-cPr	-nBr
F7	-cBu	-nBr
F8	-cPen	-nBr
F9	-cHex	-nBr
F10		-nBr
F11	-CF ₃	-nBr
F12	-CN	-nBr
F13	-Ph	-nBr
F14	-OMe	-nBr
F15	-OEt	-nBr
F16	-OnPr	-nBr
F17	-OiPr	-nBr
F18	-OcPr	-nBr
F19	-OCH ₂ cPr	-nBr
F20	-OCHCF ₂	-nBr
F21	-OCF ₃	-nBr
F22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
F23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
F24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
F25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
F26	-F	-nBr
F27	-Cl	-nBr
F28	-Br	-nBr
F29	-I	-nBr
F30a	-2Py	-nBr
F30b	-3Py	-nBr
F30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
F31	-H	-iPr
F32	-Me	-iPr
F33	-Et	-iPr
F34	-nPr	-iPr
F35	-iPr	-iPr
F36	-cPr	-iPr
F37	-cBu	-iPr
F38	-cPen	-iPr
F39	-cHex	-iPr
F40		-iPr
F41	-CF ₃	-iPr
F42	-CN	-iPr
F43	-Ph	-iPr
F44	-OMe	-iPr
F45	-OEt	-iPr
F46	-OnPr	-iPr
F47	-OiPr	-iPr
F48	-OcPr	-iPr
F49	-OCH ₂ cPr	-iPr
F50	-OCHCF ₂	-iPr
F51	-OCF ₃	-iPr
F52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
F53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
F54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
F55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
F56	-F	-iPr
F57	-Cl	-iPr
F58	-Br	-iPr
F59	-I	-iPr
F60a	-2Py	-iPr
F60b	-3Py	-iPr
F60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
F61	-H	-cPr
F62	-Me	-cPr
F63	-Et	-cPr
F64	-nPr	-cPr
F65	-iPr	-cPr
F66	-cPr	-cPr
F67	-cBu	-cPr
F68	-cPen	-cPr
F69	-cHex	-cPr
F70		-cPr
F71	-CF ₃	-cPr
F72	-CN	-cPr
F73	-Ph	-cPr
F74	-OMe	-cPr
F75	-OEt	-cPr
F76	-OnPr	-cPr
F77	-OiPr	-cPr
F78	-OcPr	-cPr
F79	-OCH ₂ cPr	-cPr
F80	-OCHCF ₂	-cPr
F81	-OCF ₃	-cPr
F82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
F83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
F84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
F85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
F86	-F	-cPr
F87	-Cl	-cPr
F88	-Br	-cPr
F89	-I	-cPr
F90a	-2Py	-cPr
F90b	-3Py	-cPr
F90c	-4Py	-cPr

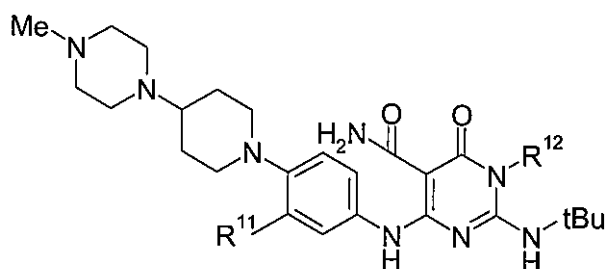
10

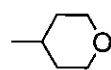
20

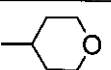
30

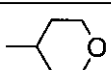
40

【表 2 5 1】



No	-R ¹¹	-R ¹²
G1	-H	-Me
G2	-Me	-Me
G3	-Et	-Me
G4	-nPr	-Me
G5	-iPr	-Me
G6	-cPr	-Me
G7	-cBu	-Me
G8	-cPen	-Me
G9	-cHex	-Me
G10		-Me
G11	-CF ₃	-Me
G12	-CN	-Me
G13	-Ph	-Me
G14	-OMe	-Me
G15	-OEt	-Me
G16	-OnPr	-Me
G17	-OiPr	-Me
G18	-OcPr	-Me
G19	-OCH ₂ cPr	-Me
G20	-OCHCF ₂	-Me
G21	-OCF ₃	-Me
G22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
G23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
G24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
G25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
G26	-F	-Me
G27	-Cl	-Me
G28	-Br	-Me
G29	-I	-Me
G30a	-2Py	-Me
G30b	-3Py	-Me
G30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
G31	-H	-Et
G32	-Me	-Et
G33	-Et	-Et
G34	-nPr	-Et
G35	-iPr	-Et
G36	-cPr	-Et
G37	-cBu	-Et
G38	-cPen	-Et
G39	-cHex	-Et
G40		-Et
G41	-CF ₃	-Et
G42	-CN	-Et
G43	-Ph	-Et
G44	-OMe	-Et
G45	-OEt	-Et
G46	-OnPr	-Et
G47	-OiPr	-Et
G48	-OcPr	-Et
G49	-OCH ₂ cPr	-Et
G50	-OCHCF ₂	-Et
G51	-OCF ₃	-Et
G52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
G53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
G54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
G55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
G56	-F	-Et
G57	-Cl	-Et
G58	-Br	-Et
G59	-I	-Et
G60a	-2Py	-Et
G60b	-3Py	-Et
G60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
G61	-H	-nPr
G62	-Me	-nPr
G63	-Et	-nPr
G64	-nPr	-nPr
G65	-iPr	-nPr
G66	-cPr	-nPr
G67	-cBu	-nPr
G68	-cPen	-nPr
G69	-cHex	-nPr
G70		-nPr
G71	-CF ₃	-nPr
G72	-CN	-nPr
G73	-Ph	-nPr
G74	-OMe	-nPr
G75	-OEt	-nPr
G76	-OnPr	-nPr
G77	-OiPr	-nPr
G78	-OcPr	-nPr
G79	-OCH ₂ cPr	-nPr
G80	-OCHCF ₂	-nPr
G81	-OCF ₃	-nPr
G82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
G83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
G84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
G85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
G86	-F	-nPr
G87	-Cl	-nPr
G88	-Br	-nPr
G89	-I	-nPr
G90a	-2Py	-nPr
G90b	-3Py	-nPr
G90c	-4Py	-nPr

