



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201033194 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099104688

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*C07D403/04 (2006.01)*

*C07D413/14 (2006.01)*

*A61K31/5377(2006.01)*

*A61K31/506 (2006.01)*

*A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2009/02/12

日本

2009-029759

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋史江 TAKAHASHI, FUMIE (JP)；今田直 IMADA, SUNAO (JP)；鹽飽雅彥 SHIWAKU, MASAHIKO (JP)；加藤浩二 KATO, KOJI (JP)；深堀英彥 FUKAHORI, HIDEHIKO (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 259 頁

(54)名稱

雜環衍生物

(57)摘要

本發明之課題在於提供一種根據 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而對於各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之新穎且優越的預防或治療方法。本發明之解決手段發現一種三取代三吡啶或三取代嘧啶衍生物，其顯示 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病(氣喘、異位性皮膚炎)、自體免疫疾病(關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等)及血液腫瘤(白血病)等之預防或治療劑，遂完成本發明。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201033194 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099104688

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*C07D403/04 (2006.01)*

*C07D413/14 (2006.01)*

*A61K31/5377(2006.01)*

*A61K31/506 (2006.01)*

*A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2009/02/12

日本

2009-029759

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋史江 TAKAHASHI, FUMIE (JP)；今田直 IMADA, SUNAO (JP)；鹽飽雅彥 SHIWAKU, MASAHIKO (JP)；加藤浩二 KATO, KOJI (JP)；深堀英彥 FUKAHORI, HIDEHIKO (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 259 頁

(54)名稱

雜環衍生物

(57)摘要

本發明之課題在於提供一種根據 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而對於各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之新穎且優越的預防或治療方法。本發明之解決手段發現一種三取代三吡啶或三取代嘧啶衍生物，其顯示 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病(氣喘、異位性皮膚炎)、自體免疫疾病(關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等)及血液腫瘤(白血病)等之預防或治療劑，遂完成本發明。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有藥理活性之雜環衍生物及/或其鹽。又，本發明係關於含有上述雜環衍生物及/或其鹽作為活性成分的醫藥或醫藥組成物。

### 【先前技術】

磷脂醯肌醇-3-激酶(PI3K)係從植物或酵母至以人類為首的哺乳類而跨種普遍存在的快速訊息傳遞激酶。PI3K 係將屬於細胞膜磷脂質之磷脂醯肌醇、磷脂醯肌醇-4-磷酸及磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸進行磷酸化的酵素，由各個基質產生磷脂醯肌醇-3-磷酸、磷脂醯肌醇-3,4-二磷酸及磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。此等所產生之磷酸化磷脂醯肌醇係於細胞內發揮第二訊息者(second messenger)的作用。尤其是 PIP3 使具有 Pleckstrin homology(PH)區域之各種分子移行至細胞膜附近，誘發此等分子的活性化，故被認為係最重要的磷酸化磷脂醯肌醇(「The Journal of Biological Chemistry」，1999 年，第 274 卷，p.8347-8350)。

PI3K 係根據各種特徵而分類為 Class I、II、III 之 3 個等級，但由於生體內生產 PIP3 的唯一酵素為 Class I PI3K，故 Class I PI3K 被認為是最重要的等級(「Biochimica et Biophysica Acta」，2008 年，第 1784 卷，p.159-185)。Class I PI3K 係進一步分類為 IA 及 IB。Class IA PI3K 係由具有

110kDa 之觸媒次單元(p110 $\alpha$ 、 $\beta$  或  $\delta$ )與 50~85kDa 之調節次單元(p85 $\alpha$ 、p85 $\beta$ 、p55 $\alpha$ 、p55 $\gamma$  或 p50 $\alpha$ )之組合的雜二元體所構成，Class IB PI3K 屬於 110kDa 之觸媒次單元(p110 $\gamma$ )與 101kDa 之調節次單元(p101)的雜二元體(「Nature Immunology」，2003 年，第 4 卷，p.313-319)。以下，將各個 PI3K 的名稱對應其等所含之觸媒次單元而表記為 PI3K $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  及  $\gamma$ 。

已報有 PI3K $\alpha$  及  $\beta$  係廣泛存在於生體內，而缺乏其等的小鼠均造成胎性致死(「The Journal of Biological Chemistry」，1999 年，第 274 卷，p.10963-10968;「Mammalian Genome」，2002 年，第 13 年，p.169-172)。使用了亞型選擇性化合物的研究結果，PI3K $\alpha$  係於胰島素訊息傳遞方面擔任重要角色，並報告有 PI3K $\alpha$  阻礙劑將引發胰島性抵抗性(「Cell」，2006 年，第 125 卷，p.733-747)。又，PI3K $\beta$  係與血小板凝集有關，已報告有 PI3K $\beta$  阻礙劑具有抗血栓作用(「Nature Medicine」，2005 年，第 11 卷，p.507-514)。相對於此，欠缺 PI3K $\delta$  或  $\gamma$  之小鼠均正常誕生，於成長、壽命及繁殖等方面亦未發現問題(「Science」，2000 年，第 287 卷，p.1040-1046;「Molecular and Cellular Biology」，2002 年，第 22 卷，p.8580-8591)。尤其是 PI3K $\delta$  之表現極端地侷限於血球及淋巴系統組織中，在欠缺其之小鼠中確認到明顯的淋巴球的活性化障礙。已知淋巴球之活性化與免疫・炎症有密

切關連，選擇性地阻礙 PI3K $\delta$  之化合物有可能成為兼具強力之淋巴球活性化阻礙作用與安全性的免疫・炎症抑制劑。

介白素 2(IL-2)係主要由活性化 T 細胞所產生之一種細胞介素。IL-2 係經由屬於其受體的 IL-2 受體，誘發淋巴球的增殖及活性化。IL-2 係對免疫系統之活性化訊息傳遞為非常重要的分子，其產生抑制劑(例如塔克利瑪(tacrolimus)及環孢靈 A(cyclosporine A))在臨床上被使用作為免疫抑制劑。

又，如巴斯力莫(Basiliximab)及達克利莫(Daclizumab)般之抗 IL-2 受體單株抗體亦於臨床上被使用作為免疫抑制劑。

B 細胞係與 T 細胞並齊之淋巴球的主要子集之一，屬於成為液性免疫主體的細胞。液性免疫係於病原菌之感染防禦方面擔任極重要的角色，但已知在關節風濕等自體免疫疾病上，其引起液性免疫之異常活性化，而與病態形成有密切相關性。實際上，抗 CD20 抗體之利妥昔(Rituximab)在臨床上已使用作為對關節風濕之治療藥。

作為 PI3K $\delta$  選擇性阻礙劑，已報告有噻唑啉-4-酮衍生物(專利文獻 1~3)，並揭示其對炎症、免疫疾病、血液腫瘤(白血病等)等的有效性。作為其他之 PI3K $\delta$  選擇性阻礙劑，已報告有噻唑脲衍生物(專利文獻 4)，並揭示其對炎症、免疫疾病等的有效性。

作為三吡及嘧啶衍生物，已報告有以下化合物。於專利文獻 5~9 揭示了式(A)之化合物具有抗腫瘤活性。專利文獻 10

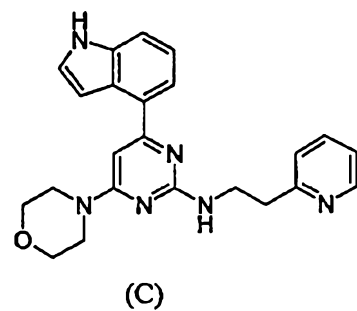
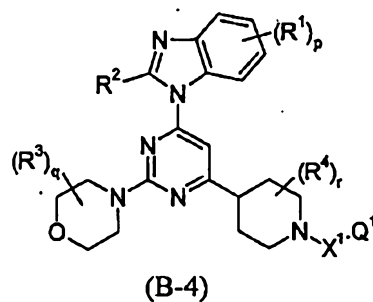
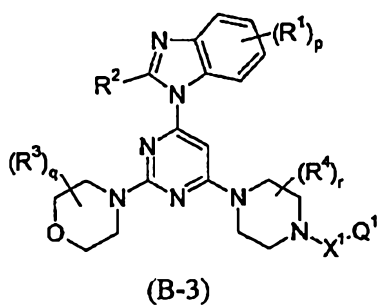
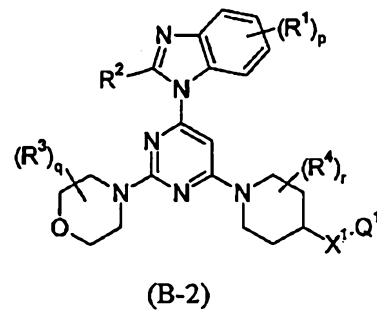
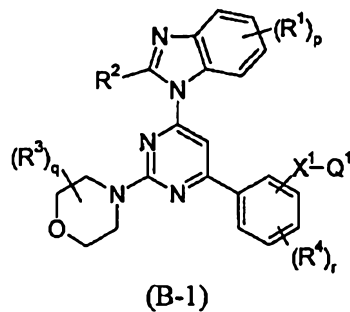
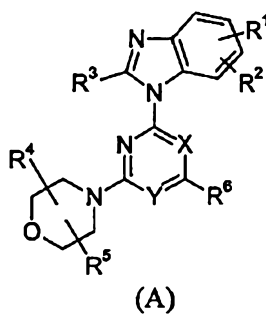
及非專利文獻 1 中報告了式(A)之之化合物於免疫系統細胞中之 PI3K 阻礙作用，並揭示式(A)化合物之作為免疫抑制劑的有效性。然而，並未揭示本案記載之化合物，亦未記載有關 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用的細節。

(式中， $R^3$  表示 H 或二氟甲基等， $R^6$  表示咪啉基、N-六氫吡啶基等之環基，或可被  $C_{1-6}$  烷基、羥基  $C_{1-6}$  烷基、咪啉基  $C_{1-6}$  烷基所取代之胺基等。其他記號參照該公報。)

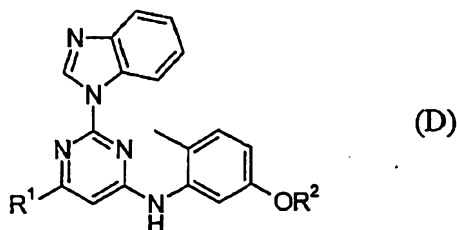
專利文獻 11~22 中揭示了式(B-1)~(B-4)之化合物具有 PI3K 阻礙作用。然而，並未揭示本案記載之化合物，亦未記載有關 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用。

(式中記號係參照該公報。)

專利文獻 23 及 24 中揭示了以式(C)所代表之化合物具有 PI3K 阻礙作用。然而，並未揭示本案記載之化合物。



非專利文獻 2 中教示了式(D)之 2 級胺化合物具有 Lck 阻礙作用及 IL-2 產生抑制作用，可應用至自體免疫疾病及器官移植之排斥反應上。然而，並無有關 PI3K 阻礙作用的記載。



(式中，R<sup>1</sup> 表示咪啉基等，R<sup>2</sup> 表示 H 或甲基。)

[專利文獻 1]國際公開第 01/81346 號說明書

[專利文獻 2]國際公開第 03/035075 號說明書

[專利文獻 3]國際公開第 2005/113556 號說明書

[專利文獻 4]國際公開第 2008/000421 號說明書

[專利文獻 5]歐洲專利申請案公開第 1020462 號說明書

[專利文獻 6]國際公開第 00/43385 號說明書

[專利文獻 7]歐洲專利申請案公開第 1389617 號說明書

[專利文獻 8]歐洲專利申請案公開第 1557415 號說明書

[專利文獻 9]歐洲專利申請案公開第 1741714 號說明書

[專利文獻 10]歐洲專利申請案公開第 1864665 號說明書

[專利文獻 11]國際公開第 2008/032027 號說明書

[專利文獻 12]國際公開第 2008/032028 號說明書

[專利文獻 13]國際公開第 2008/032033 號說明書

[專利文獻 14]國際公開第 2008/032036 號說明書

[專利文獻 15]國際公開第 2008/032041 號說明書

[專利文獻 16]國際公開第 2008/032060 號說明書

[專利文獻 17]國際公開第 2008/032064 號說明書

[專利文獻 18]國際公開第 2008/032072 號說明書

[專利文獻 19]國際公開第 2008/032077 號說明書

[專利文獻 20]國際公開第 2008/032086 號說明書

[專利文獻 21]國際公開第 2008/032089 號說明書

[專利文獻 22]國際公開第 2008/032091 號說明書

[專利文獻 23]國際公開第 2007/042810 號說明書

[專利文獻 24]國際公開第 2008/125839 號說明書

[非專利文獻 1]「Journal of the National Cancer Institute」，  
2006 年，第 98 卷，p.545-556

[非專利文獻 2]「Bioorganic & Medicinal Chemistry  
Letters」，2006 年，第 16 卷，p.5973-5977

### 【發明內容】

(發明所欲解決之問題)

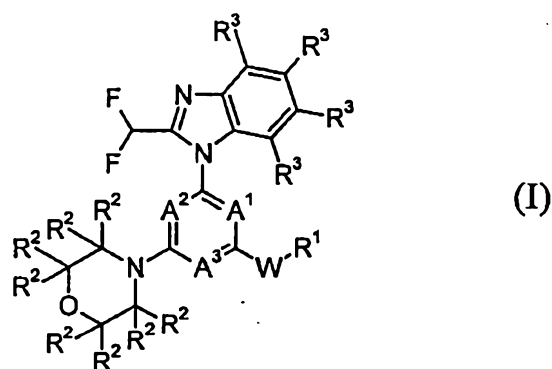
本發明之課題在於提供一種可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之預防或治療劑，可有效作為醫藥的新穎化合物。

(解決問題之手段)

本發明者等人係針對具有 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑

制作用)的化合物進行潛心研究，結果發現，新穎之三吡啶或嘧啶衍生物係具有優越的 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之預防或治療劑，遂完成本發明。

亦即，本發明係關於式(I)之化合物或其鹽，以及式(1)之化合物或其鹽，以及含有賦形劑之醫藥組成物。

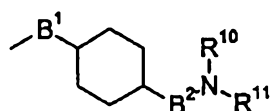


[式中，

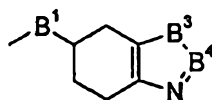
$A^1$ 、 $A^2$  及  $A^3$ ：相同或相異，係為 CH 或 N，其中， $A^1 \sim A^3$  中 2 個以上為 N；

W：NH 或 O；

$R^1$ ：



或



$R^2$ ：相同或相異，係為 H 或鹵素或可被-OH 取代的低級烷基；

$R^3$ ：相同或相異，係為 H 或鹵素；

$B^1$ ：鍵結或  $C_{1-4}$  伸烷基；

$B^2$ ：鍵結或  $C_{1-4}$  伸烷基；

$B^3$ ：O、S 或  $NR^0$ ；

$B^4$ ： $CR^{12}$  或 N；

$R^0$ ：相同或相異，係為 H 或低級烷基；

$R^{10}$ ：H；低級烷基，於此該低級烷基可被鹵素、-C(O)O-低級烷基、-OH 或-O-低級烷基所取代；低級烯基；低級炔基；-低級伸烷基-苯基，於此該苯基可被-O-低級烷基所取代；-低級伸烷基-O-低級伸烷基-苯基；

$R^{11}$ ：H、 $R^{100}$ 、-C(O) $R^{101}$ 、-C(O)O $R^{102}$ 、-C(O)N $R^{103}$  $R^{104}$  或 -S(O) $_2R^{105}$ ；

或者  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與其等所鍵結之 N 一起形成含有 1~4 個選自 O、S 及 N 之雜原子之 3~8 員的單環雜環基，該單環雜環亦可被下述基團所取代：可被鹵素或 OH 或-O-低級烷基或雜環所取代之低級烷基、側氧基、-C(O)O-低級烷基、 $N(R^0)_2$ 、鹵素、-CN、-OH、-O-低級烷基、-O-C(O)-低級烷基、-O-低級伸烷基-苯基或雜環基；

$R^{12}$ ： $R^0$  或胺基；

$R^{100}$ ：低級烷基，於此該低級烷基亦可被選自鹵素、

-C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)O-低級烷基、-CN、-OH、-O-低級烷基、  
-O-低級伸烷基-苯基、-NHC(O)O-低級伸烷基-苯基及-S(O)<sub>2</sub>-  
低級烷基之基所取代；低級烯基；低級炔基；

-X-環烷基，於此該環烷基亦可被選自低級烷基、苯基、  
低級伸烷基-O-低級烷基、-O-低級烷基及-低級伸烷基-苯基  
(於此該苯基亦可被-O-低級烷基所取代)之基所取代；

-X-芳基，於此該芳基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素  
低級烷基、苯基、-CN、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵素低級  
烷基、-O-低級伸烷基-OH、-O-低級伸烷基-苯基、-S(O)<sub>2</sub>-  
低級烷基、-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、吡咯啉基、可被 OH 所取代之哌啉基、  
咪啉基及三唑基之基所取代；或

-X-雜環基，於此該雜環基亦可被選自低級烷基、鹵素、  
鹵素低級烷基、苯基、咪啉基、-C(O)O-低級伸烷基-苯基、  
-OH、-低級伸烷基-苯基及-低級伸烷基-OH 之基所取代；

R<sup>101</sup>：低級烷基，於此該低級烷基亦可被選自下述之基團所  
取代：鹵素；-C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-C(O)-哌啉基(於此該哌啉基亦  
可被-低級伸烷基-OH 所取代)；-CN；-OH；-O-低級烷基；  
-O-低級伸烷基-苯基；-O-低級伸烷基-O-低級烷基；-O-(亦  
可被-CN 取代之苯基)；-S(O)<sub>2</sub>-低級烷基；-S(O)<sub>2</sub>-苯基；  
-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-N(R<sup>0</sup>)-低級烷基，於此該低級烷基亦可被-O-低級  
烷基所取代；-NH-苯基；-NHC(O)-低級烷基；-NHC(O)-苯  
基；-NHC(O)- (亦可被-OH 所取代之吡啶基)；-N(R<sup>0</sup>)C(O)O-

低級烷基；-NHC(O)O-低級伸烷基-苯基；-NHS(O)<sub>2</sub>-苯基，於此該苯基亦可被選自低級烷基及鹵素之基所取代；及-NHS(O)<sub>2</sub>-噻吩基；

-X-環烷基，於此該環烷基亦可被選自苯基、-CN、-OH、-O-低級烷基及-低級伸烷基-OH之基所取代；

-X-苯基，於此該苯基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、-C(O)O-低級烷基、-CN、-OH、-O-低級烷基、-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>0</sup>)-低級伸烷基-OH、-N(-低級伸烷基-OH)<sub>2</sub>、-NHC(O)-低級烷基、-N(R<sup>0</sup>)C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-低級烷基、-S(O)<sub>2</sub>N(低級烷基)<sub>2</sub>、-低級伸烷基-OH、-低級伸烷基-O-低級烷基、-X-哌啶基、-X-咪啉基及-X-(亦可被低級烷基所取代之哌啶基)之基所取代；

-X-雜環基，於此該雜環基亦可被選自下述之基團所取代：低級烷基、鹵素、-OH、鹵素低級烷基、苯基、-C(O)O-低級烷基、-C(O)O-低級伸烷基-苯基、-C(O)- (亦可被-OH所取代之吡啶基)、-C(O)-低級烷基、側氧基、-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>0</sup>)C(O)O-低級烷基、-S(O)<sub>2</sub>-苯基、可被低級烷基所取代之哌啶基、-X-吡啶基、-低級伸烷基-苯基、-低級伸烷基-OH、-低級伸烷基-O-低級烷基及-低級伸烷基-(亦可被低級烷基所取代之吡啶基)；或

-C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>102</sup>：低級烷基；

$R^{103}$  : H 或低級烷基 ;

$R^{104}$  : 低級烷基 , 於此該低級烷基亦可被選自 -CN、-OH、-O-低級烷基或  $-N(R^0)_2$  之基所取代 ;

-X-苯基 , 於此該苯基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、-CN、-O-低級烷基、-O-鹵素低級烷基及  $-N(R^0)_2$  之基所取代 ; 或

-X-雜環基 ;

或  $R^{103}$  及  $R^{104}$  與其等所鍵結之 N 一起形成咪啉基 ;

$R^{105}$  : 低級烷基 , 於此該低級烷基亦可被選自鹵素及 -O-苯基 (於此該苯基亦可被 -O-低級烷基所取代) 或雜環基之基所取代 ;

低級烯基 ;

-X-環烷基 ;

-X-芳基 , 於此該芳基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、苯基、 $-C(O)O$ -低級烷基、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、-CN、 $-C(O)$ -低級烷基、 $-C(O)$ -吡啶基、-O-低級烷基、-O-鹵素低級烷基、-O-環烷基、-O-苯基、-O-低級伸烷基 -CN、 $-X-NHC(O)$ -低級烷基、 $-NHC(O)$ -咪啉基、 $-S(O)_2$ -低級烷基、 $-N(R^0)C(O)N(R^0)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^0)_2$  及  $-S(O)_2$ -咪啉基之基所取代 ;

-X-雜環基 , 於此該雜環基亦可被低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、苯基、 $-C(O)$ -低級烷基、 $-C(O)$ -鹵素低級烷基、

-C(O)-環烷基、-O-低級烷基、-O-苯基、側氧基、-NHC(O)-  
低級烷基、咪啉基及異噁唑基所取代；或  
-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；

X：鍵結或低級伸烷基。]

本說明書中，上述定義之符號在未特別限定下則依相同意義使用。

另外，本發明係關於一種含有式(I)之化合物或其鹽的各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等的預防用或治療用醫藥組成物，亦即係關於一種含有式(I)之化合物或其鹽的各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等的預防劑或治療劑。

另外，本發明係關於式(I)之化合物或其鹽的用途，其用於製造各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等的預防用或治療用醫藥組成物。

另外，本發明係關於一種各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等的預防或治療方法，係包括對患者投予式(I)之化合物或其鹽的有效量。

另外，本發明係關於一種含有式(I)之化合物或其鹽之PI3K $\delta$ 選擇性阻礙劑及/或IL-2產生抑制劑。

另外，本發明係關於一種生產各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之預防或治療用醫藥組成物的方法，其包括將式(I)之化合物或其鹽、及製藥

學上所容許之載體、溶劑或賦形劑混合的步驟。

另外，本發明係關於一種商業包裝，其含有：含有式(I)之化合物或其鹽之醫藥組成物及式(I)之化合物或其鹽係可使用於或應使用於治療或預防各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等的記載，

(發明效果)

式(I)之化合物由於具有 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，故可使用作為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之預防或治療劑。

#### 【實施方式】

以下詳細說明本發明。

本說明書中之定義中，「烷基」、「烯基」、「炔基」及「伸烷基」係在未特別限定下，指直鏈或分枝狀之烴鏈。

「低級烷基」係指碳數 1 至 7(以下記為 C<sub>1-7</sub>)之烷基，進一步作為其他態樣為碳數 1 至 6(以下記為 C<sub>1-6</sub>)之烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等。作為其他態樣為 C<sub>1-4</sub> 烷基，再其他態樣為甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基。

「低級烯基」係指直鏈或分枝狀之 C<sub>2-6</sub> 烯基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-2-

丙烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基等。作為其他態樣為  $C_{2-4}$  烯基，進一步其他態樣為乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基。

「低級炔基」係指直鏈或分析狀之  $C_{2-6}$  炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、1,3-丁二炔基、1,3-戊二炔基等。作為其他態樣為  $C_{2-4}$  炔基，進一步其他態樣為丙炔基、丁炔基、戊炔基、1-甲基-2-丙炔基。

「低級伸烷基」係指  $C_{1-6}$  伸烷基，例如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、伸丙基、甲基亞甲基、乙基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、1,1,2,2-四甲基伸乙基等。作為其他態樣為  $C_{1-5}$  伸烷基，進一步其他態樣為亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基。

「鹵素」係指 F、Cl、Br、I。

「鹵素低級烷基」係指被 1 個以上鹵素所取代之低級烷基。其他態樣為被 1~5 個鹵素所取代之低級烷基，進一步其他態樣為三氟甲基。

「環烷」係指  $C_{3-10}$  之飽和烴環，亦可具有交聯。

「環烷基」係指可由環烷去除 1 個氫之  $C_{3-10}$  飽和烴環基，亦可具有交聯。例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、聯環[2.2.1]庚基、聯環[2.2.2]辛基、金剛烷基等。其他態樣為  $C_{3-8}$  環烷基，進一步其他態樣為環丙基、

環丁基、環戊基、環己基。

「環烯」係指  $C_{4-15}$  之環烯。

「環烯基」係指可由環烯去除 1 個氫之  $C_{4-15}$  環烯基。

「芳基」係指  $C_{6-14}$  之單環至三環式芳香族烴環基，包括  $C_{5-8}$  環烯與藉其雙鍵部分經縮合之環基。例如苯基、萘基、四氫萘基、二氫茛基、茛基、蒽基等。其他態樣為苯基、萘基、二氫茛基，進一步其他態樣為苯基。

「雜環」基係指選自下述之環基：i)含有選自 O、S 及 N 之雜環原 1~4 個的 3~8 員環、其他態樣為 5~7 員之單環雜環；以及 ii)該單環雜環與選自由單環雜環、苯環、 $C_{5-8}$  環烷及  $C_{5-8}$  環烯所組成群的 1 或 2 個環進行縮環而形成之、含有選自 O、S 及 N 之雜原子 1~5 個的二至三環式雜環。亦可使屬於環原子之 S 或 N 氧化而形成氧化物或二氧化物，亦可具有交聯，亦可形成螺環。

作為「雜環」基可舉例如：氮丙啶基、四氫氮唉基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、環庚亞胺基(azocanyl)、哌啶基、二氮環庚烷基(homopiperazinyll)、環氧乙烷基、𪗇丁環基(oxetanyl)、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫呋喃基、四氫硫哌喃基、咪啉基、高咪啉基、異四氫噻唑基、硫咪啉基、吡咯基、𪗇噪基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、𪗇唑基、異𪗇唑基、𪗇二唑基、噻唑基、噻二唑基、二氫苯并苯硫基、苯

并咪唑基、四氫苯并咪唑基、二氫苯并呋唑基、苯并異呋唑基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、呋唑啉基、喹呋啉基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并呋唑基、苯并噻唑基、二氫苯并噻唑基、四氫苯并噻唑基、胍甲鹽基、吲哚基、吲哚啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、吡啶基、二苯并呋喃基、二苯并呋喃基、1,3-苯并二呋唑-5-基、異吡嗪基、二氫苯并呋啉基、1,4-苯并二吡啉基。作為其他態樣為 5~10 員之單環至二環式雜環基。

進一步其他之態樣有如：四氫氮唑基、吡咯啉基、哌啶基、氮雜環庚烷基、環庚亞胺基、哌啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫呋喃基、四氫硫哌喃基、咪啉基、高咪啉基、異四氫噻唑基、硫咪啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啉基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、噻二唑基、吲哚基、異吲哚基、二氫苯并苯硫基、苯并咪唑基、四氫苯并咪唑基、二氫苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、二氫苯并噻唑基、四氫苯并噻唑基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、異吡嗪基、二氫苯并呋啉基、1,4-苯并二吡啉基。

「飽和雜環」基係指上述「雜環」基中，構成環之鍵結僅由單鍵所構成者。

「飽和雜環」基可舉例如四氫氮唑基、吡咯啉基、哌啶基、氮雜環庚烷基、環庚亞胺基、哌啉基、四氫呋喃基、四氫哌

喃基、四氫苯硫基、四氫硫哌喃基、咪啉基、異噻唑基、硫咪啉基。

本說明書中，「亦可被取代」係指未取代、或具有 1 至 5 個取代基。又，在具有複數個取代基的情況，此等取代基可為相同，亦可彼此相異。

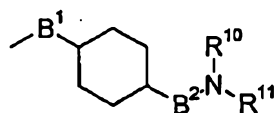
「PI3K $\delta$  選擇性阻礙劑」係指相對於 PI3K $\delta$  之阻礙活性，PI3K $\alpha$  之阻礙活性於 IC<sub>50</sub> 值顯示 10 倍以上、其他態樣為 30 倍以上、進一步其他態樣為 100 倍以上之數值的阻礙劑。

以下表示本發明之式(I)之化合物的某態樣。

(1) A<sup>3</sup> 為 N 之化合物，其他態樣係 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N 之化合物，進一步其他態樣係 A<sup>1</sup> 為 CH、A<sup>2</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N，或 A<sup>2</sup> 為 CH、A<sup>1</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N 的化合物，再其他態樣係 A<sup>1</sup> 為 CH、A<sup>2</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N 的化合物，又其他態樣係 A<sup>2</sup> 為 CH、A<sup>1</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N 的化合物。

(2) W 為 NH 之化合物，其他態樣係 W 為 O 之化合物。

(3) R<sup>1</sup> 為



之化合物。

(4) R<sup>2</sup> 為相同或相異之 H 或鹵素或可被 -OH 取代的低級烷基；其他態樣係 R<sup>2</sup> 為相同或相異之 H 或低級烷基；進一步其他態樣係 R<sup>2</sup> 為 H 之化合物，再其他態樣係 R<sup>2</sup> 為低級烷基

之化合物，又其他態樣係  $R^2$  為可被鹵素或 -OH 所取代之低級烷基的化合物。

(5)  $R^3$  為 H 之化合物。

(6)  $B^1$  為鍵結之化合物；其他態樣係  $B^1$  為  $C_{1-4}$  伸烷基之化合物；進一步其他態樣係  $B^1$  為亞甲基之化合物；再其他態樣係  $B^1$  為鍵結或亞甲基之化合物。

(7)  $B^2$  為鍵結之化合物；其他態樣係  $B^2$  為  $C_{1-4}$  伸烷基之化合物；進一步其他態樣係  $B^2$  為亞甲基之化合物；再其他態樣係  $B^2$  為鍵結或亞甲基之化合物。

(8)  $R^{10}$  為 H、可被鹵素或 -OH 所取代之低級烷基、-低級伸烷基 -O-低級烷基、低級烯基、低級炔基、-低級伸烷基-苯基或 -低級伸烷基-O-低級伸烷基-苯基的化合物，於此該苯基亦可被 -O-低級烷基所取代；其他態樣係  $R^{10}$  為 H、低級烷基或 -低級伸烷基-O-低級烷基的化合物；進一步其他態樣係  $R^{10}$  為 H 之化合物；再其他態樣係  $R^{10}$  為低級烷基之化合物；又其他態樣係  $R^{10}$  為 -低級伸烷基-O-低級烷基之化合物。

(9)  $R^{11}$  為  $R^{100}$  或  $-C(O)R^{101}$  之化合物；其他態樣係  $R^{11}$  為  $R^{100}$  之化合物；進一步其他態樣係  $R^{11}$  為  $-C(O)R^{101}$  之化合物；再其他態樣係  $R^{11}$  為  $-C(O)OR^{102}$  之化合物；又其他態樣係  $R^{11}$  為  $-C(O)NR^{103}R^{104}$  之化合物；另外其他態樣係  $R^{11}$  為  $-S(O)_2R^{105}$  之化合物。

(10)  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與其等所鍵結之 N 一起形成含有選自 O、S 及

N 之雜原子 1~4 個之 3~8 員的單環雜環基，且該單環雜環亦可被低級烷基、側氧基、鹵素低級烷基、-低級伸烷基-OH、-C(O)O-低級烷基、-C(O)NR<sup>103</sup>R<sup>104</sup>、N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、鹵素、-CN、-OH、-O-低級烷基、-低級伸烷基-O-低級烷基或雜環基所取代的化合物；作為其他態樣係 R<sup>10</sup> 及 R<sup>11</sup> 與其等所鍵結之 N 一起形成含有選自 O、S 及 N 之雜原子 1~4 個之 3~8 員的單環雜環基，且該單環雜環為低級烷基或側氧基的化合物。

(11)R<sup>100</sup> 為可被選自由-OH、鹵素及-O-低級烷基所組成群之基所取代之低級烷基的化合物；其他態樣係 R<sup>100</sup> 為可被選自由鹵素及-O-低級烷基所組成群之基所取代之低級烷基的化合物。

(12)R<sup>101</sup> 為亦可被選自由鹵素、-OH、-O-低級烷基及-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub> 所組成群之基所取代之低級烷基的化合物。

(13)上述(1)至(12)所記載之基中之二者以上之組合的化合物或其製藥學上所容許之鹽。

作為上述(13)之化合物的具體例，可舉例如以下化合物。

(14)如(3)之化合物中，A<sup>1</sup> 為 CH、A<sup>2</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N，或 A<sup>2</sup> 為 CH、A<sup>1</sup> 及 A<sup>3</sup> 為 N。

(15)如(14)之化合物中，B<sup>1</sup> 為鍵結或亞甲基，B<sup>2</sup> 為鍵結。

(16)如(15)之化合物中，R<sup>2</sup> 為相同或相異之 H 或低級烷基。

(17)如(16)之化合物中，R<sup>3</sup> 為 H。

(18)如(17)之化合物中，R<sup>10</sup> 為亦可被下述者所取代：H、亦

可被鹵素或-OH 所取代之低級烷基、-低級伸烷基-O-低級烷基、低級烯基、低級炔基、-低級伸烷基-苯基、或-低級伸烷基-O-低級伸烷基-苯基(於此，該苯基亦可被-O-低級烷基所取代)。

(19)如(17)之化合物中， $R^{10}$  為 H、低級烷基或-低級伸烷基-O-低級烷基。

(20)如(18)或(19)之化合物中， $R^{11}$  為  $R^{100}$  或  $-C(O)R^{101}$ 。

(21)如(20)之化合物中， $R^{100}$  為亦可被選自由-OH、鹵素及-O-低級烷基所組成群之基所取代的低級烷基。

(22)如(20)之化合物中， $R^{100}$  為亦可被選自由鹵素及-O-低級烷基所組成群之基所取代的低級烷基。

(23)如(20)之化合物中， $R^{101}$  為亦可被選自由鹵素、-OH、-O-低級烷基及  $-N(R^0)_2$  所組成群之基所取代的低級烷基。

(24)如(17)之化合物中， $R^{10}$  及  $R^{11}$  與其等所鍵結之 N 一起形成含有選自 O、S 及 N 之雜原子 1~4 個之 3~8 員的單環雜環基，且該單環雜環亦可被低級烷基、側氧基、鹵素低級烷基、-低級伸烷基-OH、 $-C(O)O$ -低級烷基、 $-C(O)NR^{103}R^{104}$ 、 $N(R^0)_2$ 、鹵素、-CN、-OH、-O-低級烷基、-低級伸烷基-O-低級烷基或雜環基。

(25)如(17)之化合物中， $R^{10}$  及  $R^{11}$  與其等所鍵結之 N 一起形成含有選自 O、S 及 N 之雜原子 1~4 個之 3~8 員的單環雜環基，且該單環雜環亦可被低級烷基或側氧基所取代。

(26) 自由 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}氧基)環己基]-N,N-二甲基甘胺鹽胺，

N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]-N,N-二甲基甘胺鹽胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-氟乙基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺，

6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基-N-[(反-4-咪啉-4-基環己基)甲基]嘧啶-4-胺，

1-[{反-4-[({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇，

1-[{反-4-[({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(乙基)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[乙基(1-甲氧基丙烷-2-基)胺基]環己基}甲基)-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-{{反-4-(二丙基胺基)環己基}甲基}-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺，

3-[{反-4-[({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-

基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丁烷-2-醇，

6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]環己基}甲基)-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-胺，

3-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丁烷-2-醇，

3-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丁烷-2-醇，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(1-甲氧基丙烷-2-基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[乙基(1-甲氧基丙烷-2-基)胺基]環己基}甲基)-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2S)-2-(氟甲基)吡咯啶-1-基]環己基}甲基)-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺，及  
6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2S)-2-(氟甲基)四氫氮唉-1-基]環己基}甲基)-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-胺

所組成群選出之式(I)記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

式(I)之化合物中，視取代基種類可存在互變異構物或幾何

異構物。本說明書中，式(I)之化合物雖然僅依異構物之一形態記載，但本發明亦包括其以外之異構物，亦包括使異構物經分離者、或其等之混合物。

另外，式(I)之化合物中有時係具有不對稱碳原子或不對稱軸，根據此而可存在光學異構物。本發明亦可包括使式(I)之化合物之光學異構物經分離者、或其等之混合物。

再者，本發明亦包括式(I)之化合物於製藥學上所容許之前驅物。所謂製藥學上所容許之前驅物，係指具有在藉加溶媒分解或生理學條件下，可轉換為胺基、羥基、羧基等之基的化合物。作為形成前驅物之基，可舉例如 Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)或「醫藥品之開發」(廣川書店，1990 年)第 7 卷 分子設計 163-198 所記載之基。