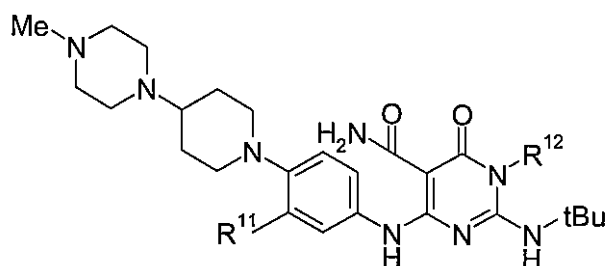
10

20

30

40

【表 2 5 2】



No	-R ¹¹	-R ¹²
H1	-H	-nBr
H2	-Me	-nBr
H3	-Et	-nBr
H4	-nPr	-nBr
H5	-iPr	-nBr
H6	-cPr	-nBr
H7	-cBu	-nBr
H8	-cPen	-nBr
H9	-cHex	-nBr
H10		-nBr
H11	-CF ₃	-nBr
H12	-CN	-nBr
H13	-Ph	-nBr
H14	-OMe	-nBr
H15	-OEt	-nBr
H16	-OnPr	-nBr
H17	-OiPr	-nBr
H18	-OcPr	-nBr
H19	-OCH ₂ cPr	-nBr
H20	-OCHCF ₂	-nBr
H21	-OCF ₃	-nBr
H22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
H23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
H24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
H25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
H26	-F	-nBr
H27	-Cl	-nBr
H28	-Br	-nBr
H29	-I	-nBr
H30a	-2Py	-nBr
H30b	-3Py	-nBr
H30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
H31	-H	-iPr
H32	-Me	-iPr
H33	-Et	-iPr
H34	-nPr	-iPr
H35	-iPr	-iPr
H36	-cPr	-iPr
H37	-cBu	-iPr
H38	-cPen	-iPr
H39	-cHex	-iPr
H40		-iPr
H41	-CF ₃	-iPr
H42	-CN	-iPr
H43	-Ph	-iPr
H44	-OMe	-iPr
H45	-OEt	-iPr
H46	-OnPr	-iPr
H47	-OiPr	-iPr
H48	-OcPr	-iPr
H49	-OCH ₂ cPr	-iPr
H50	-OCHCF ₂	-iPr
H51	-OCF ₃	-iPr
H52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
H53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
H54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
H55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
H56	-F	-iPr
H57	-Cl	-iPr
H58	-Br	-iPr
H59	-I	-iPr
H60a	-2Py	-iPr
H60b	-3Py	-iPr
H60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
H61	-H	-cPr
H62	-Me	-cPr
H63	-Et	-cPr
H64	-nPr	-cPr
H65	-iPr	-cPr
H66	-cPr	-cPr
H67	-cBu	-cPr
H68	-cPen	-cPr
H69	-cHex	-cPr
H70		-cPr
H71	-CF ₃	-cPr
H72	-CN	-cPr
H73	-Ph	-cPr
H74	-OMe	-cPr
H75	-OEt	-cPr
H76	-OnPr	-cPr
H77	-OiPr	-cPr
H78	-OcPr	-cPr
H79	-OCH ₂ cPr	-cPr
H80	-OCHCF ₂	-cPr
H81	-OCF ₃	-cPr
H82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
H83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
H84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
H85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
H86	-F	-cPr
H87	-Cl	-cPr
H88	-Br	-cPr
H89	-I	-cPr
H90a	-2Py	-cPr
H90b	-3Py	-cPr
H90c	-4Py	-cPr

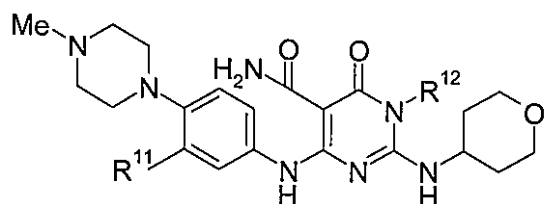
10

20

30

40

【表 2 5 3】



No	-R ¹¹	-R ¹²
l1	-H	-Me
l2	-Me	-Me
l3	-Et	-Me
l4	-nPr	-Me
l5	-iPr	-Me
l6	-cPr	-Me
l7	-cBu	-Me
l8	-cPen	-Me
l9	-cHex	-Me
l10		-Me
l11	-CF ₃	-Me
l12	-CN	-Me
l13	-Ph	-Me
l14	-OMe	-Me
l15	-OEt	-Me
l16	-OnPr	-Me
l17	-OiPr	-Me
l18	-OcPr	-Me
l19	-OCH ₂ cPr	-Me
l20	-OCHCF ₂	-Me
l21	-OCF ₃	-Me
l22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
l23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
l24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
l25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
l26	-F	-Me
l27	-Cl	-Me
l28	-Br	-Me
l29	-I	-Me
l30a	-2Py	-Me
l30b	-3Py	-Me
l30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
l31	-H	-Et
l32	-Me	-Et
l33	-Et	-Et
l34	-nPr	-Et
l35	-iPr	-Et
l36	-cPr	-Et
l37	-cBu	-Et
l38	-cPen	-Et
l39	-cHex	-Et
l40		-Et
l41	-CF ₃	-Et
l42	-CN	-Et
l43	-Ph	-Et
l44	-OMe	-Et
l45	-OEt	-Et
l46	-OnPr	-Et
l47	-OiPr	-Et
l48	-OcPr	-Et
l49	-OCH ₂ cPr	-Et
l50	-OCHCF ₂	-Et
l51	-OCF ₃	-Et
l52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
l53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
l54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
l55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
l56	-F	-Et
l57	-Cl	-Et
l58	-Br	-Et
l59	-I	-Et
l60a	-2Py	-Et
l60b	-3Py	-Et
l60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
l61	-H	-nPr
l62	-Me	-nPr
l63	-Et	-nPr
l64	-nPr	-nPr
l65	-iPr	-nPr
l66	-cPr	-nPr
l67	-cBu	-nPr
l68	-cPen	-nPr
l69	-cHex	-nPr
l70		-nPr
l71	-CF ₃	-nPr
l72	-CN	-nPr
l73	-Ph	-nPr
l74	-OMe	-nPr
l75	-OEt	-nPr
l76	-OnPr	-nPr
l77	-OiPr	-nPr
l78	-OcPr	-nPr
l79	-OCH ₂ cPr	-nPr
l80	-OCHCF ₂	-nPr
l81	-OCF ₃	-nPr
l82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
l83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
l84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
l85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
l86	-F	-nPr
l87	-Cl	-nPr
l88	-Br	-nPr
l89	-I	-nPr
l90a	-2Py	-nPr
l90b	-3Py	-nPr
l90c	-4Py	-nPr

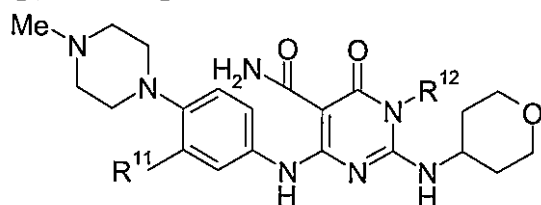
10

20

30

40

【表 2 5 4】



No	-R ¹¹	-R ¹²
J1	-H	-nBr
J2	-Me	-nBr
J3	-Et	-nBr
J4	-nPr	-nBr
J5	-iPr	-nBr
J6	-cPr	-nBr
J7	-cBu	-nBr
J8	-cPen	-nBr
J9	-cHex	-nBr
J10		-nBr
J11	-CF ₃	-nBr
J12	-CN	-nBr
J13	-Ph	-nBr
J14	-OMe	-nBr
J15	-OEt	-nBr
J16	-OnPr	-nBr
J17	-OiPr	-nBr
J18	-OcPr	-nBr
J19	-OCH ₂ cPr	-nBr
J20	-OCHCF ₂	-nBr
J21	-OCF ₃	-nBr
J22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
J23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
J24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
J25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
J26	-F	-nBr
J27	-Cl	-nBr
J28	-Br	-nBr
J29	-I	-nBr
J30a	-2Py	-nBr
J30b	-3Py	-nBr
J30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
J31	-H	-iPr
J32	-Me	-iPr
J33	-Et	-iPr
J34	-nPr	-iPr
J35	-iPr	-iPr
J36	-cPr	-iPr
J37	-cBu	-iPr
J38	-cPen	-iPr
J39	-cHex	-iPr
J40		-iPr
J41	-CF ₃	-iPr
J42	-CN	-iPr
J43	-Ph	-iPr
J44	-OMe	-iPr
J45	-OEt	-iPr
J46	-OnPr	-iPr
J47	-OiPr	-iPr
J48	-OcPr	-iPr
J49	-OCH ₂ cPr	-iPr
J50	-OCHCF ₂	-iPr
J51	-OCF ₃	-iPr
J52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
J53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
J54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
J55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
J56	-F	-iPr
J57	-Cl	-iPr
J58	-Br	-iPr
J59	-I	-iPr
J60a	-2Py	-iPr
J60b	-3Py	-iPr
J60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
J61	-H	-cPr
J62	-Me	-cPr
J63	-Et	-cPr
J64	-nPr	-cPr
J65	-iPr	-cPr
J66	-cPr	-cPr
J67	-cBu	-cPr
J68	-cPen	-cPr
J69	-cHex	-cPr
J70		-cPr
J71	-CF ₃	-cPr
J72	-CN	-cPr
J73	-Ph	-cPr
J74	-OMe	-cPr
J75	-OEt	-cPr
J76	-OnPr	-cPr
J77	-OiPr	-cPr
J78	-OcPr	-cPr
J79	-OCH ₂ cPr	-cPr
J80	-OCHCF ₂	-cPr
J81	-OCF ₃	-cPr
J82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
J83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
J84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
J85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
J86	-F	-cPr
J87	-Cl	-cPr
J88	-Br	-cPr
J89	-I	-cPr
J90a	-2Py	-cPr
J90b	-3Py	-cPr
J90c	-4Py	-cPr