另外，式(I)之化合物有時係視取代基種類而形成酸加成鹽或與鹼的鹽，在此種鹽為製藥學上所容許之鹽的前提下則其包括於本發明中。具體可舉例如：與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸的酸加成鹽；與甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、苯乙醇酸、酒石酸、二苳甲醯基酒石酸、二甲苳甲醯基酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苳磺酸、天冬胺酸、麩胺酸等之有機酸的酸加成鹽，與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等之無機鹼的鹽，與甲基胺、乙基胺、乙醇胺、離胺酸、鳥胺酸等之有機鹼的鹽，與乙醯基白胺酸等之

各種胺基酸及胺基酸衍生物的鹽或銨鹽等。

再者，本發明亦包括式(I)之化合物及其製藥學上所容許之鹽的各種水合物或溶媒合物，以及結晶多形的物質。又，本發明亦包括以各種之放射性或非放射性同位物所標記的化合物。

(製造法)

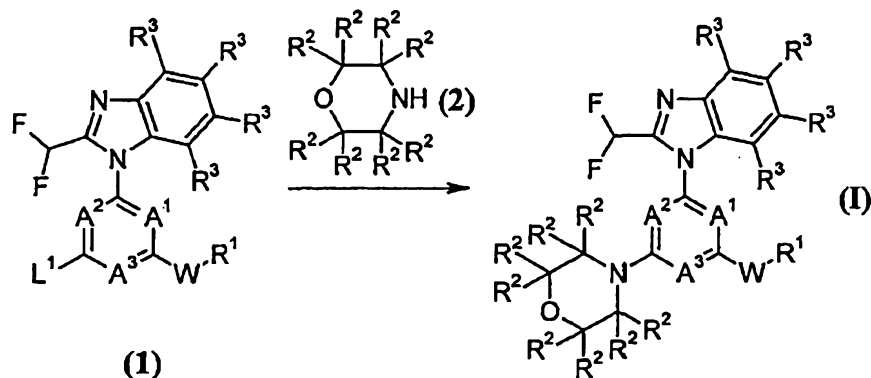
式(I)之化合物及其製藥學上所容許之鹽，係利用根據其基本骨架或取代基之種類的特徵，可應用各種公知合成法進行製造。此時，視官能基種類，由製造技術方面而言，有時將該官能基於原料至中間體之階段先取代為適當之保護基(可容易轉化為該官能基之基)係屬有效。作為此種官能基，有如胺基、羥基、羧基等，作為其等之保護基，可舉例如 Greene 及 Wuts 著「Protective Groups in Organic Synthesis(第 3 版，1999 年)」記載之保護基等，可視此等之反應條件而適當選擇使用。此種方法中，在導入該保護基而進行反應後，視需要藉由去除保護基，則可得到所需的化合物。

另外，式(I)之化合物之前驅物係與上述保護基相同，可藉由在原料至中間體的階段導入特定基、或使用所得之式(I)之化合物進一步進行反應，而予以製造。反應可藉由應用一般之酯化、醯胺化、去氫等從業者所公知的方法而進行。

以下，說明式(I)之化合物之代表性製造法。各製法亦可參照該說明所附加之參考文獻而進行。又，本發明之製造法並

不限定於以下所示之例子。

(第 1 製法)



(式中， $L^1$  表示脫離基。以下相同。)

式(I)之化合物可藉由化合物(1)與化合物(2)之反應而獲得。脫離基之例子係包括鹵素、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基。

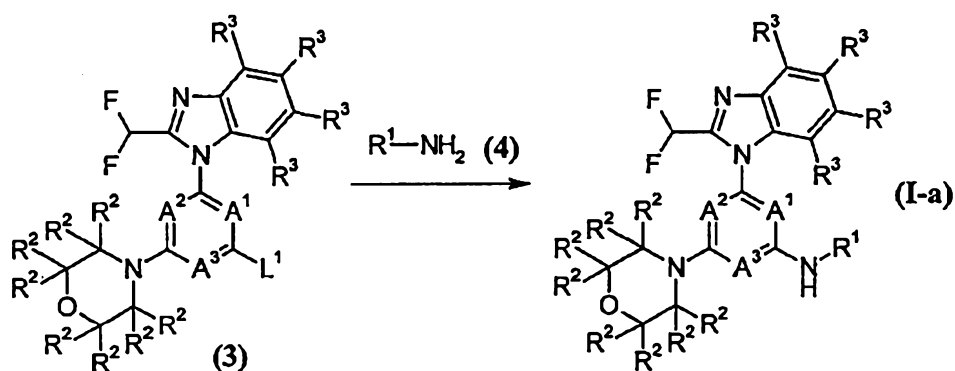
此反應中，使用等量之化合物(1)與化合物(2)或其一方為過剩量，將此等混合物於對反應呈惰性的溶媒中、或無溶媒下，自冷卻下至加熱回流下、較佳為  $0^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  下，攪拌通常 0.1 小時~5 日。於此所使用之溶媒的例子，並無特別限定，可舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類，二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等之醚類，二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類，N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、醋酸乙酯、乙腈及此等之混合物。在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或 N-甲基咪啉等之有機鹼，或碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨或氫氧化鉀等之無機鹼的存在下進行反應時，於使反應順利進行方面而言較為有利。

(文獻)

S. R. Sandler 及 W. Karo 著，「Organic Functional Group Preparations」，第 2 版，第 1 卷，Academic Press Inc.，1991 年

日本化學會編，「第 5 版 實驗化學講座(第 14 卷)」，丸善，2005 年

(第 2 製法)

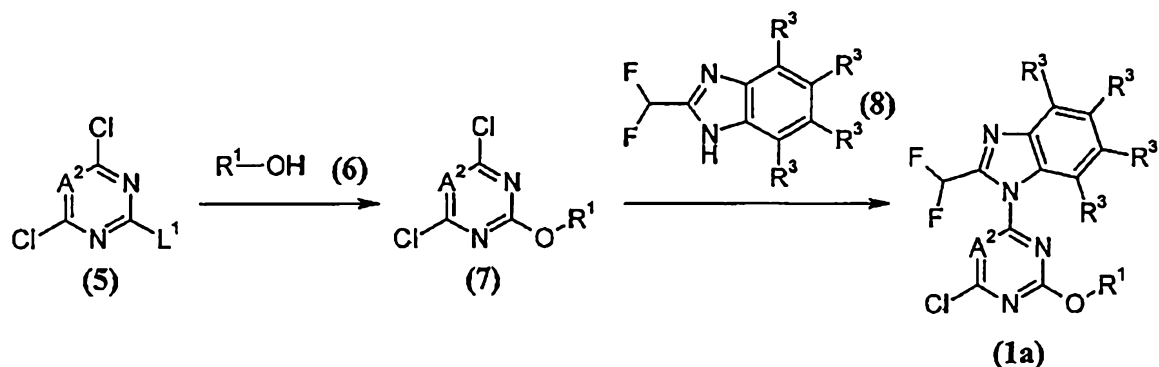


式(I-a)之化合物可藉由化合物(3)與化合物(4)之反應而獲得。反應條件與第 1 製法相同。

式(I)之化合物中之基  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$  上的各種取代基，係以式(I)之化合物作為原料，藉由使用後述實施例記載之反應、從業者當明白的反應或此等之變化法，可輕易轉換為其他官能基。例如可將 O-烷基化、N-烷基化、還原、水解、醯胺化等從業者可一般性採用的步驟予以任意組合而進行。

(原料化合物之製造)

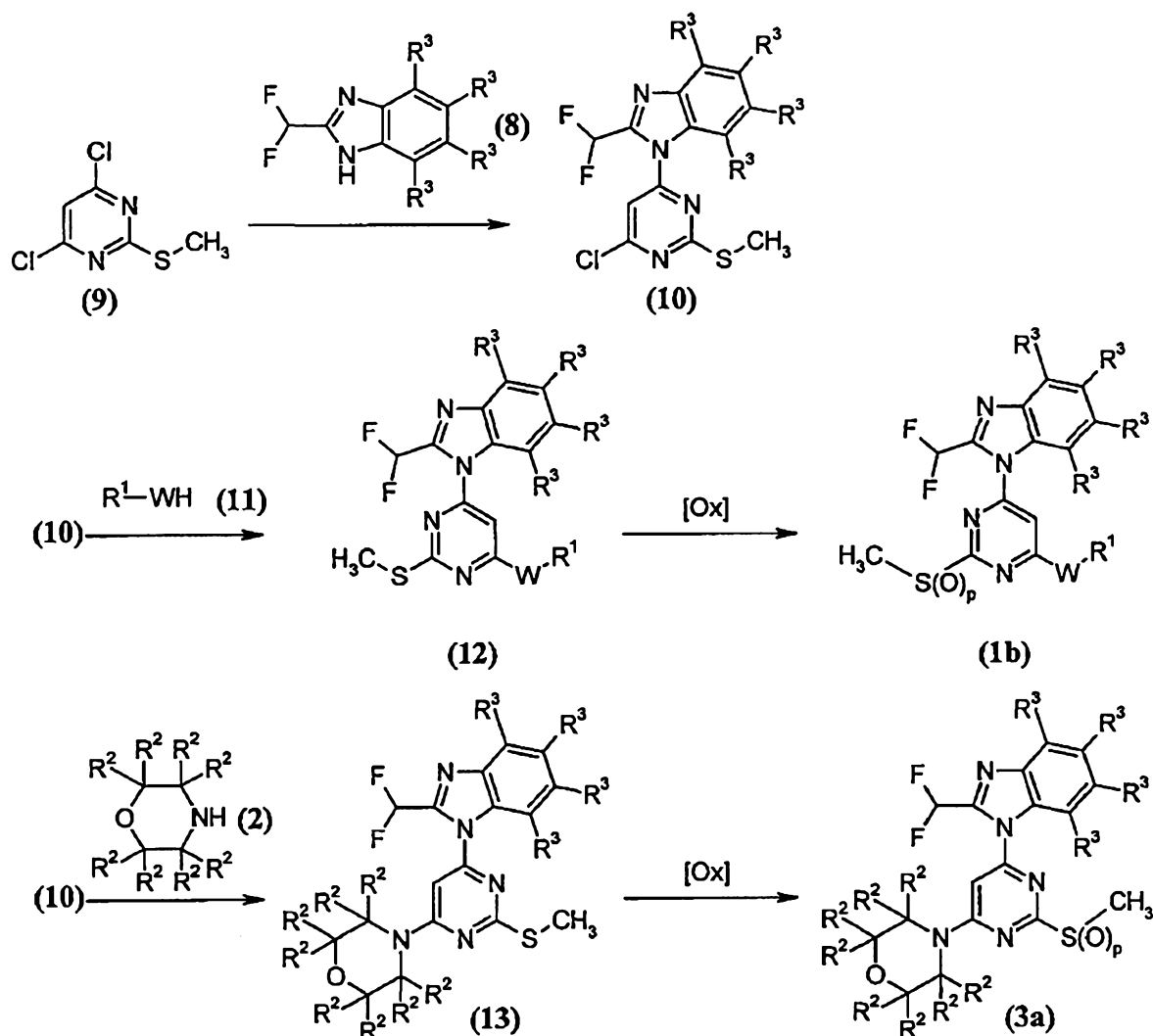
上述製造法中之原料化合物，可使用例如下述方法、後述製造例記載之方法、公知方法、或其等之變化法而製造。



化合物(7)可藉由化合物(5)與化合物(6)之反應而獲得。此反應中，係使用等量之化合物(5)與化合物(6)或其一方為過剩量，將此等混合物於對反應呈惰性的溶媒中、或無溶媒下，自冷卻下至加熱回流下，攪拌通常 0.1 小時~5 日。於此所使用之溶媒的例子，並無特別限定，可舉例如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族烴類，二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等之醚類，二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類，N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞碲、醋酸乙酯、乙腈及此等之混合物。作為鹼之例子可舉例如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或 N-甲基咪啉等之有機鹼基，或碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨或氫氧化鉀或氫氧化鈉等之無機鹼。冠醚等之添加係於使反應順利進行方面有時較為有利。

化合物(1a)可藉由使化合物(7)與化合物(8)在鹼存在下進行反應而獲得。

## (原料合成 2)



(式中，Ox 表示氧化劑，p 表示 1 或 2。以下相同。)

化合物(10)可藉由使化合物(9)與化合物(8)在鹼存在下反應而獲得。

化合物(12)可藉由使化合物(10)與化合物(11)在鹼存在下反應而獲得。將反應混合物藉微波照射而加熱者係於使反應順利進行方面有時較為有利。

化合物(1b)可藉由化合物(12)之氧化反應而獲得。氧化反應可使用等量之化合物(12)與間氯過苯甲酸、過醋酸、過氧

化氫等之氧化劑或其一者為小過剩量，於冷卻下至加熱下進行。作為溶媒，可將芳香族烴類、鹵化烴類等之溶媒單獨或混合 2 種以上而使用。

另外，依與上述相同之反應條件藉由化合物(10)與化合物(2)之反應得到化合物(13)，接著可得到化合物(3a)。

其他之原料化合物(3)，例如可參考以下文獻記載之方法而製造。WO2002/088112、EP1389617、WO2008/032033、WO2008/032036、WO2008/032041、或 WO2008/032060。

式(I)之化合物係以游離化合物、其製藥學上所容許之鹽、水合物、溶媒合物或結晶多形之物質的型式被單離、精製。式(I)之化合物於製藥學上所容許之鹽，亦可藉由常法之造鹽反應而製造。單離、精製係應用萃取、分別結晶化、各種分離層析法等通常之化學操作而進行。

各種異構物係藉由選擇適當之原料化合物而製造，或可利用異構物間之物理化學性質之差而予以分離。例如，光學異構物係藉由消旋體之一般性光學分割法(例如，衍生為與光學活性之鹼或酸之非鏡像異構物鹽的分別結晶化，或使用手相管柱等的層析法等)而獲得，或由適當之光學活性之原料化合物而製造。

式(I)之化合物的藥理活性係藉由以下試驗而確認。

#### 1. PI3K $\delta$ 酵素阻礙活性

實驗中使用 PI3-Kinase HTRF Assay kit(Millipore 公司，

型錄編號 33-016)與人類 PI3K $\delta$  酵素(Millipore 公司，型錄編號 14-604)。測定法為依照附加之說明書。以下概略性表示。

將 PI3K $\delta$ (10ng/well)、卵磷脂肌醇-4,5-磷酸酯(10 $\mu$ M)、ATP(30 $\mu$ M)及試驗化合物於 384 孔盤進行混合(總合 20 $\mu$ L)，於室溫下培養 30 分鐘。添加 EDTA 及生物素化卵磷脂肌醇-3,4,5-三磷酸酯，使反應停止。其後添加鎢標記化抗 GST 抗體、GST 結合 GRP1 PH 區及卵白素-APC，培養一整夜。使用 HTRF 盤式儀測定 HTRF 率。將酵素未添加時之抑制率設為 100%，將酵素添加下試驗化合物未添加時之抑制率設為 0%，藉邏輯法算出化合物之 IC<sub>50</sub> 值。

## 2. PI3K $\alpha$ 酵素阻礙活性

將人類 PI3K $\alpha$ (12ng/well，Millipore 公司，型錄編號 14-062)、卵磷脂肌醇 (0.2 $\mu$ g/well)及試驗化合物於緩衝液(50mM Hepes、10mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、2mM EGTA、2mM DTT、pH7.3)中以 384 孔盤進行混合(總合 10 $\mu$ L)，於 37°C 下培養 3 小時。反應後，添加 Kinase-Glo Plus 試藥(Promega 公司，型錄編號 V3772)10 $\mu$ L，以亮度計測定發光。將酵素未添加時之抑制率設為 100%，將試驗化合物未添加時之抑制率設為 0%，藉邏輯法算出化合物之 IC<sub>50</sub> 值。

將數個化合物的結果示於表 1 及表 2。表中 Ex 表示後述實施例化合物編號，PI3K $\delta$  為 PI3K $\delta$  酵素阻礙活性之 IC<sub>50</sub> 值(nM)，PI3K $\alpha$  表示 PI3K $\alpha$  酵素阻礙活性的 IC<sub>50</sub> 值(nM)

[表 1]

| Ex  | PI3K $\delta$ | PI3K $\alpha$ |
|-----|---------------|---------------|
| 4   | 33            | 2000          |
| 5   | 11            | 210           |
| 6   | 4.6           | 330           |
| 10  | 7.1           | 1500          |
| 11  | 14            | 930           |
| 14  | 4.4           | 1400          |
| 18  | 5.0           | 2900          |
| 24  | 5.2           | >3000         |
| 27  | 20            | 990           |
| 39  | 9.5           | 470           |
| 40  | 3.6           | 1200          |
| 46  | 44            | >3000         |
| 47  | 16            | 900           |
| 52  | 3.4           | 2700          |
| 53  | 4.6           | 2700          |
| 95  | 4.9           | 2500          |
| 104 | 2.1           | 810           |
| 107 | 8.8           | 3000          |
| 108 | 2.8           | 2200          |
| 112 | 4.6           | 1400          |
| 116 | 5.2           | 180           |
| 123 | 0.85          | 460           |
| 125 | 1.8           | >3000         |
| 154 | 3.8           | 1800          |
| 174 | 5.9           | 2400          |
| 177 | 4.8           | >3000         |
| 185 | 4.3           | >3000         |
| 187 | 9.1           | 3000          |
| 190 | 4.1           | >3000         |
| 193 | 23            | 550           |
| 206 | 4.4           | 3300          |
| 208 | 8.6           | 2300          |

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

[表 2]

| Ex  | PI3K $\delta$ | PI3K $\alpha$ |
|-----|---------------|---------------|
| 434 | 4.3           | 1900          |
| 435 | 2.8           | 950           |
| 437 | 7.1           | 2200          |
| 438 | 3.6           | 2400          |
| 441 | 15            | 5900          |
| 442 | 10            | 2700          |
| 445 | 7.0           | 3400          |
| 446 | 8.9           | 1700          |
| 447 | 5.3           | 2900          |
| 449 | 14            | 1300          |
| 450 | 14            | 3500          |
| 456 | 13            | 1800          |
| 461 | 16            | 3800          |
| 471 | 8.1           | 1700          |
| 473 | 30            | 9900          |

| Ex  | PI3K $\delta$ | PI3K $\alpha$ |
|-----|---------------|---------------|
| 481 | 8.9           | 1100          |
| 482 | 4.6           | 3400          |
| 483 | 15            | 8700          |
| 484 | 1.5           | 2600          |
| 485 | 31            | >10000        |
| 486 | 9.8           | 3600          |
| 487 | 7.9           | 4400          |
| 488 | 30            | 5600          |
| 490 | 9.4           | 1600          |
| 491 | 4.5           | 570           |
| 495 | 14            | 6700          |
| 496 | 17            | 7600          |
| 497 | 16            | 10000         |
| 499 | 11            | 1500          |
| 500 | 14            | >10000        |

### 3. 小鼠活體內 IL-2 產生抑制試驗

實驗中係使用雄性 LEW/CrlCrlj 小鼠(日本 Charles River)(六周齡，體重 130~180g)。試驗化合物係懸濁於 0.5% 甲基纖維素溶液中，經口投予 5mL/kg。IL-2 產生係依 15mg/kg 之用量由尾靜脈注射伴刀豆球蛋白 A(Funakoshi 股份有限公司，型錄編號 L-1000)所引發。

試驗依以下所示規程進行。在投予伴刀豆球蛋白 A 之 2 小時或 16 小時前對小鼠經口投予試驗化合物。投予伴刀豆球蛋白 A，3 小時後進行採血。使用 ELISA 套組(R&D Systems, Inc.，型錄編號 DY502E)對血中之 IL-2 濃度進行定量。由試驗化合物投予群之 IL-2 產生量相對於投予了 Vehicle 之控制

群之 IL-2 產生量算出抑制率。

其結果，式(I)之化合物確認到具有優越的 IL-2 產生抑制活性。例如在投予伴刀豆球蛋白 A 之 2 小時前投予了試驗化合物(10mg/kg)的情況，實施例 4、11、24、40、46、194、201、202、206 及 219 之化合物分別顯示了 83%、80%、79%、94%、71%、89%、76%、80%、83%及 78%的抑制活性。

#### 4.小鼠細胞增殖抑制試驗

將由雄性 LEW/CrlCrlj 小鼠(日本 Charles River)所調製之脾細胞( $1.0 \times 10^5$  cells/well)、小鼠 F(ab')<sub>2</sub> fragment 抗-小鼠 IgM( $3 \mu\text{g/well}$ ，SouthernBiotech 公司，型錄編號 3082-14)及溶解於 DMSO 之試驗化合物(最終 DMSO 濃度 0.1%)，使用含有 10%FCS 之 RPMI-1640 培養基於 96 孔盤進行混合(總合  $200 \mu\text{L}$ )。於 CO<sub>2</sub> 培養機內培養 48 小時，於培養結束之 4 小時前添加 [<sup>3</sup>H]Thymidine( $925 \text{ GBq/mmol}$ ，Moravek Biochemicals 公司，型錄編號 MT6038) $0.037 \text{ MBq/well}$ 。使用細胞收集器，由 GF/C 玻璃過濾器回收細胞，使用液體閃爍計數器測定過濾器上之放射能。將未添加 IgM 時之 dpm(disintegration per minute，每分鐘衰變)設為抑制率 100%，將未添加試驗化合物時之 dpm 設為抑制率 0%，由邏輯法算出化合物之 IC<sub>50</sub> 值。

將數個化合物之結果示於表 3。表中 Ex 表示後述實施例化合物編號，IC<sub>50</sub> 值(nM)表示 B 細胞增殖抑制活性。

[表 3]

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

由上述試驗結果確認到，式(I)之化合物具有優越之 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)。因此可使用作為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之預防或治療劑。

上述各種器官移植，表示例如腎臟、肝臟、心臟等之移植。上述排斥反應包括有關 T 細胞之 T 細胞相關型排斥反應、有關 B 細胞之抗體相關型排斥反應。上述過敏疾病有如氣

喘、異位性皮膚炎等。上述自體免疫疾病係指關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等。血液腫瘤係指白血病等。

另外，式(I)之化合物係其 PI3K $\delta$  阻礙作用較 PI3K $\alpha$  阻礙作用為非常強的選擇性阻礙劑，故可成為不造成因 PI3K $\alpha$  阻礙作用所引起之胰島素抵抗性的優越免疫抑制劑。

含有式(I)之化合物或其鹽之1種或2種以上作為有效成分的醫藥組成物，可使用該領域一般使用之賦形劑、亦即藥劑用賦形劑或藥劑用載體等，藉通常使用之方法進行調製。

投予可為由丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等所進行的經口投予，或關節內、靜脈內、肌肉內等之注射劑、栓劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等所進行的非經口投予的任一種形態。

作為用於經口投予的固體組成物，係使用錠劑、散劑、顆粒劑等。此種固體組成物中，係將1種或2種以上之有效成分與至少1種之情性賦形劑，例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羥丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙基吡咯啉酮及/或甲基矽酸鋁酸鎂等混合。組成物係依常法，亦可含有情性之添加劑，例如硬脂酸鎂般之潤滑劑或羧甲基澱粉鈉等之崩解劑、穩定化劑、溶解輔助劑。錠劑或丸劑中視需要亦可由糖衣或胃溶性或腸溶性物質之膜所被覆。

用於經口投予之液體組成物，係含有藥劑學上所容許之乳濁劑、溶液劑、懸濁劑、糖漿劑或酏劑等，並含有一般所使用之惰性稀釋劑，例如精製水或乙醇。該液體組成物係除了惰性稀釋劑以外，亦可含有可溶化劑、濕潤劑、懸濁劑般之輔助劑、甘味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

用於非經口投予之注射劑係含有無菌之水性或非水性溶劑、懸濁劑或乳濁劑。作為水性之溶劑，係含有例如注射用蒸餾水或生理食鹽液。作為非水性之溶劑，例如丙二醇、聚乙二醇或橄欖油等之植物油、乙醇等之醇類或聚山梨醇酯80(藥典名)等。此種組成物亦可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定化劑或溶解輔助劑。此等可藉由通過菌保留過濾器之過濾、殺菌劑之調配、或照射而予以無菌化。另外，此等亦可製造無菌之固體組成物，於使用前溶解或懸濁液於無菌水或無菌之注射用溶媒中而使用。

作為外用劑，包括軟膏劑、硬膏劑、乳膏劑、凝膠劑、敷劑、噴霧劑、洗劑、點眼劑、眼軟膏等。包括一般使用之軟膏基劑、洗劑基劑、水性或非水性之液劑、懸濁劑、乳劑等。例如，作為軟膏或洗劑基劑，可舉例如聚乙二醇、丙二醇、白凡士林、蜜蠟、聚氧乙烯硬化蓖麻油、單硬脂酸甘油、硬脂醇、鯨醇、聚桂醇、倍半油酸山梨醇酐等。

吸入劑或經鼻劑等之經黏膜劑，係使用液體或半固體狀

物，可依習知方法進行製造。亦可適當添加例如公知之賦形劑，或 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、穩定劑或增黏劑等。投予可使用用於適當之吸入或吹送的裝置。例如使用計量投予吸入裝置等公知裝置或噴霧器，將化合物單獨或作成經配方的混合物粉末，或與醫藥學上所容許之載體組合而作為溶液或懸濁液而進行投予。乾燥粉末吸入器等可為單次或多數次之投予用者，可利用乾燥粉末或含粉末膠囊。或者，亦可為適當之驅出劑，例如使用了氟氯烷、氫氟烷或二氧化碳等適當氣體的加壓氣溶膠噴霧等之形態。

一般在經口投予的情況，1 日投予量較適當係每體重為約 0.001~100mg/kg、較佳 0.1~30mg/kg、更佳 0.1~10mg/kg，將其 1 次或分為 2 次~4 次進行投予。在靜脈內投予的情況，1 日投予量較適當係每體重為約 0.0001~10mg/kg，依 1 日 1 次或分為複數次進行投予。另外，作為經黏膜劑，係將每體重約 0.001~100mg/kg，1 日 1 次或分為複數次進行投予。投予量係考慮症狀、年齡、性別等並視各別情況予以適當決定。

式(I)之化合物可與上述式(I)之化合物可顯示有效性之疾病的各種治療劑或預防劑併用。該併用可為同時投予，或個別地連續、或間隔既定時間進行投予。同時投予製劑亦可為調配劑或個別予以製劑化。

(實施例)

以下，根據實施例更詳細說明式(I)之化合物及其原料化合

物的製造法。又，本發明並不限定於下述實施例記載之化合物。又，於製造例表示原料化合物之製法。又，式(I)之化合物之製造法並不僅限定於以下所示之具體實施例的製造法，式(I)之化合物可藉由組合此等製造法、或從業者明白之方法進行製造。

另外，製造例、實施例及後記表中係使用以下簡稱記號。  
 PEx：製造例編號，Ex：實施例編號，Syn：依同樣方法製造之實施例編號，PSyn：依同樣方法製造之製造例編號，  
 No：化合物編號，Str：構造式，DATA：物理化學數據，EI+：質量分析之  $m/z$  值(離子化法 EI，未限定下表示  $(M)^+$ )，ESI+：質量分析之  $m/z$  值(離子化法 ESI，未限定下表示  $(M+H)^+$ )，  
 ESI-： $m/z$  值(離子化法 ESI，未限定下表示  $(M-H)^-$ )，FAB+：質量分析之  $m/z$  值(未限定下表示  $(M+H)^+$ )，NMR1：DMSO- $d_6$  中之  $^1H$  NMR 之  $\delta$ (ppm)，NMR2：CDCl<sub>3</sub> 中之  $^1H$  NMR 之  $\delta$ (ppm)，NMR3：CD<sub>3</sub>OD 中之  $^1H$  NMR 之  $\delta$ (ppm)，s：單線(光譜)，d：雙重線(光譜)，t：三重線(光譜)，q：四重線(光譜)，br：寬幅線(光譜)(例如：br-s)，RT：在 HPLC 中之保持時間(分鐘)。又，構造式中之 HCl 表示鹽酸鹽，HCl 前之數字表示莫耳比。例如 2HCl 表示二鹽酸鹽。

#### (製造例 1)

於 4,6-二氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶(5g)之 N,N-二甲基甲醯胺(50mL)溶液中加入碳酸鉀(5.3g)與 2-(二氯甲基)-1H-苯并咪

唑(3.9g)，將混合物於室溫下攪拌 5 小時。於反應混合物中加入水(300mL)，以醋酸乙酯(300mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=90：10~40：60)進行精製，得到白色粉末之 1-[6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基]-2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑(5.49g)。

(製造例 2)

於 1-[6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基]-2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑(2.2g)之 N,N-二甲基甲醯胺(11mL)溶液中加入碳酸鉀(1.4g)與咪啉(0.88mL)，將混合物於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(150mL)，以醋酸乙酯(150mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(150mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=70：30~50：50)進行精製，得到白色粉末之 2-(二氟甲基)-1-[2-(甲基磺醯基)-6-咪啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(2.1g)。

(製造例 3)

於 2-(二氟甲基)-1-[2-(甲基磺醯基)-6-咪啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(3g)之二氯甲烷(60mL)溶液中，於冰冷下加入間氯過苯甲酸(75%，含水)(1.9g)，將混合物於 0℃ 攪拌 15 分鐘。於反應混合物中加入飽和小蘇打水並以二氯甲烷(200mL)萃取。將有機層以水(200mL)、飽和食鹽水(200mL)

洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=100：0~98：2)進行精製，得到淡黃色非晶質之 2-(二氟甲基)-1-[2-(甲基磺醯基)-6-咪啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(2.8g)。本化合物之矽膠 TLC(氯仿：甲醇=10：1)之 Rf 值為 0.56。

(製造例 4)

於 2-(二氟甲基)-1-[2-(甲基磺醯基)-6-咪啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(2.1g)之二氯甲烷(21mL)溶液中，於冰冷下加入間氯過苯甲酸(75%，含水)(2.7g)，將混合物於 0℃ 攪拌 15 分鐘。於反應混合物中加入飽和小蘇打水並以二氯甲烷(200mL)萃取。將有機層以水(200mL)、飽和食鹽水(200mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=100：0~98：2)進行精製，得到淡黃色非晶質之 2-(二氟甲基)-1-[2-(甲基磺醯基)-6-咪啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(2.27g)。本化合物之矽膠 TLC(氯仿：甲醇=10：1)之 Rf 值為 0.67。

(製造例 5)

於 1-[6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基]-2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑(150mg)之 N,N-二甲基乙醯胺(2mL)溶液中加入第三丁基(反-4-羥基己基)胺甲酸酯(125mg)、碳酸銨(225mg)，將混合物於室溫下攪拌 1 小時、於 60℃ 攪拌 1 小時，於 120℃ 攪拌 3 小時。於反應混合物中注入水(20mL)，以己烷：醋酸

乙酯(1:1, 100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=90:10~60:40)進行精製，得到白色非晶質之第三丁基[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基}氧基)環己基]胺甲酸酯(129mg)。

(製造例 6)

於 4-氟苯-1,2-二胺(1.00g)中加入二氟醋酸(1mL)，將混合物於 90°C 攪拌 6 小時。將反應混合物注入至水(20mL)中，加入醋酸乙酯(20mL)。將混合物以 1M 氫氧化鈉水溶液作成鹼性後，以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=70:30~0:100)進行精製，得到白色粉末之 2-(二氟甲基)-5-氟-1H-苯并咪唑(1.22g)。

(製造例 7)

於 4,6-二氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶(1.4g)與 2-(二氟甲基)-5-氟-1H-苯并咪唑(1.2g)之 N,N-二甲基甲醯胺(28mL)溶液中加入碳酸鉀(1.48g)，將混合物於室溫攪拌整夜。於反應混合物中加水(100mL)，以醋酸乙酯(200mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=95:5~70:30)進行精製，分別得到白色粉末之 2 種化合物。

1-[6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基]-2-(二氟甲基)-5-氟-1H-苯并咪唑：319mg，矽膠 TLC(己烷：醋酸乙酯=5：1)之 Rf 值 0.51。

1-[6-氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基]-2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑：438mg，矽膠 TLC(己烷：醋酸乙酯=5：1)之 Rf 值 0.46。

(製造例 8)

將 60%氫化鈉(417mg)懸濁於四氫呋喃(24mL)中，加入第三丁基(反-4-羥基環己基)胺甲酸酯(1.87g)、15-冠醚-5(1.73mL)，將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。於反應混合物中加入 4,6-二氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶(1.97g)並於 60℃攪拌整夜。將反應混合物注入至飽和氯化銨水溶液(100mL)中，以醋酸乙酯(200mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=93：7~70：30)進行精製，得到白色粉末之第三丁基{反-4-[(4,6-二氯嘧啶-2-基)氧基]環己基}胺甲酸酯(598mg)。

(製造例 16)

將 60%氫化鈉(288mg)懸濁於二甲氧基乙烷(15mL)中，加入第三丁基[反-4-(羥基甲基)環己基]胺甲酸酯(750mg)、1,4,7,10,13-五氧基環十五烷並於室溫下攪拌 30 分鐘。接著加入 4,6-二氯-2-(甲基磺醯基)嘧啶(743mg)並於 80℃攪拌整

夜。將反應混合物注入至飽和氯化銨水溶液(50mL)中，以醋酸乙酯(200mL)萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥有機層後，將溶媒減壓餾除。藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=95：5~85：15)進行精製，得到白色粉末之目標化合物第三丁基(反-4-{[(4,6-二氯嘓啶-2-基)氧基]甲基}環己基)胺甲酸酯(290mg)。

(製造例 23)

將 2-(二氟甲基)-1-[6-(1,4-二噁螺[4.5]dec-8-基甲氧基)-2-(甲基磺醯基)嘓啶-4-基]-1H-苯并咪唑(1.3g)溶解於二氯甲烷(20mL)中，於 0°C 加入間氯過苯甲酸(75%，含水)(712mg)並攪拌 30 分鐘。於反應混合物中加入飽和小蘇打水(30mL)，並以氯仿(100mL)萃取，以水、飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。將殘渣溶解於二甲基甲醯胺(10mL)中，加入咪啉(1.22mL)並於室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物注入至水(50mL)，以醋酸乙酯(200mL)萃取，以水、飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=95：5~80：20)進行精製，得到白色粉末之目標化合物 2-(二氟甲基)-1-[6-(1,4-二噁螺[4.5]dec-8-基甲氧基)-2-(咪啉-4-基)嘓啶-4-基]-1H-苯并咪唑(1.21g)。

(製造例 24)

將 2-(二氟甲基)-1-[6-(1,4-二噁螺[4.5]dec-8-基甲氧基

基)-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(1.2g)溶解於四氫呋喃(12mL)-水(12mL)中並加入 4-甲基苯磺酸 1 水合物(2.27g)並於室溫下攪拌 3 小時。於反應混合物中加入飽和小蘇打水(30ml)並以醋酸乙酯(100mL)萃取，以水、飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。使用矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=80：20~40：60)進行精製，得到白色粉末之目標化合物 4-[(6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-基}氧基)甲基]環己酮(941mg)。

#### (實施例 1)

於 2-(二氟甲基)-1-[2-(甲基磺醯基)-6-咪啉-4-基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑(2.27g)之 N,N-二甲基乙醯胺(57mL)溶液中加入反-環己烷-1,4-二胺(5.45g)與碳酸鉀(1.15g)，將混合物於 100°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，加入水(300mL)並以醋酸乙酯(300mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(200mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=25：75~0：100，接著氯仿：甲醇=100：0~97：3)進行精製，得到淡黃色粉末之反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(2.21g)。

#### (實施例 2)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基

-1,3,5-三吡啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(50mg)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液中加入甲氧基醋酸(9 $\mu$ L)與 1-羥基苯并三唑(15mg)、N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(22mg)，將混合物於室溫攪拌整夜。於反應混合物中加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，濾取產生之固體，以醋酸乙酯洗淨，得到白色粉末之 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}胺基)環己基]-2-甲氧基乙醯胺(32mg)。

#### (實施例 3)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(50mg)之二氯甲烷(1.25mL)溶液中加入三乙基胺(47 $\mu$ L)與丙烷-1-氯化磷醯基(12 $\mu$ L)，將混合物於室溫攪拌整夜。於反應混合物加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100)進行精製，得到白色粉末之 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}胺基)環己基]丙烷-1-硫醯胺(46mg)。

#### (實施例 4)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基

-1,3,5-三吡啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(250mg)之二氯甲烷(4.5mL)溶液中加入 37%甲醛水溶液(0.443mL)與三乙基氧基硼氫化鈉(476mg)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(30mL)並以氯仿(100mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~90：10)進行精製，得到白色粉末之反-N'-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}-N,N-二甲基環己烷-1,4-二胺(216mg)。