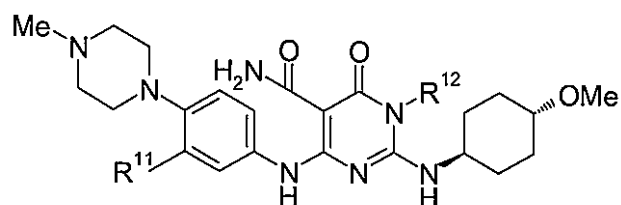
10

20

30

40

【表 255】



No	-R ¹¹	-R ¹²
K1	-H	-Me
K2	-Me	-Me
K3	-Et	-Me
K4	-nPr	-Me
K5	-iPr	-Me
K6	-cPr	-Me
K7	-cBu	-Me
K8	-cPen	-Me
K9	-cHex	-Me
K10		-Me
K11	-CF ₃	-Me
K12	-CN	-Me
K13	-Ph	-Me
K14	-OMe	-Me
K15	-OEt	-Me
K16	-OnPr	-Me
K17	-OiPr	-Me
K18	-OcPr	-Me
K19	-OCH ₂ cPr	-Me
K20	-OCHCF ₂	-Me
K21	-OCF ₃	-Me
K22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
K23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
K24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
K25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
K26	-F	-Me
K27	-Cl	-Me
K28	-Br	-Me
K29	-I	-Me
K30a	-2Py	-Me
K30b	-3Py	-Me
K30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
K31	-H	-Et
K32	-Me	-Et
K33	-Et	-Et
K34	-nPr	-Et
K35	-iPr	-Et
K36	-cPr	-Et
K37	-cBu	-Et
K38	-cPen	-Et
K39	-cHex	-Et
K40		-Et
K41	-CF ₃	-Et
K42	-CN	-Et
K43	-Ph	-Et
K44	-OMe	-Et
K45	-OEt	-Et
K46	-OnPr	-Et
K47	-OiPr	-Et
K48	-OcPr	-Et
K49	-OCH ₂ cPr	-Et
K50	-OCHCF ₂	-Et
K51	-OCF ₃	-Et
K52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
K53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
K54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
K55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
K56	-F	-Et
K57	-Cl	-Et
K58	-Br	-Et
K59	-I	-Et
K60a	-2Py	-Et
K60b	-3Py	-Et
K60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
K61	-H	-nPr
K62	-Me	-nPr
K63	-Et	-nPr
K64	-nPr	-nPr
K65	-iPr	-nPr
K66	-cPr	-nPr
K67	-cBu	-nPr
K68	-cPen	-nPr
K69	-cHex	-nPr
K70		-nPr
K71	-CF ₃	-nPr
K72	-CN	-nPr
K73	-Ph	-nPr
K74	-OMe	-nPr
K75	-OEt	-nPr
K76	-OnPr	-nPr
K77	-OiPr	-nPr
K78	-OcPr	-nPr
K79	-OCH ₂ cPr	-nPr
K80	-OCHCF ₂	-nPr
K81	-OCF ₃	-nPr
K82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
K83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
K84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
K85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
K86	-F	-nPr
K87	-Cl	-nPr
K88	-Br	-nPr
K89	-I	-nPr
K90a	-2Py	-nPr
K90b	-3Py	-nPr
K90c	-4Py	-nPr

10

20

30

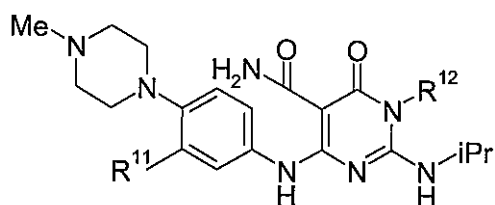
40

10

3040

No	-R ¹¹	-R ¹²
L61	-H	-cPr
L62	-Me	-cPr
L63	-Et	-cPr
L64	-nPr	-cPr
L65	-iPr	-cPr
L66	-cPr	-cPr
L67	-cBu	-cPr
L68	-cPen	-cPr
L69	-cHex	-cPr
L70		-cPr
L71	-CF ₃	-cPr
L72	-CN	-cPr
L73	-Ph	-cPr
L74	-OMe	-cPr
L75	-OEt	-cPr
L76	-OnPr	-cPr
L77	-OiPr	-cPr
L78	-OcPr	-cPr
L79	-OCH ₂ cPr	-cPr
L80	-OCHCF ₂	-cPr
L81	-OCF ₃	-cPr
L82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
L83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
L84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
L85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
L86	-F	-cPr
L87	-Cl	-cPr
L88	-Br	-cPr
L89	-I	-cPr
L90a	-2Py	-cPr
L90b	-3Py	-cPr
L90c	-4Py	-cPr

【表 2 5 7】



No	-R ¹¹	-R ¹²
M1	-H	-Me
M2	-Me	-Me
M3	-Et	-Me
M4	-nPr	-Me
M5	-iPr	-Me
M6	-cPr	-Me
M7	-cBu	-Me
M8	-cPen	-Me
M9	-cHex	-Me
M10		-Me
M11	-CF ₃	-Me
M12	-CN	-Me
M13	-Ph	-Me
M14	-OMe	-Me
M15	-OEt	-Me
M16	-OnPr	-Me
M17	-OiPr	-Me
M18	-OcPr	-Me
M19	-OCH ₂ cPr	-Me
M20	-OCHCF ₂	-Me
M21	-OCF ₃	-Me
M22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
M23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
M24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
M25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
M26	-F	-Me
M27	-Cl	-Me
M28	-Br	-Me
M29	-I	-Me
M30a	-2Py	-Me
M30b	-3Py	-Me
M30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
M31	-H	-Et
M32	-Me	-Et
M33	-Et	-Et
M34	-nPr	-Et
M35	-iPr	-Et
M36	-cPr	-Et
M37	-cBu	-Et
M38	-cPen	-Et
M39	-cHex	-Et
M40		-Et
M41	-CF ₃	-Et
M42	-CN	-Et
M43	-Ph	-Et
M44	-OMe	-Et
M45	-OEt	-Et
M46	-OnPr	-Et
M47	-OiPr	-Et
M48	-OcPr	-Et
M49	-OCH ₂ cPr	-Et
M50	-OCHCF ₂	-Et
M51	-OCF ₃	-Et
M52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
M53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
M54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
M55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
M56	-F	-Et
M57	-Cl	-Et
M58	-Br	-Et
M59	-I	-Et
M60a	-2Py	-Et
M60b	-3Py	-Et
M60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
M61	-H	-nPr
M62	-Me	-nPr
M63	-Et	-nPr
M64	-nPr	-nPr
M65	-iPr	-nPr
M66	-cPr	-nPr
M67	-cBu	-nPr
M68	-cPen	-nPr
M69	-cHex	-nPr
M70		-nPr
M71	-CF ₃	-nPr
M72	-CN	-nPr
M73	-Ph	-nPr
M74	-OMe	-nPr
M75	-OEt	-nPr
M76	-OnPr	-nPr
M77	-OiPr	-nPr
M78	-OcPr	-nPr
M79	-OCH ₂ cPr	-nPr
M80	-OCHCF ₂	-nPr
M81	-OCF ₃	-nPr
M82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
M83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
M84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
M85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
M86	-F	-nPr
M87	-Cl	-nPr
M88	-Br	-nPr
M89	-I	-nPr
M90a	-2Py	-nPr
M90b	-3Py	-nPr
M90c	-4Py	-nPr

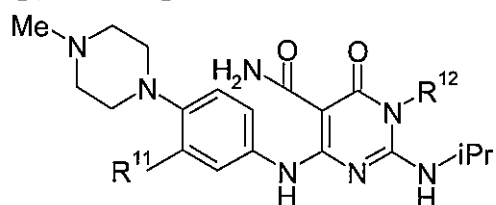
10

20

30

40

【表 258】



No	-R ¹¹	-R ¹²
N1	-H	-nBr
N2	-Me	-nBr
N3	-Et	-nBr
N4	-nPr	-nBr
N5	-iPr	-nBr
N6	-cPr	-nBr
N7	-cBu	-nBr
N8	-cPen	-nBr
N9	-cHex	-nBr
N10		-nBr
N11	-CF ₃	-nBr
N12	-CN	-nBr
N13	-Ph	-nBr
N14	-OMe	-nBr
N15	-OEt	-nBr
N16	-OnPr	-nBr
N17	-OiPr	-nBr
N18	-OcPr	-nBr
N19	-OCH ₂ cPr	-nBr
N20	-OCHCF ₂	-nBr
N21	-OCF ₃	-nBr
N22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
N23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
N24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
N25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
N26	-F	-nBr
N27	-Cl	-nBr
N28	-Br	-nBr
N29	-I	-nBr
N30a	-2Py	-nBr
N30b	-3Py	-nBr
N30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
N31	-H	-iPr
N32	-Me	-iPr
N33	-Et	-iPr
N34	-nPr	-iPr
N35	-iPr	-iPr
N36	-cPr	-iPr
N37	-cBu	-iPr
N38	-cPen	-iPr
N39	-cHex	-iPr
N40		-iPr
N41	-CF ₃	-iPr
N42	-CN	-iPr
N43	-Ph	-iPr
N44	-OMe	-iPr
N45	-OEt	-iPr
N46	-OnPr	-iPr
N47	-OiPr	-iPr
N48	-OcPr	-iPr
N49	-OCH ₂ cPr	-iPr
N50	-OCHCF ₂	-iPr
N51	-OCF ₃	-iPr
N52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
N53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
N54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
N55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
N56	-F	-iPr
N57	-Cl	-iPr
N58	-Br	-iPr
N59	-I	-iPr
N60a	-2Py	-iPr
N60b	-3Py	-iPr
N60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
N61	-H	-cPr
N62	-Me	-cPr
N63	-Et	-cPr
N64	-nPr	-cPr
N65	-iPr	-cPr
N66	-cPr	-cPr
N67	-cBu	-cPr
N68	-cPen	-cPr
N69	-cHex	-cPr
N70		-cPr
N71	-CF ₃	-cPr
N72	-CN	-cPr
N73	-Ph	-cPr
N74	-OMe	-cPr
N75	-OEt	-cPr
N76	-OnPr	-cPr
N77	-OiPr	-cPr
N78	-OcPr	-cPr
N79	-OCH ₂ cPr	-cPr
N80	-OCHCF ₂	-cPr
N81	-OCF ₃	-cPr
N82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
N83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
N84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
N85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
N86	-F	-cPr
N87	-Cl	-cPr
N88	-Br	-cPr
N89	-I	-cPr
N90a	-2Py	-cPr
N90b	-3Py	-cPr
N90c	-4Py	-cPr

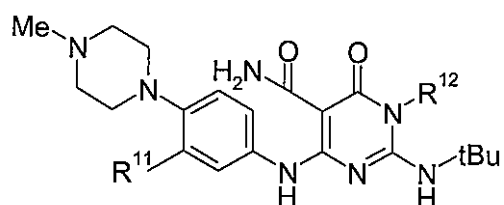
10

20

30

40

【表 259】



No	-R ¹¹	-R ¹²
O1	-H	-Me
O2	-Me	-Me
O3	-Et	-Me
O4	-nPr	-Me
O5	-iPr	-Me
O6	-cPr	-Me
O7	-cBu	-Me
O8	-cPen	-Me
O9	-cHex	-Me
O10		-Me
O11	-CF ₃	-Me
O12	-CN	-Me
O13	-Ph	-Me
O14	-OMe	-Me
O15	-OEt	-Me
O16	-OnPr	-Me
O17	-OiPr	-Me
O18	-OcPr	-Me
O19	-OCH ₂ cPr	-Me
O20	-OCHCF ₂	-Me
O21	-OCF ₃	-Me
O22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
O23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
O24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
O25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
O26	-F	-Me
O27	-Cl	-Me
O28	-Br	-Me
O29	-I	-Me
O30a	-2Py	-Me
O30b	-3Py	-Me
O30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
O31	-H	-Et
O32	-Me	-Et
O33	-Et	-Et
O34	-nPr	-Et
O35	-iPr	-Et
O36	-cPr	-Et
O37	-cBu	-Et
O38	-cPen	-Et
O39	-cHex	-Et
O40		-Et
O41	-CF ₃	-Et
O42	-CN	-Et
O43	-Ph	-Et
O44	-OMe	-Et
O45	-OEt	-Et
O46	-OnPr	-Et
O47	-OiPr	-Et
O48	-OcPr	-Et
O49	-OCH ₂ cPr	-Et
O50	-OCHCF ₂	-Et
O51	-OCF ₃	-Et
O52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
O53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
O54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
O55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
O56	-F	-Et
O57	-Cl	-Et
O58	-Br	-Et
O59	-I	-Et
O60a	-2Py	-Et
O60b	-3Py	-Et
O60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
O61	-H	-nPr
O62	-Me	-nPr
O63	-Et	-nPr
O64	-nPr	-nPr
O65	-iPr	-nPr
O66	-cPr	-nPr
O67	-cBu	-nPr
O68	-cPen	-nPr
O69	-cHex	-nPr
O70		-nPr
O71	-CF ₃	-nPr
O72	-CN	-nPr
O73	-Ph	-nPr
O74	-OMe	-nPr
O75	-OEt	-nPr
O76	-OnPr	-nPr
O77	-OiPr	-nPr
O78	-OcPr	-nPr
O79	-OCH ₂ cPr	-nPr
O80	-OCHCF ₂	-nPr
O81	-OCF ₃	-nPr
O82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
O83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
O84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
O85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
O86	-F	-nPr
O87	-Cl	-nPr
O88	-Br	-nPr
O89	-I	-nPr
O90a	-2Py	-nPr
O90b	-3Py	-nPr
O90c	-4Py	-nPr