#### (實施例 5)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(30mg)之二氯甲烷(1.2mL)溶液中加入異氰酸甲酯(4.2 $\mu$ L)，將混合物於室溫攪拌 0.5 小時。將反應混合物減壓濃縮後，以矽膠管柱層析法(氯仿)進行精製，得到白色粉末之 1-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}胺基)環己基]-3-甲基脲(28mg)。

#### (實施例 6)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(70mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.4mL)溶液中加入三乙基胺(44 $\mu$ L)與 1,1'-羰基雙(1H-咪唑)(26mg)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。以質量光譜確認

反應之進行後，於反應混合物中加入 2-(咪啉-4-基)乙胺 (25 $\mu$ L)並於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中加入水(20mL)並以氯仿(10mL)萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=20：80)進行精製，得到白色粉末之 1-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基-3-(2-咪啉-4-基乙基)脲(62mg)。

#### (實施例 7)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(1.86g)之二氯甲烷(37mL)溶液中加入三乙基胺(1.46mL)與二第三丁基二碳酸酯(1.1g)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=80：20~50：50)進行精製，得到白色粉末之第三丁基[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]胺甲酸酯(2.04g)。

#### (實施例 8)

於第三丁基(2-{[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己烷]胺基}-2-側氧基乙基)胺甲酸酯(138mg)之 1,4-二噁烷(1.4mL)溶液中加入

4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(574 $\mu$ L)，將混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中加入 2M 氫/乙醇溶液(2mL)並減壓濃縮，將殘渣藉胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100，接著氯仿：甲醇=100：0~98：2)進行精製，得到白色粉末之 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]甘胺酸鹽胺(74mg)。

#### (實施例 9)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(200mg)之二氯甲烷(2mL)溶液中於冰冷下加入三乙基胺(63 $\mu$ L)與溴乙鹽基氯化物(37 $\mu$ L)，將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。於反應混合物中加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，濾取生成之固體，以二異丙基醚洗淨，得到白色粉末之 2-溴-N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]乙鹽胺(207mg)。

#### (實施例 10)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(300mg)之 N,N-二甲基乙鹽胺(6mL)溶液中加入三乙基胺(0.261mL)與雙(2-溴乙基)醚(0.12mL)，將混合物於 70°C 攪拌整夜。於反應混合物中追

加三乙基胺(0.261mL)、雙(2-溴乙基)醚(0.12mL)，於 70℃ 攪拌整夜。於反應混合物中加入水(30mL)並以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~80：20)進行精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-N-(反-4-咪啉-4-基環己基)-1,3,5-三吡-2-胺(231mg)。

#### (實施例 11)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(50mg)之二氯仿(1mL)溶液中加入三乙基胺(0.047mL)、4-氯丁鹽基氯化物(0.014mL)，將混合物於冰冷下攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮後，將殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)，加入 60%氫化鈉(13.5mg)並於 0℃ 攪拌 30 分鐘及於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(30mL)並以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~100：0)進行精製，得到白色粉末之 1-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)環己基]吡咯啉-2-酮(40mg)。

#### (實施例 12)

於 2-溴-N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-

基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]乙醯胺(50mg)之 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(0.5mL)溶液中加入碳酸鉀(24mg)與吡咯啉(15 $\mu$ L)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100，接著氯仿：甲醇=100：0~90：10)進行精製，得到白色粉末之 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]-2-吡咯啉-1-基乙醯胺(49mg)。

#### (實施例 13)

於 60%氫化鈉(2.8mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)懸濁液中加入 3-氯-N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)環己基]丙烷-1-硫醯胺(35mg)，將混合物於 0°C 攪拌 1 小時，於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中加入水(20mL)並以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60：50~100：0)進行精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[反-4-(1,1-二氧化異噻唑啉-2-基)環己基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(31.6mg)。

#### (實施例 14)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}-N'-甲基環己烷-1,4-二胺(53mg)之吡啶(468 $\mu$ L)溶液中加入醋酸酐(14 $\mu$ L)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應液中加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，濾取生成之固體，以二異丙基醚洗淨，得到白色粉末之 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]-N-甲基乙醯胺(55mg)。

#### (實施例 15)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(1g)之乙醇(20mL)溶液中加入 1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲醇(336mg)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入四氫硼酸鈉(170mg)，在室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入飽和小蘇打水(200mL)並以醋酸乙酯(200mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(200mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100，接著氯仿：甲醇=100：0~98：2)進行精製，得到白色粉末之反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}-N'-甲基環己烷-1,4-二胺(890mg)。

#### (實施例 16)

將 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]-N,N-二甲基甘胺酸鹽胺(100mg)溶解於二氯甲烷(20mL)-甲醇(4mL)混合溶液中，加入 2M 氯化氫/乙醇溶液(0.3mL)並於室溫攪拌 10 分鐘。將溶媒減壓餾除，於殘渣中加入甲醇(30mL)，再次將溶媒減壓餾除。濾取生成之固體，以二異丙基醚洗淨，得到白色粉末之 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]-N,N-二甲基甘胺酸鹽胺鹽酸鹽(93mg)。

(實施例 17)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(65mg)之二氯甲烷(1.3mL)溶液中於冰冷下加入三乙基胺(20 $\mu$ L)與 3-溴丙基氯化物(25mg)，將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物中加入水(50mL)並以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，濾取生成之固體，以醋酸乙酯洗淨。

將此固體溶解於 1,3-二甲基-2-咪啉啶酮(1.3mL)，加入碳酸鉀(61mg)與吡咯啶(18 $\mu$ L)並於室溫下攪拌 2 小時。於反應混合物中加入水(50mL)，以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：

50~0 : 100，接著氯仿：甲醇=100 : 0~90 : 10)進行精製，得到白色粉末之 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)環己基]-3-吡咯啉-1-基丙醯胺(13mg)。

#### (實施例 18)

於反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}環己烷-1,4-二胺(100mg)、吡啶(0.04mL)與二氯甲烷(1mL)之混合物中，於冰冷下加入 3-氯丙烷-1-磺醯基氯化物(0.04mL)，於室溫攪拌整夜。將反應混合物濃縮，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50 : 50~0 : 100)使目標之分液集合濃縮。將殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)中，加入 60%氫化鈉(27mg)並於 0°C 下攪拌 1 小時，於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物注入至飽和氯化銨水溶液中，以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60 : 40~0 : 100)進行精製，得到淡褐色粉末之 6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[反-4-(1,1-二氧化異噻唑啉-2-基)環己基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-胺(27mg)。

#### (實施例 19)

於第三丁基 [(1R)-3-(苄氧基)-1-{[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]

胺甲鹽基}丙基]胺甲酸酯(180mg)之甲醇(3mL)溶液中加入 10%鈹-碳(50%，含水)，於 1 大氣壓之氫環境下攪拌 9 小時。使用矽藻土過濾反應混合物後予以濃縮。將殘渣藉矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60~0：100)進行精製，得到白色粉末之第三丁基[(1R)-1-{[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]胺甲鹽基}-3-羥丙基]胺甲酸酯(143mg)。

#### (實施例 20)

於反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}環己烷-1,4-二胺(40mg)之 N,N-二甲基甲鹽胺(0.4mL)溶液中加入 N-(第三丁氧基羰基)-2-甲基苯胺(21mg)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎗-3-氧化物六氟磷酸酯(HATU)(51mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.079mL)，於室溫攪拌混合物 3 小時。於反應混合物中加水(20mL)。濾取生成之粉末，以異丙基醚清洗，並減壓乾燥，藉此得到白色粉末之第三丁基(2-{[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]胺基}-1,1-二甲基-2-側氧基乙基)胺甲酸酯(56mg)。

#### (實施例 21)

於(3R)-N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]哌啶-3-甲鹽胺(50mg)之二氯甲烷(1mL)溶液中加入 37%甲醛水溶液

(0.022mL)並於室溫下攪拌 30 分鐘。於反應混合物中加入三乙醯氧基氫硼化鈉(57mg)並於室溫下攪拌 2 小時。於反應混合物中加入飽和小蘇打水(5mL)與水(5mL)，以氯仿(100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50)而精製，使目標之分液集合濃縮。將殘渣溶解於甲醇中，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液並於室溫攪拌 10 分鐘後予以濃縮，得到白色粉末之(3R)-N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]-1-甲基哌啶-3-甲醯胺鹽酸鹽(41mg)。

(實施例 22)

於第三丁基[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基}胺基)環己基]胺甲酸酯(7.6g)之氯仿(76mL)溶液中，於 0°C 下加入間氯過苯甲酸(75%，含水)(3.81g)並攪拌 20 分鐘。於反應混合物中加入飽和小蘇打水(50mL)，以氯仿(200mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，將殘渣溶解於 N,N-二甲基乙醯胺(40mL)，加入咪啉(6.57mL)並於 100°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物注入至水(200mL)中，以醋酸乙酯(500mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=70：30~0：100)而精製，得到白

色粉末之第三丁基[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]胺甲酸酯(7.88g)。

(實施例 23)

於反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}氧基)環己烷胺(40mg)之 N,N-二甲基乙醯烷(1mL)溶液中加入三乙基胺(0.05mL)、雙(2-溴乙基)醚(0.025mL)，對混合物藉微波照射以進行加熱並於 120℃ 下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中加入水(30mL)，以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60：40~20：80)而精製，使目標之分液集合濃縮。將殘渣溶解於甲醇中，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液並於室溫攪拌 10 分鐘後予以濃縮，得到白色粉末之 2-(二氟甲基)-1-{2-咪啉-4-基-6-[(反-4-咪啉-4-基環己基)氧基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑鹽酸鹽(36mg)。

(實施例 24)

於反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}氧基)環己烷胺(50mg)之 N,N-二甲基甲醯烷(0.5mL)溶液中加入 N,N-二甲基甘胺酸(13mg)、1-羥基苯并三唑(17mg)及 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(24mg)，將混合物於室溫下攪拌整夜。於反應混合物中加入水(50mL)，以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以飽

和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100)而精製，使目標之分液集合濃縮。將殘渣溶解於氯仿(1mL)-甲醇(0.5mL)中，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(0.2mL)並於室溫攪拌 10 分鐘後予以濃縮，得到白色粉末之 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}氧基)環己基]-N,N-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(41mg)。

(實施例 25)

於反-4-[(6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}氧基)甲基]環己烷胺(55mg)之甲醇(1.65mL)溶液中加入二乙基碲(0.012mL)，將混合物於室溫下攪拌整夜。將反應混合物濃縮，對殘渣進行矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=100：0~98：2)而精製，使目標之分液集合濃縮。將殘渣溶解於氯仿(1mL)-甲醇(0.5mL)中，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(0.2mL)並於室溫攪拌 10 分鐘後予以濃縮，得到白色粉末之 2-(二氟甲基)-1-(6-{[反-4-(1,1-二氧化硫咪啉-4-基)環己基]甲氧基}-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑鹽酸鹽(71mg)。

(實施例 26)

於 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-{[反-4-(甲基胺基)環己基]甲基}-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(80mg)之 N,N-二甲

基乙醯烷(0.8mL)溶液中加入 1-溴-2-氟乙烷(26mg)與碳酸鉀(52mg)，對混合物藉微波照射以進行加熱並於 100℃ 下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(50mL)，以醋酸乙酯(50mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(50mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50)而精製，得到無色油狀物之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-氟乙基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(34mg)。

(實施例 225)

將 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)環己基]-3-(4-碘苯基)丙醯胺(80mg)溶解於二甲基甲醯胺(800μl)中，加入氰化鋅(40mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(16mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(13mg)並於 120℃ 攪拌 4 小時。以矽藻土過濾去除 Pd。於濾液中加入水(10mL)並以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到褐色油狀物之 3-(4-氟基苯基)-N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)氟己基]丙醯胺(41mg)。

(實施例 239)

將 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉

-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]乙磺醯胺(100mg)與吡咯啉(155 $\mu$ l)之混合物溶解於異丙醇(1.6mL)中，並使用微波反應裝置於 170°C 攪拌 7 分鐘。將反應混合物濃縮，將殘渣溶解於醋酸乙酯(10mL)中，加入飽和氯化銨(10mL)並以醋酸乙酯(100mL)萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶媒減壓餾除後，使用胺基矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=100：0~99：1)而精製。使目標之分液濃縮，將殘渣溶解於甲醇(1mL)中，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(0.05ml)並於室溫攪拌 10 分鐘後予以濃縮。藉此得到白色粉末之 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]-2-吡咯啉-1-基乙磺醯胺鹽酸鹽(105mg)。

#### (實施例 245)

將 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-N-{{[反-4-(四氫-2H-硫哌喃-4-基胺基)環己基]甲基}嘧啶-2-胺(64mg)溶解於二氯甲烷(1.3mL)中並於 0°C 下加入間氯過苯甲酸(75%，含水)(83mg)，於室溫下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中加入飽和小蘇打水(10mL)，以氯仿(15mL)萃取，以水、飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除後，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(氯仿：甲醇=1000：0~0：100)而精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-N-{{[反-4-(1-氧化

四氫-2H-硫哌喃-4-基胺基)環己基]甲基}嘧啶-2-胺(27mg)。

(實施例 258)

將 N-{[反-4-(胺基甲基)環己基]甲基}-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(80mg)溶解於甲醇(2.4mL)中並加入二乙烯基矽(17μl)而於室溫下攪拌 3 小時。使反應混合物濃縮，對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(僅使用醋酸乙酯)而精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(1,1-二氧化硫咪啉-4-基)甲基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(40mg)。

(實施例 275)

將 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(70mg)溶解於甲醇(1.4mL)中，加入標準篩 4A(100mg)、[(1-乙氧基環丙基)氧基](三甲基)矽烷(163μl)、三氟氫硼化鈉(54mg)、醋酸(78μl)，於氮氣環境下，於加熱回流下攪拌 5 小時。加入飽和小蘇打水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除後。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=90：10~40：60)而精製，得到白色粉末之 N-(反-4-[環丙基(2-甲氧基乙基)胺基]環己基}甲基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(9.7mg)。

(實施例 279)

將 4-[2-(二氟甲基)-1H-二苯并咪唑-1-基]-N-{{反-4-(甲基氨基)環己基}甲基}-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(80mg)溶解於 N-甲基吡咯啶酮(800 $\mu$ l)中，加入碳酸鉀(130mg)、2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(109mg)並使用微波反應裝置於 200℃ 下攪拌 1 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=30：70~60：40)而精製，接著使用矽膠管柱層析法(僅使用醋酸乙酯)予以精製，得到無色油狀物之 N-({反-4-[2,2-二氟乙基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(24mg)。

(實施例 289)

將第三丁基{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[順-2,6-二甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}胺甲酸酯(180mg)溶解於 1,4-二噁烷(1.8mL)中，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液並於室溫攪拌 4 小時。於反應混合物中加入二異丙基醚(5mL)並濾取生成之固體，以二異丙基醚洗淨後予以減壓乾燥，得到白色粉末之 N-[(反-4-胺基環己基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[順-2,6-二甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-胺 2 鹽酸鹽(131mg)。

(實施例 295)

將 4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基

嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己酮(550mg)溶解於二氯乙烷(11mL)中並加入第三丁基哌啶-1-羧酸酯(673mg)並攪拌 10 分鐘後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(766mg)並於室溫下攪拌 3 小時。加入水(50mL)，以氯仿(200mL)萃取，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣使用胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=90：10~70：30)而精製，分別得到白色粉末之 2 種化合物。

第三丁基 4-{順-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}哌啶-1-羧酸酯：472mg，胺基矽膠 TLC(己烷：醋酸乙酯=1：1)之 Rf 值 0.42。

第三丁基 4-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}哌啶-1-羧酸酯：290mg，胺基矽膠 TLC(己烷：醋酸乙酯=1：1)之 Rf 值 0.30。

#### (實施例 325)

將 N-[(反-4-胺基環己基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(250mg)溶解於二甲基乙醯胺(2.5mL)中，加入 2-氟丙基-4-甲基苯磺酸酯(165mg)、碳酸鉀(168mg)並使用微波反應裝置於 100℃ 下攪拌 1 小時，接著於 120℃ 下攪拌 1.5 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫

酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-二氟甲基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(183mg)。

(實施例 326)

將 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-氟乙基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基吡啶-2-胺(50mg)溶解於二甲基乙醯胺(500 $\mu$ l)中，加入磷酸鉀(140mg)、3-溴丙烷-1-醇(26 $\mu$ l)並使用微波反應裝置於 120°C 下攪拌 2 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60：40)而精製，得到白色粉末之 3-[({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基吡啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(2-氟乙基)胺基]丙烷-1-醇(21mg)。

(實施例 328)

將 N-[(反-4-胺基環己基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(100mg)溶解於二甲基乙醯胺(1ml)中，加入 2-氟丙基-4-甲基苯磺酸酯(127mg)、碳酸鉀(101mg)並使用微波反應裝置於 160°C 下攪拌 1 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進

行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 3-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}-5-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(39mg)。

(實施例 333)

將 N-[(反-4-胺基環己基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(50mg)溶解於二甲基乙醯胺(500 $\mu$ l)中，加入 2-氟丙基-4-甲基苯磺酸酯(63mg)、磷酸鉀(103mg)並使用微波反應裝置於 200°C 下攪拌 1 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 N-({反-4-[雙(2-氟丙基)胺基]環己基}甲基)-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺 (8mg)。

(實施例 335)

將 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-氟-1-甲基乙基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(150mg)溶解於二甲基乙醯胺(1.5ml)中，加入碳酸鉀(120mg)、水(5 $\mu$ l)並使用微波反應裝置於 160°C 下攪拌 2 小時、於 180°C 下攪拌 3 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減

壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，接著使用矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=20：80)進行精製，得到白色粉末之 3-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基)嘧啶-2-基]胺基)甲基]環己基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(66mg)。

(實施例 343)

將 N-[(反-4-胺基環己基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(200mg)溶解於乙醇(4mL)中，加入 2-(氟甲基)環氧乙烷(34 $\mu$ l)、二異丙基乙基胺(99 $\mu$ l)並於 80°C 下攪拌 6 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 1-({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基]胺基)甲基]環己基}胺基)-3-氟丙烷-2-醇(128mg)。

(實施例 345)

將 1-({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基]胺基)甲基]環己基}胺基)-3-氟丙烷-2-醇(100mg)溶解於二甲基乙醯胺(2ml)中，加入二乙基碳酸酯(34 $\mu$ l)、甲氧鈉(30mg)並於室溫下攪拌 2 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進

行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 3-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}-5-(氟甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(50mg)。

(實施例 353)

將 1-({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}胺基)-3-丁烷-2-醇(40mg)溶解於四氫呋喃(800 $\mu$ l)中，加入羰基二咪唑(73mg)、三乙基胺(32 $\mu$ l)並於室溫下攪拌 3 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 3-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}-5-(乙基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (32mg)。

(實施例 386)

將 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-氟-1-甲基乙基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(100mg)溶解於二氯甲烷(1.5mL)中，加入 1,4-二噁烷-2,5-二醇(28mg)與三乙醯氧基氫硼化鈉(61mg)並於室溫下攪拌 3 小時。加入水(10mL)，以氯仿(15mL)萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己

烷：醋酸乙酯=60：40)而精製，得到白色粉末之 2-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(1-氟丙烷-2-基)胺基]乙醇(80mg)。

(實施例 417)

將反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(100mg)溶解於乙醇(2mL)中，加入 1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲醇(17mg)並於室溫下攪拌 5 小時。於反應混合物中加四氫硼酸鈉(170mg)並於室溫下攪拌 1 小時。加入飽和小蘇打水(100mL)，以醋酸乙酯(100mL)萃取，以飽和食鹽水(100mL)洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥。將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100)、(氯仿：甲醇=100：0~98：2)而精製，得到分離體(35mg)。

將分離體溶於二噁烷(2mL)，加入 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(55μL)，並加入二異丙基醚(5mL)，濾取析出之固體後，以二異丙基醚洗淨，得到白色粉末之反-N'-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-N,N-二甲基環己烷-1,4-二胺 2 鹽酸鹽(31mg)。

(實施例 433)

將 1{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}四氫氮呋-3-醇(55mg)溶

解於二氯乙烷(550 $\mu$ l)中，加入雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟硫酸(21 $\mu$ l)，並於 0°C 下攪拌 2 小時、於室溫下攪拌 3 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取後，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60：40)而精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-{[反-4-(3-氟四氫氮唑-1-基)環己基]甲基}-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺(8.7mg)。

#### (實施例 436)

將 N-[(反-4-胺基環己基)甲基]-4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺(100mg)溶解於氯仿(2mL)中，加入 1-氯-2-異氰酸酯乙烷(21 $\mu$ l)與碳酸鉀(76mg)並於室溫下攪拌 1 小時。確認脲形成之進行後，於加熱回流下攪拌 6 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(僅有醋酸乙酯)而精製，得到白色粉末之 1-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}咪啶-2-酮(35mg)。

#### (實施例 439)

將 1-({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}

胺基)-2-甲基丙烷-2-醇(100mg)溶解於乙醇(2mL)中，加入三乙基胺(31 $\mu$ l)、1H-苯并三唑-1-基甲醇(82mg)，並於室溫下攪拌 2 小時。於反應混合物中加入氫硼化鋰(4.8mg)再於室溫下攪拌 1 小時。加入水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=70：30)而精製，得到白色粉末之 4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-{[反-4-(5,5-二甲基-1,3-🇛唑啉啶-3-基)環己基]甲基}-6-[(3S)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-胺(68mg)。

(實施例 540)

將 1-({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基]胺基)甲基]環己基}胺基)-2-甲基丙烷-2-醇(100mg)溶解於二甲基乙醯胺(2mL)中，加入氯乙醯基氯化物(36 $\mu$ l)、第三丁氧鉀(102mg)並於室溫下攪拌 20 小時。加入飽和食鹽水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60：40)而精製，得到白色粉末之 4-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基]胺基)甲基]環己基}-6,6-二甲基咪啉-3-酮(35mg)。

(實施例 542)

將 1-({反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪

啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}胺基)-2-甲基丙烷-2-醇(100mg)溶解於二甲基乙醯胺(2ml)中，加入甲基溴乙酸酯(22 $\mu$ l)、三乙基胺(35 $\mu$ l)並使用微波反應裝置於 180°C 下攪拌 3 小時。接著加入 4-甲基苯磺酸(78mg)並使用微波反應裝置於 100°C 下攪拌 30 分鐘。以飽和小蘇打水(10ml)使水層成為鹼性後，以醋酸乙酯(15mL)萃取後。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=60：40)而精製，得到淡黃色粉末之 4-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基 1)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}-6,6-二甲基咪啉-2-酮(20mg)。

(實施例 554)

將甲基-N-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}甘胺酸酯(80mg)溶解於四氫呋喃(1.6mL)中，於冰冷下，加入觸媒量之氯化鋅(II)(2mg)與溴化乙基鎂(1.06M 四氫呋喃溶液，428 $\mu$ l)並於 0°C 下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入飽和食鹽水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 3-[(反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}胺基)甲基]戊烷-3-醇(17mg)。

## (實施例 555)

將 1-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}哌啶-3-基乙酸酯(50mg)溶解於甲醇(500 $\mu$ l)中，加入碳酸鉀(36mg)與水(5 $\mu$ l)並於加熱回流下攪拌 2 小時。於反應混合物中加入飽和食鹽水(10mL)，以醋酸乙酯(15mL)萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行胺基矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=40：60)而精製，得到白色粉末之 1-{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}哌啶-3-醇(26mg)。

## (實施例 570)

將反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}環己烷-1,4-二胺(100mg)溶解於二氯甲烷(1mL)中，於冰冷下加入三乙基胺(47 $\mu$ l)與 2,4-二溴丁醯基氯化物(45 $\mu$ l)，於 0 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(30mL)，以醋酸乙酯(30mL)萃取，以飽和食鹽水洗淨，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶媒減壓餾除。對殘渣進行矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=70：30~50：50)而精製，得到對應之醯基物(80mg，19%)。將所得之醯基物溶解於四氫呋喃(1mL)中，加入第三丁氧鉀(15mg)並於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中加入水(30mL)，以醋酸乙酯(30mL)萃取，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶

媒減壓餾除。對殘渣進行矽膠管柱層析法(己烷：醋酸乙酯=50：50~0：100)精製，得到淡黃色粉末之 3-溴-1-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-基}胺基)環己基]吡咯啉-2-酮(60mg)。

(實施例 A1)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)、丙酸(1.9mg)、1-羥基苯并三唑(3.4mg)及三乙基胺(3.5 $\mu$ L)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，在室溫下加入 PS-碳二醯亞胺(PS-Carbodiimide：Biotage 公司)(100mg)並攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS-苯醛(PS-Benzaldehyde：Biotage 公司)(50mg)及 MP-碳酸酯(MP-Carbonate：Biotage 公司)(50mg)並攪拌 4 小時，將不溶物過濾。使濾液減壓濃縮，得到 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]丙醯胺(9.4mg)。

於此，在以下表示用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件。

管柱：Wakosil-II 5C18AR(和光純藥)(粒徑：5 $\mu$ m，內徑：2.0mm，長度：30mm)

移動相：A 液 5mM 三氟醋酸水溶液，B 液 甲醇

流速：1.2mL/min；檢測波長：254nm；管柱溫度：35.0℃；  
注入量 5 $\mu$ L

[表 4]

| 時間(分鐘) | A 液(%) | B 液(%) | 洗提 |
|--------|--------|--------|----|
| 0-4    | 95→ 0  | 5→ 100 | 梯度 |
| 4-4.5  | 0      | 100    | 等位 |

(實施例 B1)

對乙磺醯基氯化物(3.9mg)，加入反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)及三乙基胺(8.4 $\mu$ L)之二氯甲烷(0.5mL)溶液並於室溫下攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入PS-苯醛(PS-Benzaldehyde：Biotage 公司)(50mg)、PS-參胺(PS-Trisamine：Biotage 公司)(50mg)及二氯甲烷(1.0mL)並攪拌 4 小時，將不溶物過濾。使濾液減壓濃縮，對殘渣以 HPLC 進行分取精製，得到 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}胺基)環己基]乙磺醯胺(8.0mg)。

於此，在以下表示用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件。

管柱：ACQUITY UPLC HSS T3(粒徑：1.8 $\mu$ m，內徑：2.1mm，長度：50mm)

移動相：A 液 0.1%甲酸水溶液，B 液 0.1%甲酸-甲醇溶液

流速：0.70mL/min；檢測波長：254nm；管柱溫度：40.0℃；  
注入量 2 $\mu$ L

[表 5]

| 時間(分鐘) | A 液(%) | B 液(%) | 洗提 |
|--------|--------|--------|----|
| 0-3    | 95→10  | 5→90   | 梯度 |
| 3-4    | 10     | 90     | 等位 |

## (實施例 C1)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)及乙醛(1.1mg)之N,N-二甲基甲醯胺(0.3mL)/醋酸(0.03mL)溶液中，在室溫下加入 MP-三乙醯氧基氫硼化物(MP-Triacetoxyborohydride：Biotage 公司)(75mg)並攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS-苯醛(PS-Benzaldehyde：Biotage 公司)(50mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(0.3mL)並攪拌 4 小時，藉由使用了 BondElut(註冊商標)SCX(洗提液：濃氨水/甲醇=1/9)的固相萃取進行精製。將濾液減壓濃縮後，對殘渣以 HPLC 進行分取精製，得到反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}-N'-乙基環己烷-1,4-二胺(0.6mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。

## (實施例 D1)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基-嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)、丙酸(1.9mg)、1-羥基苯并三唑(3.4mg)及三乙基胺(3.5 $\mu$ L)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，在室溫下加入 PS-碳二醯亞胺

(PS-Carbodiimide : Biotage 公司)(100mg)並攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS- 苯醛 (PS-Benzaldehyde : Biotage 公司)(50mg)及 MP-碳酸酯(MP-Carbonate : Biotage 公司)(50mg)並攪拌 4 小時，將不溶物過濾。使濾液減壓濃縮，得到 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)環己基]丙醯胺(6.7mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。

#### (實施例 E1)

對甲磺醯基氯化物(3.4mg)，加入反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)及三乙基胺(8.4 $\mu$ L)之二氯甲烷(0.5mL)溶液並於室溫下攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS- 苯醛 (PS-Benzaldehyde : Biotage 公司)(50mg)、PS- 參胺 (PS-Trisamine : Biotage 公司)(50mg)及二氯甲烷(1.0mL)並攪拌 4 小時，將不溶物過濾。使濾液減壓濃縮後，對殘渣以 HPLC 進行分取精製，得到 N-[反-4-({4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}胺基)環己基]甲磺醯胺(6.5mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。

#### (實施例 F1)

於反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)及乙醛(1.1mg)之 N,N-

二甲基甲醯胺(0.3mL)/醋酸(0.03mL)溶液中，在室溫下加入 MP-三乙醯氧基氫硼化物 (MP-Triacetoxyborohydride：Biotage 公司)(75mg)並攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS-苯醛(PS-Benzaldehyde：Biotage 公司)(50mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(0.3mL)並攪拌 4 小時，藉由使用了 BondElut(註冊商標)SCX(洗提液：濃氨水/甲醇=1/9)的固相萃取進行精製。將濾液減壓濃縮後，對殘渣以 HPLC 進行分取精製，得到反-N-{4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-咪啉-4-基嘧啶-2-基}-N'-乙基環己烷-1,4-二胺(0.5mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。  
(實施例 G1)

於反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)、丙酸(1.9mg)、1-羥基苯并三唑(3.4mg)及三乙基胺(6.9 $\mu$ L)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，在室溫下加入 PS-碳二醯亞胺(PS-Carbodiimide：Biotage 公司)(100mg)並攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS-苯醛(PS-Benzaldehyde：Biotage 公司)(50mg)及 MP-碳酸酯(MP-Carbonate：Biotage 公司)(50mg)並攪拌 4 小時，將不溶物過濾。使濾液減壓濃縮後，對殘渣以 HPLC 進行分散精製，得到 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶

-4-基}胺基)環己基]丙醯胺(7.4mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。  
(實施例 H1)

對 3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基氯化物(5.9mg)，加入反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)及三乙基胺(8.4 $\mu$ L)之二氯甲烷(0.5mL)溶液並於室溫下攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS-苯醛(PS-Benzaldehyde: Biotage 公司)(50mg)、PS-參胺(PS-Trisamine: Biotage 公司)(50mg)及二氯甲烷(1.0mL)並攪拌 4 小時，將不溶物過濾。使濾液減壓濃縮後，對殘渣以 HPLC 進行分取精製，得到 N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}胺基)環己基]-3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯胺(8.9mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。  
(實施例 J1)

於反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}環己烷-1,4-二胺(11.1mg)及乙醛(1.1mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.3mL)/醋酸(0.03mL)溶液中，在室溫下加入 MP-三乙醯氧基氫硼化物(MP-Triacetoxyborohydride: Biotage 公司)(75mg)並攪拌整夜。於反應混合物中在室溫下加入 PS-苯醛(PS-Benzaldehyde: Biotage 公司)(50mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(0.3mL)並攪拌 4 小時，藉由使用了

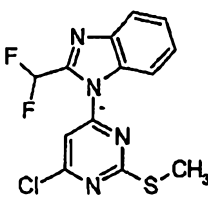
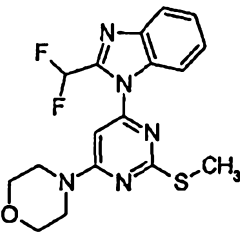
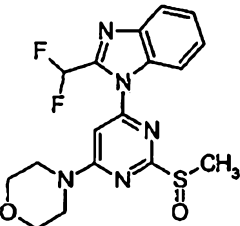
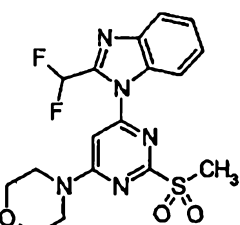
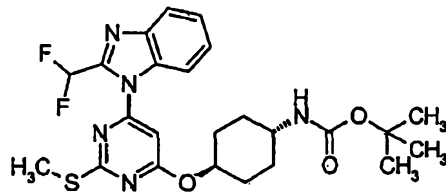
BondElut(註冊商標)SCX(洗提液：濃氨水/甲醇=1/9)的固相萃取進行精製。將濾液減壓濃縮後，對殘渣以 HPLC 進行分取精製，得到反-N-{6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}-N'-乙基環己烷-1,4-二胺(0.3mg)。

用於求取 RT 時所進行之 HPLC 條件係與實施例 B1 相同。

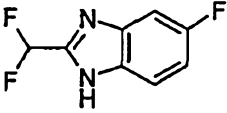
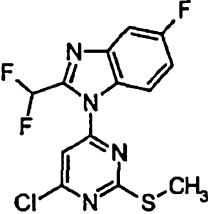
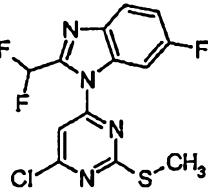
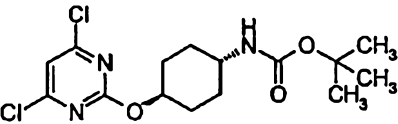
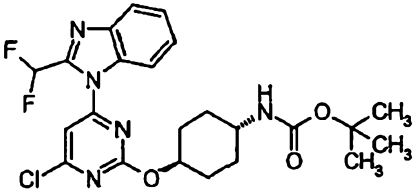
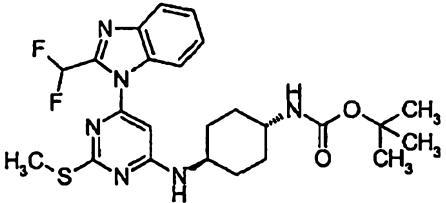
於表 17~88 表示各實施例化合物之構造，於表 89~129 表示製造法及物理化學數據。又，於表 130~165 表示依與實施例 A1~J1 之方法同樣製造之各實施例化合物的構造，於表 166~172 表示物理化學數據。

在物理化學數據之 Syn 之欄中記有 2 個以上編號時，係指依編號的記載順序進行製造。

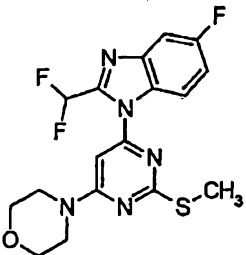
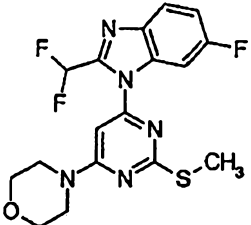
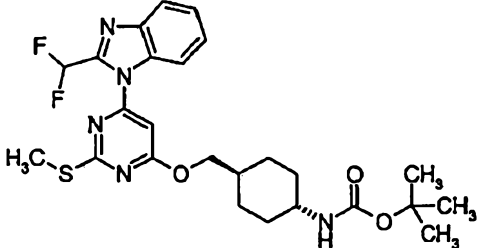
[表 6]

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

[表 7]

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

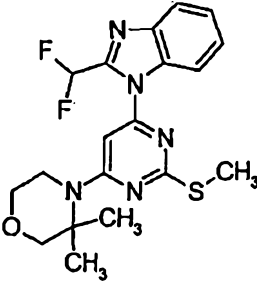
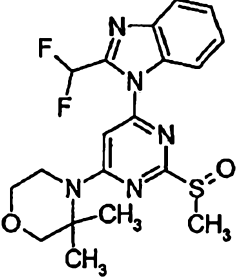
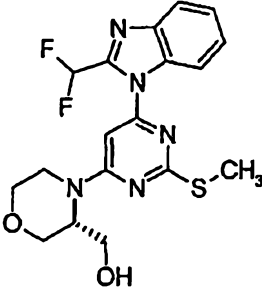
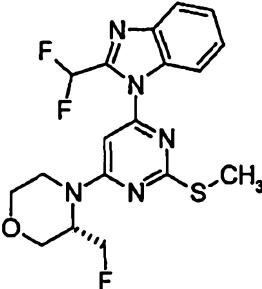
[表 8]

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

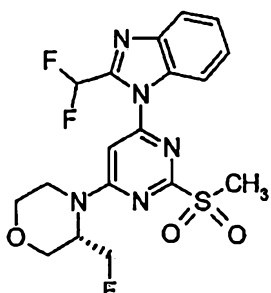
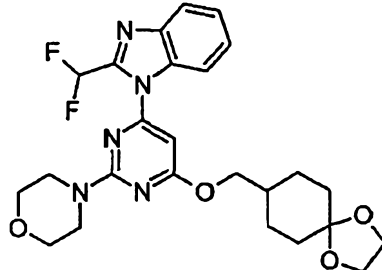
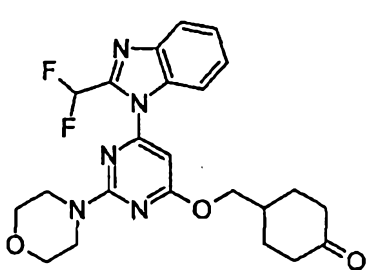
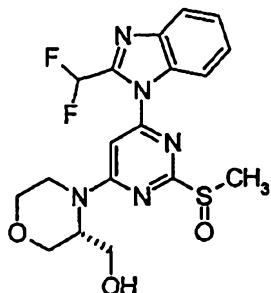
[表 9]