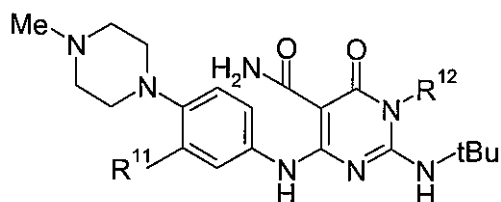
10

20

30

40

【表 260】



No	-R ¹¹	-R ¹²
P1	-H	-nBr
P2	-Me	-nBr
P3	-Et	-nBr
P4	-nPr	-nBr
P5	-iPr	-nBr
P6	-cPr	-nBr
P7	-cBu	-nBr
P8	-cPen	-nBr
P9	-cHex	-nBr
P10		-nBr
P11	-CF ₃	-nBr
P12	-CN	-nBr
P13	-Ph	-nBr
P14	-OMe	-nBr
P15	-OEt	-nBr
P16	-OnPr	-nBr
P17	-OiPr	-nBr
P18	-OcPr	-nBr
P19	-OCH ₂ cPr	-nBr
P20	-OCHCF ₂	-nBr
P21	-OCF ₃	-nBr
P22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
P23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
P24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
P25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
P26	-F	-nBr
P27	-Cl	-nBr
P28	-Br	-nBr
P29	-I	-nBr
P30a	-2Py	-nBr
P30b	-3Py	-nBr
P30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
P31	-H	-iPr
P32	-Me	-iPr
P33	-Et	-iPr
P34	-nPr	-iPr
P35	-iPr	-iPr
P36	-cPr	-iPr
P37	-cBu	-iPr
P38	-cPen	-iPr
P39	-cHex	-iPr
P40		-iPr
P41	-CF ₃	-iPr
P42	-CN	-iPr
P43	-Ph	-iPr
P44	-OMe	-iPr
P45	-OEt	-iPr
P46	-OnPr	-iPr
P47	-OiPr	-iPr
P48	-OcPr	-iPr
P49	-OCH ₂ cPr	-iPr
P50	-OCHCF ₂	-iPr
P51	-OCF ₃	-iPr
P52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
P53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
P54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
P55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
P56	-F	-iPr
P57	-Cl	-iPr
P58	-Br	-iPr
P59	-I	-iPr
P60a	-2Py	-iPr
P60b	-3Py	-iPr
P60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
P61	-H	-cPr
P62	-Me	-cPr
P63	-Et	-cPr
P64	-nPr	-cPr
P65	-iPr	-cPr
P66	-cPr	-cPr
P67	-cBu	-cPr
P68	-cPen	-cPr
P69	-cHex	-cPr
P70		-cPr
P71	-CF ₃	-cPr
P72	-CN	-cPr
P73	-Ph	-cPr
P74	-OMe	-cPr
P75	-OEt	-cPr
P76	-OnPr	-cPr
P77	-OiPr	-cPr
P78	-OcPr	-cPr
P79	-OCH ₂ cPr	-cPr
P80	-OCHCF ₂	-cPr
P81	-OCF ₃	-cPr
P82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
P83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
P84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
P85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
P86	-F	-cPr
P87	-Cl	-cPr
P88	-Br	-cPr
P89	-I	-cPr
P90a	-2Py	-cPr
P90b	-3Py	-cPr
P90c	-4Py	-cPr

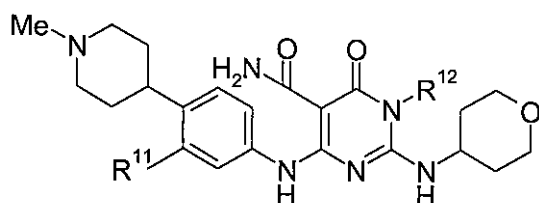
10

20

30

40

【表 2 6 1】



No	-R ¹¹	-R ¹²
Q1	-H	-Me
Q2	-Me	-Me
Q3	-Et	-Me
Q4	-nPr	-Me
Q5	-iPr	-Me
Q6	-cPr	-Me
Q7	-cBu	-Me
Q8	-cPen	-Me
Q9	-cHex	-Me
Q10		-Me
Q11	-CF ₃	-Me
Q12	-CN	-Me
Q13	-Ph	-Me
Q14	-OMe	-Me
Q15	-OEt	-Me
Q16	-OnPr	-Me
Q17	-OiPr	-Me
Q18	-OcPr	-Me
Q19	-OCH ₂ cPr	-Me
Q20	-OCHCF ₂	-Me
Q21	-OCF ₃	-Me
Q22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
Q23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
Q24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
Q25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
Q26	-F	-Me
Q27	-Cl	-Me
Q28	-Br	-Me
Q29	-I	-Me
Q30a	-2Py	-Me
Q30b	-3Py	-Me
Q30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
Q31	-H	-Et
Q32	-Me	-Et
Q33	-Et	-Et
Q34	-nPr	-Et
Q35	-iPr	-Et
Q36	-cPr	-Et
Q37	-cBu	-Et
Q38	-cPen	-Et
Q39	-cHex	-Et
Q40		-Et
Q41	-CF ₃	-Et
Q42	-CN	-Et
Q43	-Ph	-Et
Q44	-OMe	-Et
Q45	-OEt	-Et
Q46	-OnPr	-Et
Q47	-OiPr	-Et
Q48	-OcPr	-Et
Q49	-OCH ₂ cPr	-Et
Q50	-OCHCF ₂	-Et
Q51	-OCF ₃	-Et
Q52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
Q53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
Q54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
Q55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
Q56	-F	-Et
Q57	-Cl	-Et
Q58	-Br	-Et
Q59	-I	-Et
Q60a	-2Py	-Et
Q60b	-3Py	-Et
Q60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
Q61	-H	-nPr
Q62	-Me	-nPr
Q63	-Et	-nPr
Q64	-nPr	-nPr
Q65	-iPr	-nPr
Q66	-cPr	-nPr
Q67	-cBu	-nPr
Q68	-cPen	-nPr
Q69	-cHex	-nPr
Q70		-nPr
Q71	-CF ₃	-nPr
Q72	-CN	-nPr
Q73	-Ph	-nPr
Q74	-OMe	-nPr
Q75	-OEt	-nPr
Q76	-OnPr	-nPr
Q77	-OiPr	-nPr
Q78	-OcPr	-nPr
Q79	-OCH ₂ cPr	-nPr
Q80	-OCHCF ₂	-nPr
Q81	-OCF ₃	-nPr
Q82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
Q83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
Q84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
Q85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
Q86	-F	-nPr
Q87	-Cl	-nPr
Q88	-Br	-nPr
Q89	-I	-nPr
Q90a	-2Py	-nPr
Q90b	-3Py	-nPr
Q90c	-4Py	-nPr

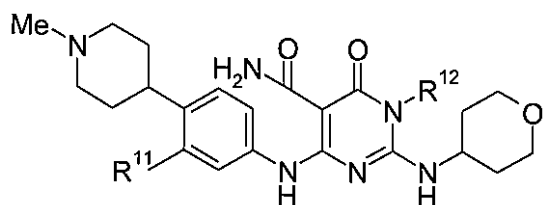
10

20

30

40

【表 2 6 2】



No	-R ¹¹	-R ¹²
R1	-H	-nBr
R2	-Me	-nBr
R3	-Et	-nBr
R4	-nPr	-nBr
R5	-iPr	-nBr
R6	-cPr	-nBr
R7	-cBu	-nBr
R8	-cPen	-nBr
R9	-cHex	-nBr
R10		-nBr
R11	-CF ₃	-nBr
R12	-CN	-nBr
R13	-Ph	-nBr
R14	-OMe	-nBr
R15	-OEt	-nBr
R16	-OnPr	-nBr
R17	-OiPr	-nBr
R18	-OcPr	-nBr
R19	-OCH ₂ cPr	-nBr
R20	-OCHCF ₂	-nBr
R21	-OCF ₃	-nBr
R22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
R23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
R24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
R25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
R26	-F	-nBr
R27	-Cl	-nBr
R28	-Br	-nBr
R29	-I	-nBr
R30a	-2Py	-nBr
R30b	-3Py	-nBr
R30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
R31	-H	-iPr
R32	-Me	-iPr
R33	-Et	-iPr
R34	-nPr	-iPr
R35	-iPr	-iPr
R36	-cPr	-iPr
R37	-cBu	-iPr
R38	-cPen	-iPr
R39	-cHex	-iPr
R40		-iPr
R41	-CF ₃	-iPr
R42	-CN	-iPr
R43	-Ph	-iPr
R44	-OMe	-iPr
R45	-OEt	-iPr
R46	-OnPr	-iPr
R47	-OiPr	-iPr
R48	-OcPr	-iPr
R49	-OCH ₂ cPr	-iPr
R50	-OCHCF ₂	-iPr
R51	-OCF ₃	-iPr
R52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
R53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
R54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
R55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
R56	-F	-iPr
R57	-Cl	-iPr
R58	-Br	-iPr
R59	-I	-iPr
R60a	-2Py	-iPr
R60b	-3Py	-iPr
R60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
R61	-H	-cPr
R62	-Me	-cPr
R63	-Et	-cPr
R64	-nPr	-cPr
R65	-iPr	-cPr
R66	-cPr	-cPr
R67	-cBu	-cPr
R68	-cPen	-cPr
R69	-cHex	-cPr
R70		-cPr
R71	-CF ₃	-cPr
R72	-CN	-cPr
R73	-Ph	-cPr
R74	-OMe	-cPr
R75	-OEt	-cPr
R76	-OnPr	-cPr
R77	-OiPr	-cPr
R78	-OcPr	-cPr
R79	-OCH ₂ cPr	-cPr
R80	-OCHCF ₂	-cPr
R81	-OCF ₃	-cPr
R82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
R83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
R84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
R85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
R86	-F	-cPr
R87	-Cl	-cPr
R88	-Br	-cPr
R89	-I	-cPr
R90a	-2Py	-cPr
R90b	-3Py	-cPr
R90c	-4Py	-cPr

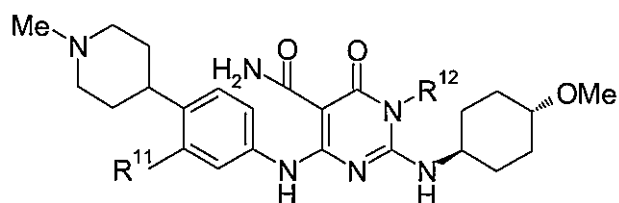
10

20

30

40

【表 2 6 3】



No	-R ¹¹	-R ¹²
S1	-H	-Me
S2	-Me	-Me
S3	-Et	-Me
S4	-nPr	-Me
S5	-iPr	-Me
S6	-cPr	-Me
S7	-cBu	-Me
S8	-cPen	-Me
S9	-cHex	-Me
S10		-Me
S11	-CF ₃	-Me
S12	-CN	-Me
S13	-Ph	-Me
S14	-OMe	-Me
S15	-OEt	-Me
S16	-OnPr	-Me
S17	-OiPr	-Me
S18	-OcPr	-Me
S19	-OCH ₂ cPr	-Me
S20	-OCHCF ₂	-Me
S21	-OCF ₃	-Me
S22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
S23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
S24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
S25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
S26	-F	-Me
S27	-Cl	-Me
S28	-Br	-Me
S29	-I	-Me
S30a	-2Py	-Me
S30b	-3Py	-Me
S30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
S31	-H	-Et
S32	-Me	-Et
S33	-Et	-Et
S34	-nPr	-Et
S35	-iPr	-Et
S36	-cPr	-Et
S37	-cBu	-Et
S38	-cPen	-Et
S39	-cHex	-Et
S40		-Et
S41	-CF ₃	-Et
S42	-CN	-Et
S43	-Ph	-Et
S44	-OMe	-Et
S45	-OEt	-Et
S46	-OnPr	-Et
S47	-OiPr	-Et
S48	-OcPr	-Et
S49	-OCH ₂ cPr	-Et
S50	-OCHCF ₂	-Et
S51	-OCF ₃	-Et
S52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
S53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
S54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
S55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
S56	-F	-Et
S57	-Cl	-Et
S58	-Br	-Et
S59	-I	-Et
S60a	-2Py	-Et
S60b	-3Py	-Et
S60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
S61	-H	-nPr
S62	-Me	-nPr
S63	-Et	-nPr
S64	-nPr	-nPr
S65	-iPr	-nPr
S66	-cPr	-nPr
S67	-cBu	-nPr
S68	-cPen	-nPr
S69	-cHex	-nPr
S70		-nPr
S71	-CF ₃	-nPr
S72	-CN	-nPr
S73	-Ph	-nPr
S74	-OMe	-nPr
S75	-OEt	-nPr
S76	-OnPr	-nPr
S77	-OiPr	-nPr
S78	-OcPr	-nPr
S79	-OCH ₂ cPr	-nPr
S80	-OCHCF ₂	-nPr
S81	-OCF ₃	-nPr
S82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
S83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
S84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
S85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
S86	-F	-nPr
S87	-Cl	-nPr
S88	-Br	-nPr
S89	-I	-nPr
S90a	-2Py	-nPr
S90b	-3Py	-nPr
S90c	-4Py	-nPr

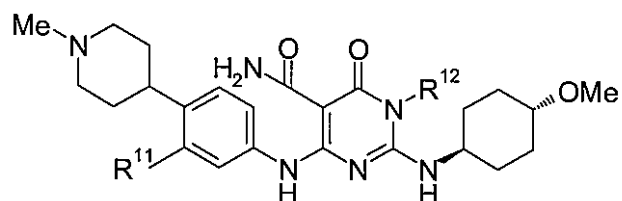
10

20

30

40

【表 2 6 4】



No	-R ¹¹	-R ¹²
T1	-H	-nBr
T2	-Me	-nBr
T3	-Et	-nBr
T4	-nPr	-nBr
T5	-iPr	-nBr
T6	-cPr	-nBr
T7	-cBu	-nBr
T8	-cPen	-nBr
T9	-cHex	-nBr
T10		-nBr
T11	-CF ₃	-nBr
T12	-CN	-nBr
T13	-Ph	-nBr
T14	-OMe	-nBr
T15	-OEt	-nBr
T16	-OnPr	-nBr
T17	-OiPr	-nBr
T18	-OcPr	-nBr
T19	-OCH ₂ cPr	-nBr
T20	-OCHCF ₂	-nBr
T21	-OCF ₃	-nBr
T22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
T23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
T24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
T25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
T26	-F	-nBr
T27	-Cl	-nBr
T28	-Br	-nBr
T29	-I	-nBr
T30a	-2Py	-nBr
T30b	-3Py	-nBr
T30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
T31	-H	-iPr
T32	-Me	-iPr
T33	-Et	-iPr
T34	-nPr	-iPr
T35	-iPr	-iPr
T36	-cPr	-iPr
T37	-cBu	-iPr
T38	-cPen	-iPr
T39	-cHex	-iPr
T40		-iPr
T41	-CF ₃	-iPr
T42	-CN	-iPr
T43	-Ph	-iPr
T44	-OMe	-iPr
T45	-OEt	-iPr
T46	-OnPr	-iPr
T47	-OiPr	-iPr
T48	-OcPr	-iPr
T49	-OCH ₂ cPr	-iPr
T50	-OCHCF ₂	-iPr
T51	-OCF ₃	-iPr
T52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
T53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
T54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
T55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
T56	-F	-iPr
T57	-Cl	-iPr
T58	-Br	-iPr
T59	-I	-iPr
T60a	-2Py	-iPr
T60b	-3Py	-iPr
T60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
T61	-H	-cPr
T62	-Me	-cPr
T63	-Et	-cPr
T64	-nPr	-cPr
T65	-iPr	-cPr
T66	-cPr	-cPr
T67	-cBu	-cPr
T68	-cPen	-cPr
T69	-cHex	-cPr
T70		-cPr
T71	-CF ₃	-cPr
T72	-CN	-cPr
T73	-Ph	-cPr
T74	-OMe	-cPr
T75	-OEt	-cPr
T76	-OnPr	-cPr
T77	-OiPr	-cPr
T78	-OcPr	-cPr
T79	-OCH ₂ cPr	-cPr
T80	-OCHCF ₂	-cPr
T81	-OCF ₃	-cPr
T82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
T83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
T84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
T85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
T86	-F	-cPr
T87	-Cl	-cPr
T88	-Br	-cPr
T89	-I	-cPr
T90a	-2Py	-cPr
T90b	-3Py	-cPr
T90c	-4Py	-cPr