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

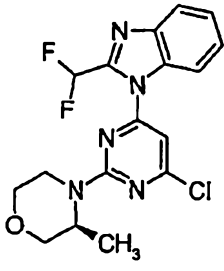
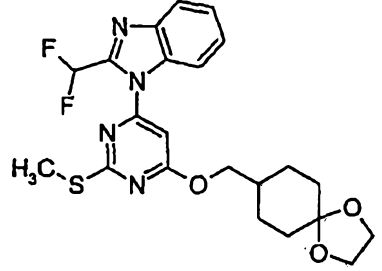
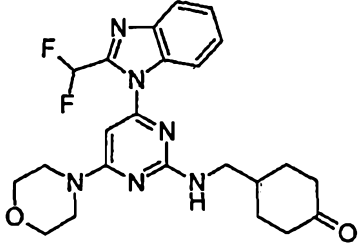
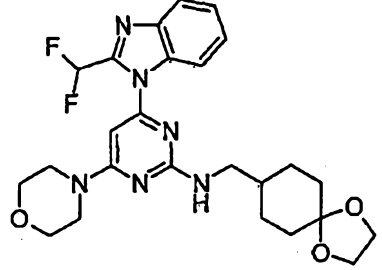
[表 10]

| PEx | PSyn | Str                                                                                 |           |
|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 18  | 2    |    | ESI+: 406 |
| 19  | 3    |    | ESI+: 422 |
| 20  | 2    |   | ESI+: 408 |
| 21  | 2    |  | ESI+: 410 |

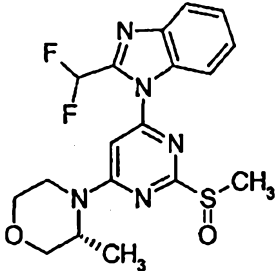
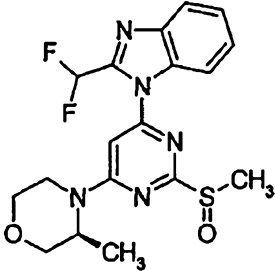
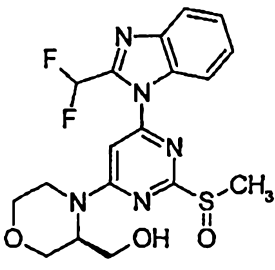
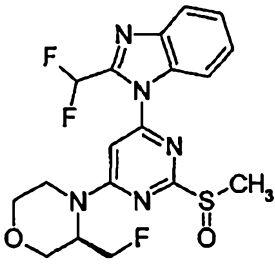
[表 11]

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

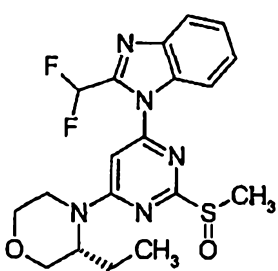
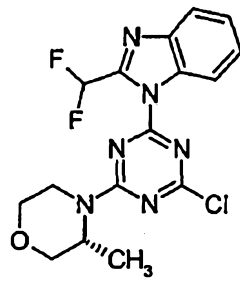
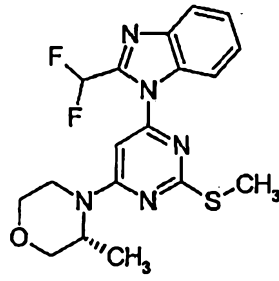
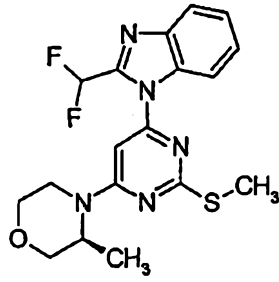
[表 12]

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

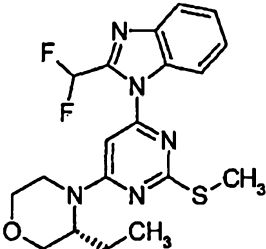
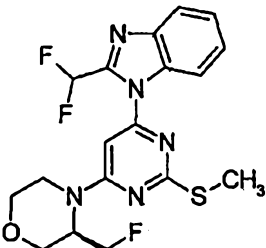
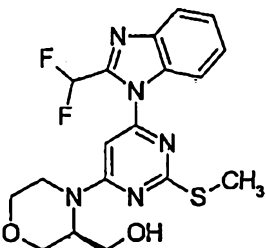
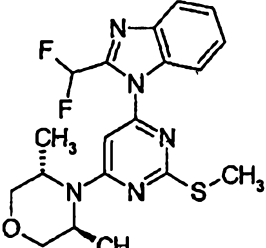
[表 13]

| PEx | PSyn | Str                                                                                 | DATA      |
|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 30  | 3    |    | ESI+: 408 |
| 31  | 3    |    | ESI+: 408 |
| 32  | 3    |   | ESI+: 424 |
| 33  | 3    |  | ESI+: 426 |

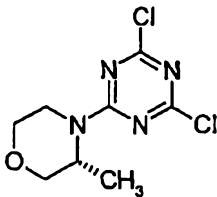
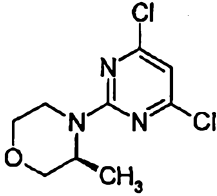
[表 14]

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

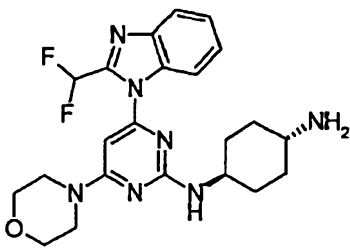
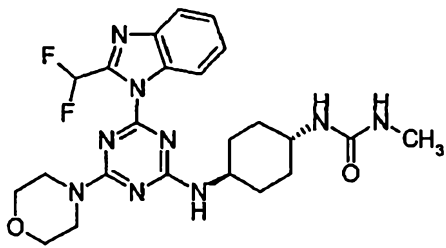
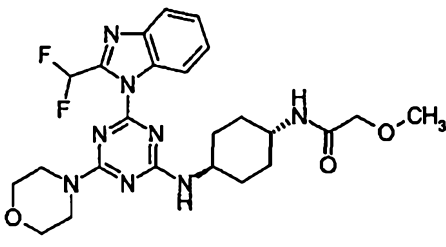
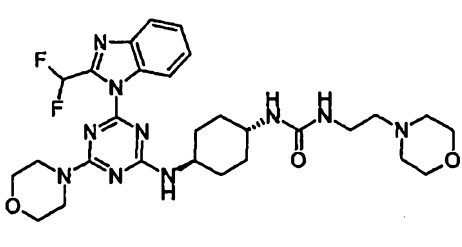
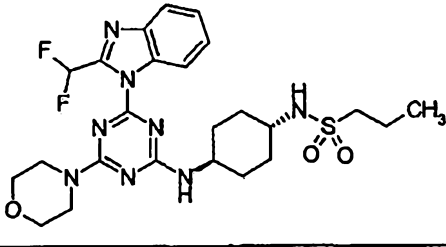
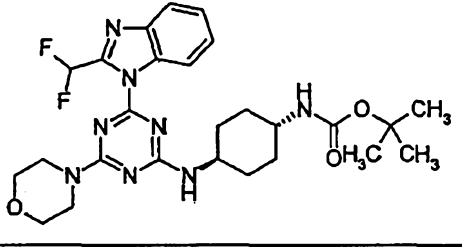
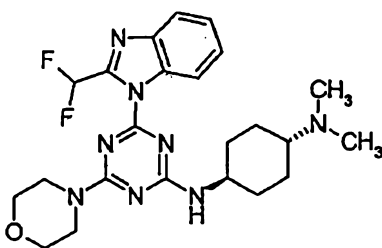
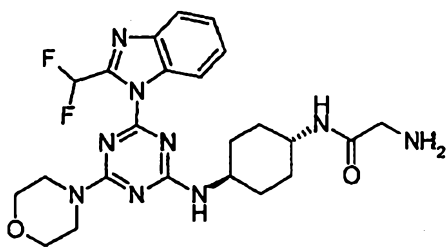
[表 15]

| PEx | PSyn | Str                                                                                 | DATA      |
|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 38  | 2    |    | ESI+: 406 |
| 39  | 2    |    | ESI+: 410 |
| 40  | 2    |   | ESI+: 408 |
| 41  | 2    |  | ESI+: 406 |

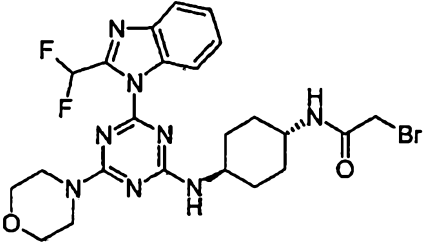
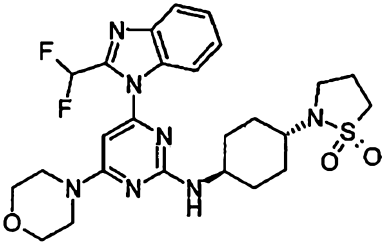
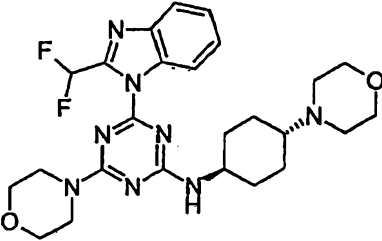
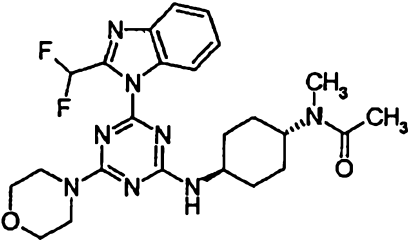
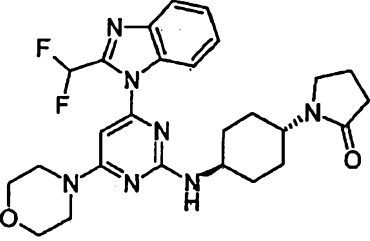
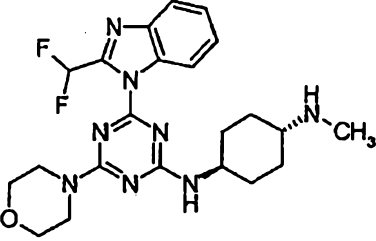
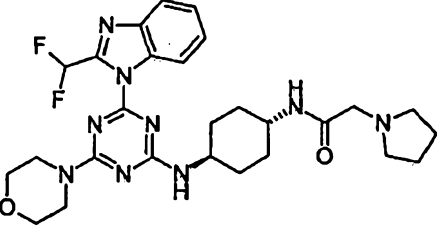
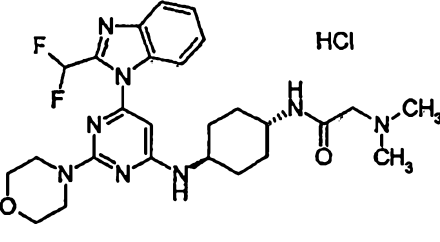
[表 16]

| PEX | PSyn | Str                                                                                                                             | DATA      |
|-----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 42  | 2    | <br><chem>C[C@H]1CCOCN1c2nc(Cl)c(Cl)n2</chem>  | ESI+: 249 |
| 43  | 2    | <br><chem>C[C@@H]1CCOCN1c2nc(Cl)c(Cl)n2</chem> | ESI+: 248 |

[表 17]

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

[表 18]

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

[表 19]

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

[表 20]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 25 |     |
| 26 |     |
| 27 |     |
| 28 |     |

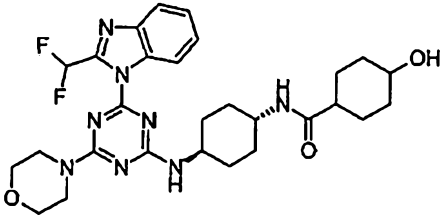
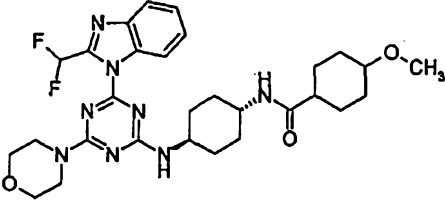
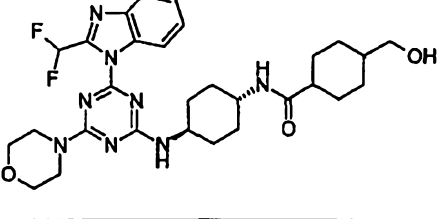
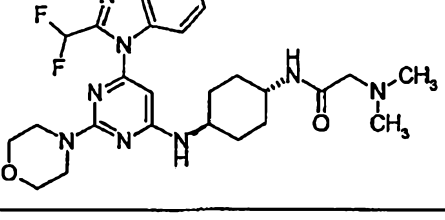
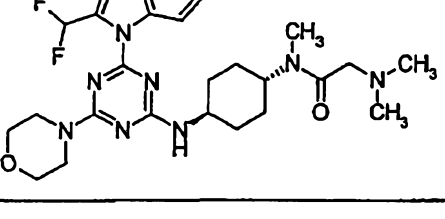
| Ex | Str |
|----|-----|
| 29 |     |
| 30 |     |
| 31 |     |
| 32 |     |

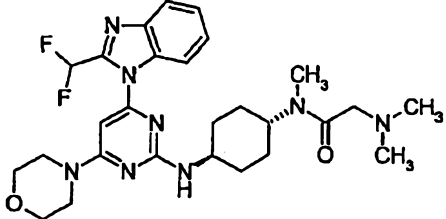
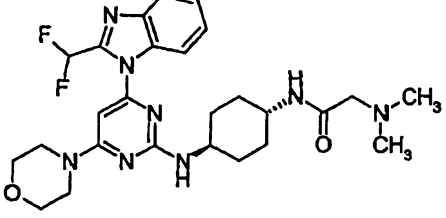
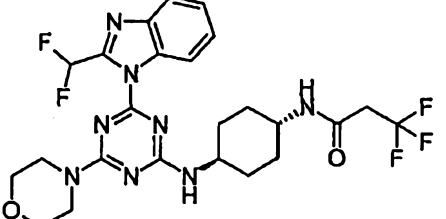
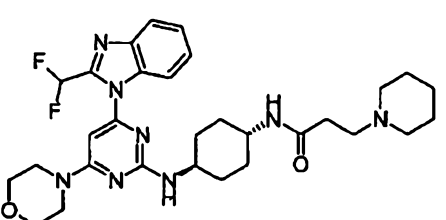
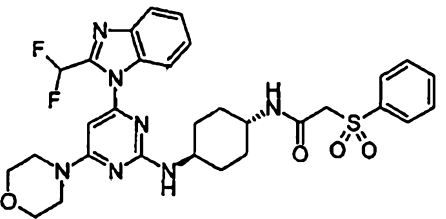
[表 21]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 33 |     |
| 34 |     |
| 35 |     |
| 36 |     |
| 37 |     |

| Ex | Str |
|----|-----|
| 38 |     |
| 39 |     |
| 40 |     |
| 41 |     |
| 42 |     |

[表 22]

| Ex | Str                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 |    |
| 44 |    |
| 45 |   |
| 46 |  |
| 47 |  |

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 48 |    |
| 49 |    |
| 50 |   |
| 51 |  |
| 52 |  |

[表 23]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 53 |     |
| 54 |     |
| 55 |     |
| 56 |     |
| 57 |     |

| Ex | Str |
|----|-----|
| 58 |     |
| 59 |     |
| 60 |     |
| 61 |     |
| 62 |     |

[表 24]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 63 |     |
| 64 |     |
| 65 |     |
| 66 |     |
| 67 |     |

| Ex | Str |
|----|-----|
| 68 |     |
| 69 |     |
| 70 |     |
| 71 |     |
| 72 |     |

[表 25]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 73 |     |
| 74 |     |
| 75 |     |
| 76 |     |
| 77 |     |

| Ex | Str |
|----|-----|
| 78 |     |
| 79 |     |
| 80 |     |
| 81 |     |
| 82 |     |

[表 26]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 83 |     |
| 84 |     |
| 85 |     |
| 86 |     |

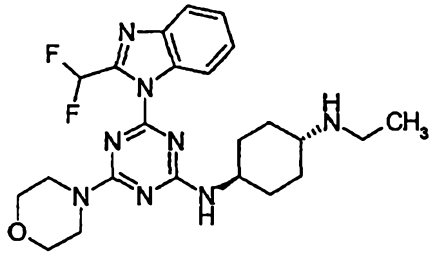
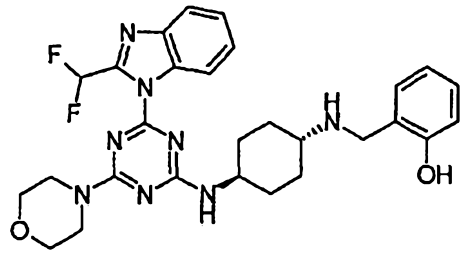
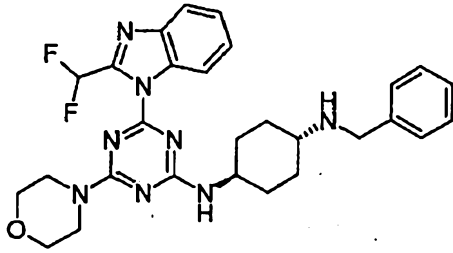
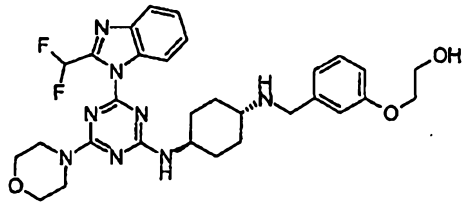
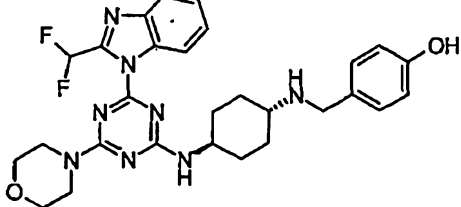
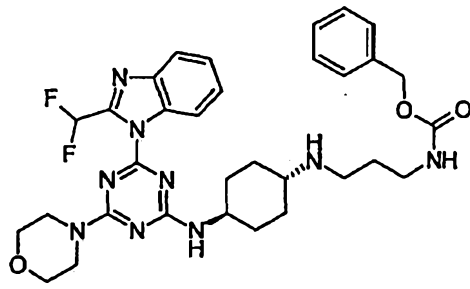
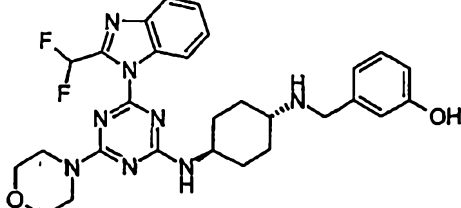
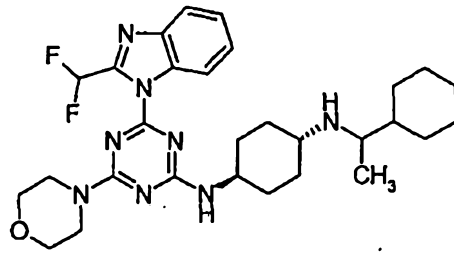
| Ex | Str |
|----|-----|
| 87 |     |
| 88 |     |
| 89 |     |
| 90 |     |
| 91 |     |