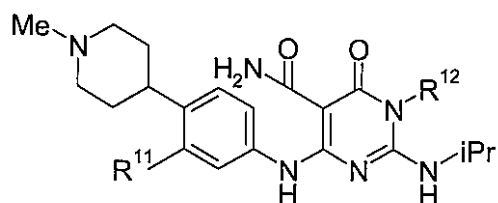
10

20

30

40

【表 2 6 5】



No	-R ¹¹	-R ¹²
U1	-H	-Me
U2	-Me	-Me
U3	-Et	-Me
U4	-nPr	-Me
U5	-iPr	-Me
U6	-cPr	-Me
U7	-cBu	-Me
U8	-cPen	-Me
U9	-cHex	-Me
U10		-Me
U11	-CF ₃	-Me
U12	-CN	-Me
U13	-Ph	-Me
U14	-OMe	-Me
U15	-OEt	-Me
U16	-OnPr	-Me
U17	-OiPr	-Me
U18	-OcPr	-Me
U19	-OCH ₂ cPr	-Me
U20	-OCHCF ₂	-Me
U21	-OCF ₃	-Me
U22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
U23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
U24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
U25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
U26	-F	-Me
U27	-Cl	-Me
U28	-Br	-Me
U29	-I	-Me
U30a	-2Py	-Me
U30b	-3Py	-Me
U30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
U31	-H	-Et
U32	-Me	-Et
U33	-Et	-Et
U34	-nPr	-Et
U35	-iPr	-Et
U36	-cPr	-Et
U37	-cBu	-Et
U38	-cPen	-Et
U39	-cHex	-Et
U40		-Et
U41	-CF ₃	-Et
U42	-CN	-Et
U43	-Ph	-Et
U44	-OMe	-Et
U45	-OEt	-Et
U46	-OnPr	-Et
U47	-OiPr	-Et
U48	-OcPr	-Et
U49	-OCH ₂ cPr	-Et
U50	-OCHCF ₂	-Et
U51	-OCF ₃	-Et
U52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
U53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
U54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
U55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
U56	-F	-Et
U57	-Cl	-Et
U58	-Br	-Et
U59	-I	-Et
U60a	-2Py	-Et
U60b	-3Py	-Et
U60c	-4Py	-Et

No	-R ¹¹	-R ¹²
U61	-H	-nPr
U62	-Me	-nPr
U63	-Et	-nPr
U64	-nPr	-nPr
U65	-iPr	-nPr
U66	-cPr	-nPr
U67	-cBu	-nPr
U68	-cPen	-nPr
U69	-cHex	-nPr
U70		-nPr
U71	-CF ₃	-nPr
U72	-CN	-nPr
U73	-Ph	-nPr
U74	-OMe	-nPr
U75	-OEt	-nPr
U76	-OnPr	-nPr
U77	-OiPr	-nPr
U78	-OcPr	-nPr
U79	-OCH ₂ cPr	-nPr
U80	-OCHCF ₂	-nPr
U81	-OCF ₃	-nPr
U82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
U83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
U84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
U85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
U86	-F	-nPr
U87	-Cl	-nPr
U88	-Br	-nPr
U89	-I	-nPr
U90a	-2Py	-nPr
U90b	-3Py	-nPr
U90c	-4Py	-nPr

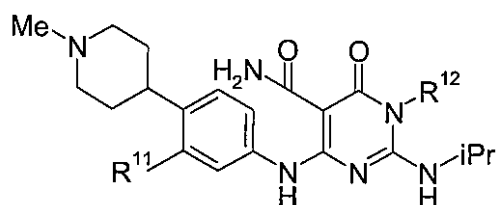
10

20

30

40

【表 266】



No	-R ¹¹	-R ¹²
V1	-H	-nBr
V2	-Me	-nBr
V3	-Et	-nBr
V4	-nPr	-nBr
V5	-iPr	-nBr
V6	-cPr	-nBr
V7	-cBu	-nBr
V8	-cPen	-nBr
V9	-cHex	-nBr
V10		-nBr
V11	-CF ₃	-nBr
V12	-CN	-nBr
V13	-Ph	-nBr
V14	-OMe	-nBr
V15	-OEt	-nBr
V16	-OnPr	-nBr
V17	-OiPr	-nBr
V18	-OcPr	-nBr
V19	-OCH ₂ cPr	-nBr
V20	-OCHCF ₂	-nBr
V21	-OCF ₃	-nBr
V22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
V23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
V24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
V25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
V26	-F	-nBr
V27	-Cl	-nBr
V28	-Br	-nBr
V29	-I	-nBr
V30a	-2Py	-nBr
V30b	-3Py	-nBr
V30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
V31	-H	-iPr
V32	-Me	-iPr
V33	-Et	-iPr
V34	-nPr	-iPr
V35	-iPr	-iPr
V36	-cPr	-iPr
V37	-cBu	-iPr
V38	-cPen	-iPr
V39	-cHex	-iPr
V40		-iPr
V41	-CF ₃	-iPr
V42	-CN	-iPr
V43	-Ph	-iPr
V44	-OMe	-iPr
V45	-OEt	-iPr
V46	-OnPr	-iPr
V47	-OiPr	-iPr
V48	-OcPr	-iPr
V49	-OCH ₂ cPr	-iPr
V50	-OCHCF ₂	-iPr
V51	-OCF ₃	-iPr
V52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
V53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
V54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
V55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
V56	-F	-iPr
V57	-Cl	-iPr
V58	-Br	-iPr
V59	-I	-iPr
V60a	-2Py	-iPr
V60b	-3Py	-iPr
V60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
V61	-H	-cPr
V62	-Me	-cPr
V63	-Et	-cPr
V64	-nPr	-cPr
V65	-iPr	-cPr
V66	-cPr	-cPr
V67	-cBu	-cPr
V68	-cPen	-cPr
V69	-cHex	-cPr
V70		-cPr
V71	-CF ₃	-cPr
V72	-CN	-cPr
V73	-Ph	-cPr
V74	-OMe	-cPr
V75	-OEt	-cPr
V76	-OnPr	-cPr
V77	-OiPr	-cPr
V78	-OcPr	-cPr
V79	-OCH ₂ cPr	-cPr
V80	-OCHCF ₂	-cPr
V81	-OCF ₃	-cPr
V82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
V83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
V84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
V85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
V86	-F	-cPr
V87	-Cl	-cPr
V88	-Br	-cPr
V89	-I	-cPr
V90a	-2Py	-cPr
V90b	-3Py	-cPr
V90c	-4Py	-cPr

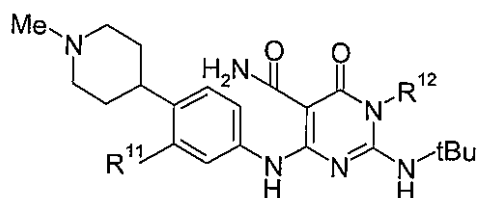
10

20

30

40

【表 2 6 7】



No	-R ¹¹	-R ¹²
W1	-H	-Me
W2	-Me	-Me
W3	-Et	-Me
W4	-nPr	-Me
W5	-iPr	-Me
W6	-cPr	-Me
W7	-cBu	-Me
W8	-cPen	-Me
W9	-cHex	-Me
W10		-Me
W11	-CF ₃	-Me
W12	-CN	-Me
W13	-Ph	-Me
W14	-OMe	-Me
W15	-OEt	-Me
W16	-OnPr	-Me
W17	-OiPr	-Me
W18	-OcPr	-Me
W19	-OCH ₂ cPr	-Me
W20	-OCHCF ₂	-Me
W21	-OCF ₃	-Me
W22	-OCH ₂ CF ₃	-Me
W23	-OCH ₂ CH ₂ F	-Me
W24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Me
W25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Me
W26	-F	-Me
W27	-Cl	-Me
W28	-Br	-Me
W29	-I	-Me
W30a	-2Py	-Me
W30b	-3Py	-Me
W30c	-4Py	-Me

No	-R ¹¹	-R ¹²
W31	-H	-Et
W32	-Me	-Et
W33	-Et	-Et
W34	-nPr	-Et
W35	-iPr	-Et
W36	-cPr	-Et
W37	-cBu	-Et
W38	-cPen	-Et
W39	-cHex	-Et
W40		-Et
W41	-CF ₃	-Et
W42	-CN	-Et
W43	-Ph	-Et
W44	-OMe	-Et
W45	-OEt	-Et
W46	-OnPr	-Et
W47	-OiPr	-Et
W48	-OcPr	-Et
W49	-OCH ₂ cPr	-Et
W50	-OCHCF ₂	-Et
W51	-OCF ₃	-Et
W52	-OCH ₂ CF ₃	-Et
W53	-OCH ₂ CH ₂ F	-Et
W54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-Et
W55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-Et
W56	-F	-Et
W57	-Cl	-Et
W58	-Br	-Et
W59	-I	-Et
W60a	-2Py	-Et
W60b	-3Py	-Et
W60c	-4Py	-Et

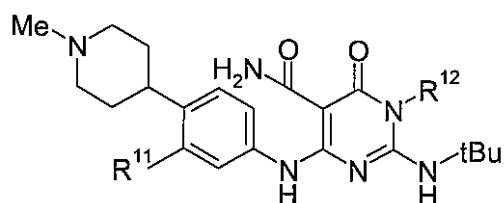
No	-R ¹¹	-R ¹²
W61	-H	-nPr
W62	-Me	-nPr
W63	-Et	-nPr
W64	-nPr	-nPr
W65	-iPr	-nPr
W66	-cPr	-nPr
W67	-cBu	-nPr
W68	-cPen	-nPr
W69	-cHex	-nPr
W70		-nPr
W71	-CF ₃	-nPr
W72	-CN	-nPr
W73	-Ph	-nPr
W74	-OMe	-nPr
W75	-OEt	-nPr
W76	-OnPr	-nPr
W77	-OiPr	-nPr
W78	-OcPr	-nPr
W79	-OCH ₂ cPr	-nPr
W80	-OCHCF ₂	-nPr
W81	-OCF ₃	-nPr
W82	-OCH ₂ CF ₃	-nPr
W83	-OCH ₂ CH ₂ F	-nPr
W84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nPr
W85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nPr
W86	-F	-nPr
W87	-Cl	-nPr
W88	-Br	-nPr
W89	-I	-nPr
W90a	-2Py	-nPr
W90b	-3Py	-nPr
W90c	-4Py	-nPr

10

20

30

【表 2 6 8】



No	-R ¹¹	-R ¹²
X1	-H	-nBr
X2	-Me	-nBr
X3	-Et	-nBr
X4	-nPr	-nBr
X5	-iPr	-nBr
X6	-cPr	-nBr
X7	-cBu	-nBr
X8	-cPen	-nBr
X9	-cHex	-nBr
X10		-nBr
X11	-CF ₃	-nBr
X12	-CN	-nBr
X13	-Ph	-nBr
X14	-OMe	-nBr
X15	-OEt	-nBr
X16	-OnPr	-nBr
X17	-OiPr	-nBr
X18	-OcPr	-nBr
X19	-OCH ₂ cPr	-nBr
X20	-OCHCF ₂	-nBr
X21	-OCF ₃	-nBr
X22	-OCH ₂ CF ₃	-nBr
X23	-OCH ₂ CH ₂ F	-nBr
X24	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-nBr
X25	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-nBr
X26	-F	-nBr
X27	-Cl	-nBr
X28	-Br	-nBr
X29	-I	-nBr
X30a	-2Py	-nBr
X30b	-3Py	-nBr
X30c	-4Py	-nBr

No	-R ¹¹	-R ¹²
X31	-H	-iPr
X32	-Me	-iPr
X33	-Et	-iPr
X34	-nPr	-iPr
X35	-iPr	-iPr
X36	-cPr	-iPr
X37	-cBu	-iPr
X38	-cPen	-iPr
X39	-cHex	-iPr
X40		-iPr
X41	-CF ₃	-iPr
X42	-CN	-iPr
X43	-Ph	-iPr
X44	-OMe	-iPr
X45	-OEt	-iPr
X46	-OnPr	-iPr
X47	-OiPr	-iPr
X48	-OcPr	-iPr
X49	-OCH ₂ cPr	-iPr
X50	-OCHCF ₂	-iPr
X51	-OCF ₃	-iPr
X52	-OCH ₂ CF ₃	-iPr
X53	-OCH ₂ CH ₂ F	-iPr
X54	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-iPr
X55	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-iPr
X56	-F	-iPr
X57	-Cl	-iPr
X58	-Br	-iPr
X59	-I	-iPr
X60a	-2Py	-iPr
X60b	-3Py	-iPr
X60c	-4Py	-iPr

No	-R ¹¹	-R ¹²
X61	-H	-cPr
X62	-Me	-cPr
X63	-Et	-cPr
X64	-nPr	-cPr
X65	-iPr	-cPr
X66	-cPr	-cPr
X67	-cBu	-cPr
X68	-cPen	-cPr
X69	-cHex	-cPr
X70		-cPr
X71	-CF ₃	-cPr
X72	-CN	-cPr
X73	-Ph	-cPr
X74	-OMe	-cPr
X75	-OEt	-cPr
X76	-OnPr	-cPr
X77	-OiPr	-cPr
X78	-OcPr	-cPr
X79	-OCH ₂ cPr	-cPr
X80	-OCHCF ₂	-cPr
X81	-OCF ₃	-cPr
X82	-OCH ₂ CF ₃	-cPr
X83	-OCH ₂ CH ₂ F	-cPr
X84	-OCH ₂ CH ₂ OMe	-cPr
X85	-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	-cPr
X86	-F	-cPr
X87	-Cl	-cPr
X88	-Br	-cPr
X89	-I	-cPr
X90a	-2Py	-cPr
X90b	-3Py	-cPr
X90c	-4Py	-cPr

【産業上の利用可能性】

【0211】

式(I)の化合物又はその塩は、EML4-ALK融合タンパクのキナーゼ活性の阻害活性、並びに、EML4-ALK融合タンパク依存的な細胞の増殖抑制活性を有し、癌、ある態様としては、肺癌、別の態様としては、非小細胞肺癌若しくは小細胞肺癌、また別の態様としては、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様としては、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ALK融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、ALK融合タンパク陽性の癌、さらに別の態様としては、ALK融合タンパク陽性の肺癌、さらに別の態様としては、ALK融合タンパク陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の癌、さらに別の態様とし

10

20

30

40

50

ては、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合ポリヌクレオチド陽性の非小細胞肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合タンパク陽性の癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合タンパク陽性の肺癌、さらに別の態様としては、EML4-ALK融合タンパク陽性の非小細胞肺癌等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

【配列表フリーテキスト】

【0 2 1 2】

以下の配列表の数字見出し<223>は、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号5～10の配列で表される各塩基配列は、人工的に合成したプライマー配列である。

【配列表】

2014005206000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14 C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 241/20 (2006.01)	C 0 7 D 241/20	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10 1 0 1	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 7	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 493/08 (2006.01)	C 0 7 D 493/08 A	
C 0 7 D 451/02 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 451/02	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
	C 0 7 D 487/04 1 3 3	
	C 0 7 D 487/08	

- (74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
- (74)代理人 100133765
弁理士 中田 尚志
- (72)発明者 島田 逸郎
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
- (72)発明者 松矢 高広
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
- (72)発明者 黒澤 一雄
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
- (72)発明者 飯久保 一彦
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
- (72)発明者 神川 晃雄
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
- (72)発明者 黒光 貞夫
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
- (72)発明者 新堂 信昭
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
- (72)発明者 二見 崇史
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
- (72)発明者 川瀬 竜也
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
- (72)発明者 佐野 頼方
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
- (72)発明者 山中 文
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
- (72)発明者 西村 耕一
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
- (72)発明者 浅海 真

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

(72)発明者 富山 泰

長野県埴科郡大字坂城町6351番地 壽製薬株式会社内

(72)発明者 岩井 辰憲

長野県埴科郡大字坂城町6351番地 壽製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA03 AA04 BB02 BB04 BB07 CC02 CC04 CC07 CC08
CC17 EE01 EE02 FF01 GG01 GG04 HH02 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC34 CC51 CC54 CC58 CC73 CC75
CC78 CC92 CC95 DD03 DD10 DD34 EE01
4C064 AA02 CC01 DD01 EE01 FF03 GG07 GG14
4C065 AA16 BB09 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01 PP14
4C071 AA03 BB01 CC11 DD08 EE05 FF15 GG01 HH17 JJ08 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC48 BC50 BC73 BC88 CB03 CB06
CB09 CB22 GA02 GA04 GA07 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA59 ZB26 ZC20