[表 27]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 92 |     |
| 93 |     |
| 94 |     |
| 95 |     |

| Ex | Str |
|----|-----|
| 96 |     |
| 97 |     |
| 98 |     |
| 99 |     |

[表 28]

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

[表 29]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 108 |     |
| 109 |     |
| 110 |     |
| 111 |     |
| 112 |     |

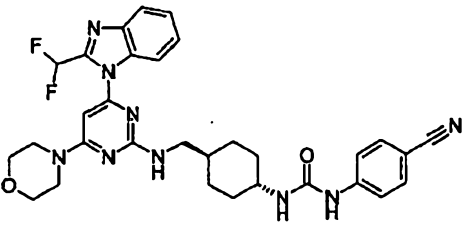
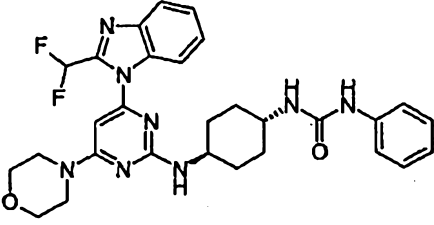
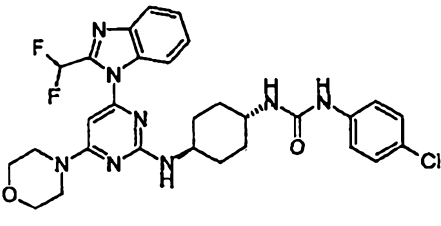
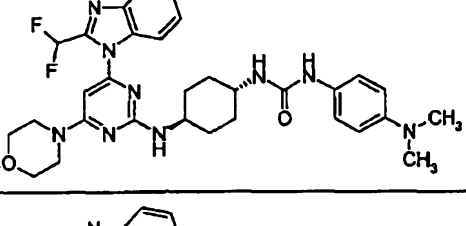
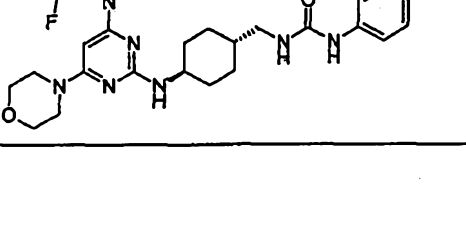
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 113 |     |
| 114 |     |
| 115 |     |
| 116 |     |

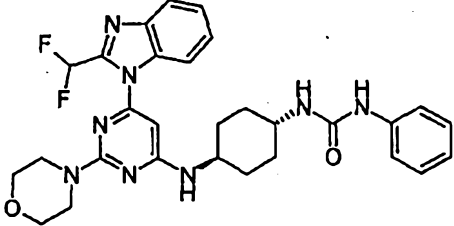
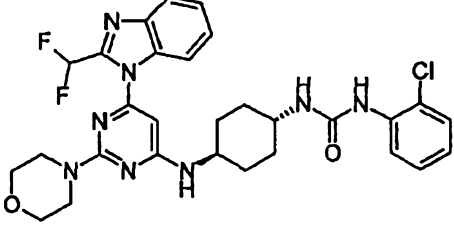
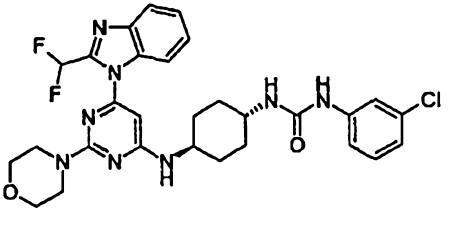
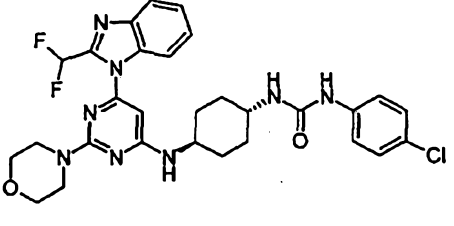
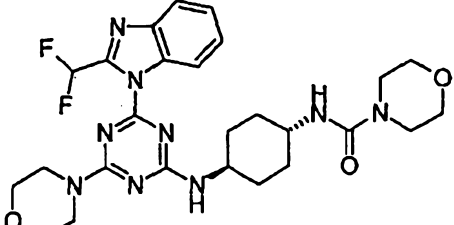
[表 30]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 117 |     |
| 118 |     |
| 119 |     |
| 120 |     |
| 121 |     |

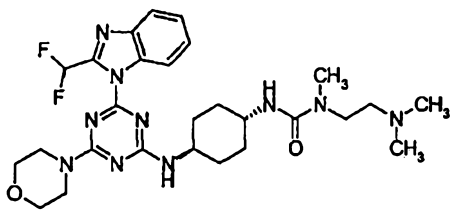
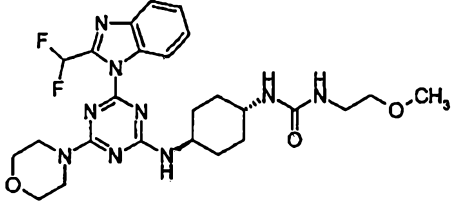
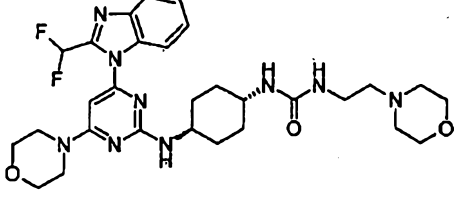
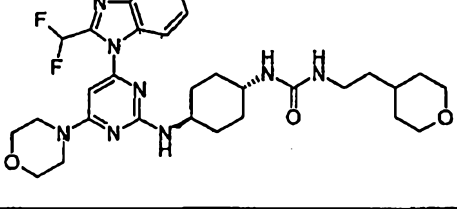
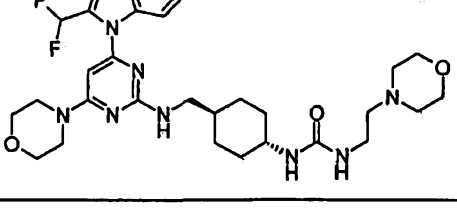
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 122 |     |
| 123 |     |
| 124 |     |
| 125 |     |
| 126 |     |

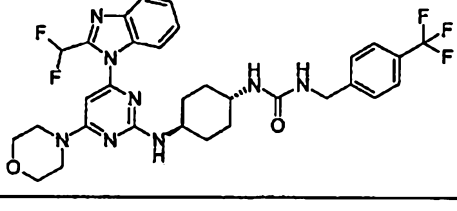
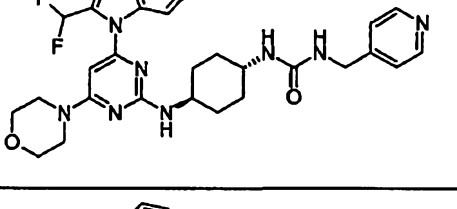
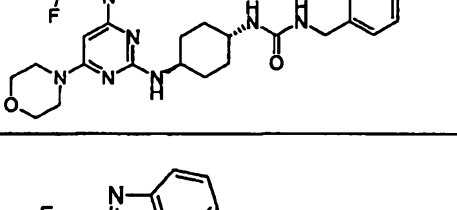
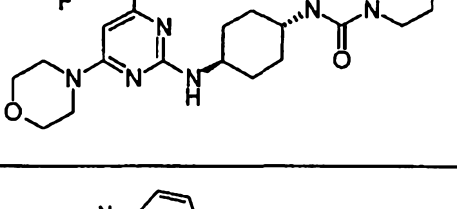
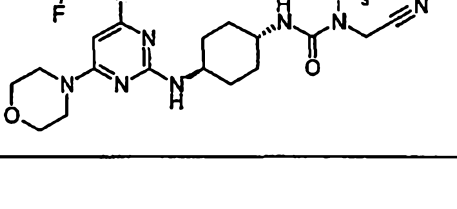
[表 31]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 127 |    |
| 128 |    |
| 129 |   |
| 130 |  |
| 131 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 |    |
| 133 |    |
| 134 |   |
| 135 |  |
| 136 |  |

[表 32]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 |    |
| 138 |    |
| 139 |   |
| 140 |  |
| 141 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 142 |    |
| 143 |    |
| 144 |   |
| 145 |  |
| 146 |  |

[表 33]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 147 |     |
| 148 |     |
| 149 |     |
| 150 |     |
| 151 |     |

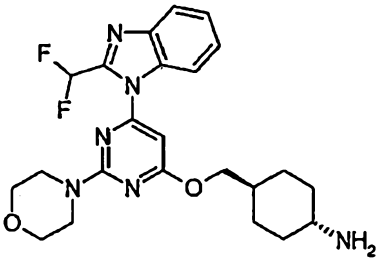
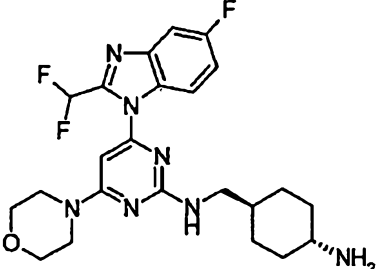
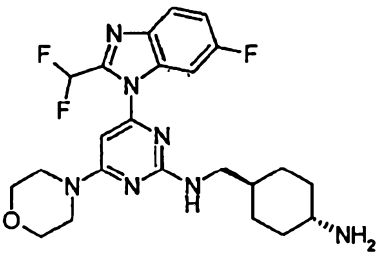
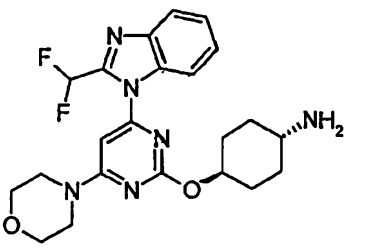
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 152 |     |
| 153 |     |
| 154 |     |
| 155 |     |

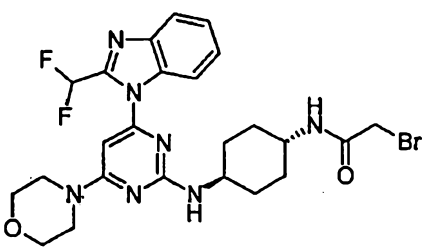
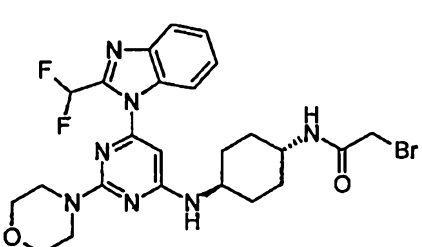
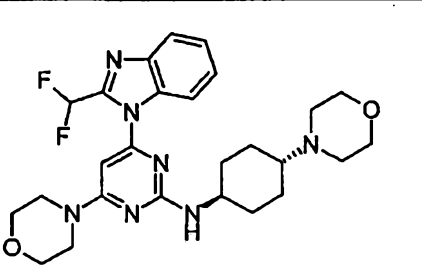
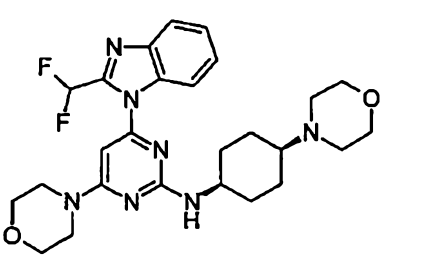
[表 34]

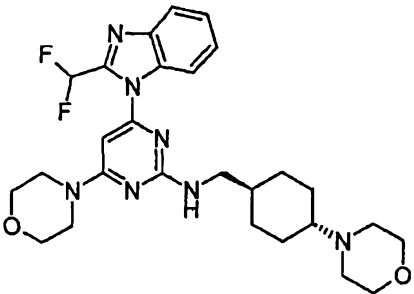
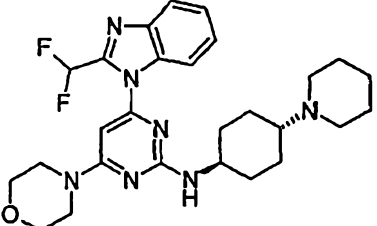
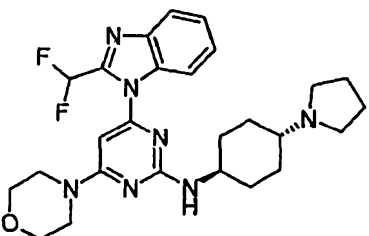
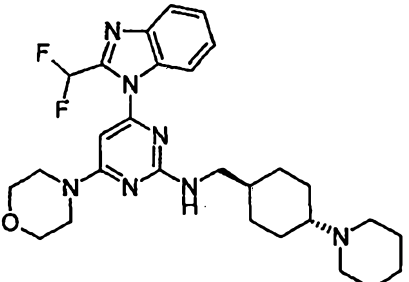
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 156 |     |
| 157 |     |
| 158 |     |
| 159 |     |
| 160 |     |

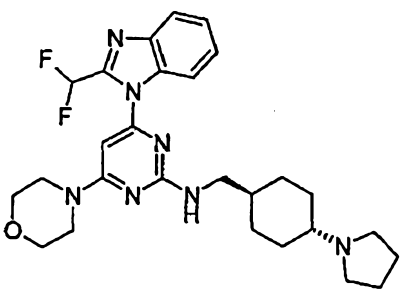
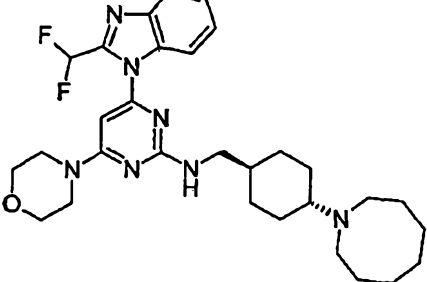
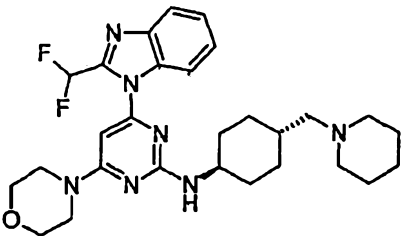
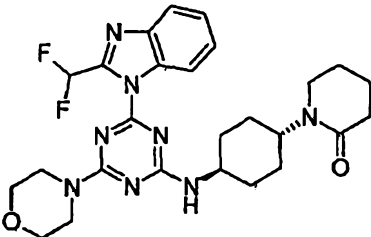
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 161 |     |
| 162 |     |
| 163 |     |
| 164 |     |
| 165 |     |

[表 35]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |    |
| 167 |    |
| 168 |   |
| 169 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 170 |    |
| 171 |    |
| 172 |   |
| 173 |  |

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 174 |    |
| 175 |    |
| 176 |   |
| 177 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 178 |    |
| 179 |    |
| 180 |  |
| 181 |  |

[表 37]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 182 |     |
| 183 |     |
| 184 |     |
| 185 |     |

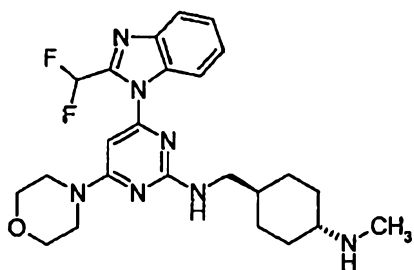
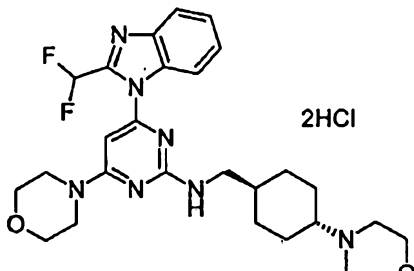
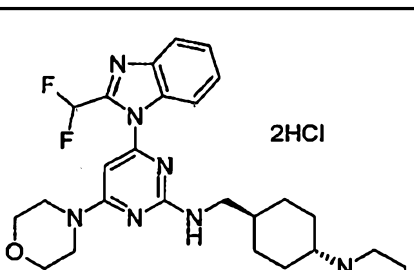
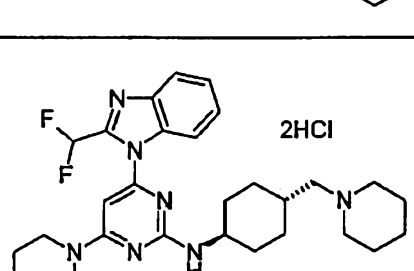
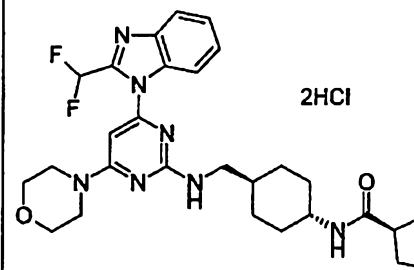
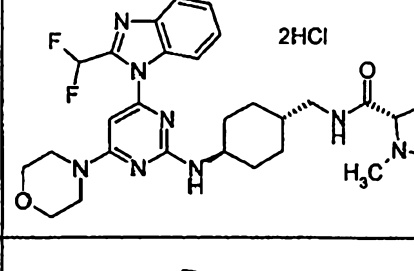
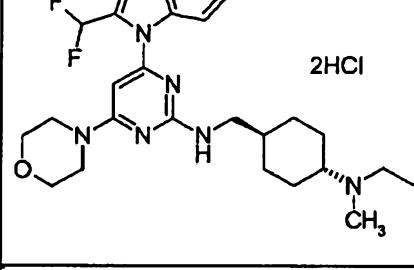
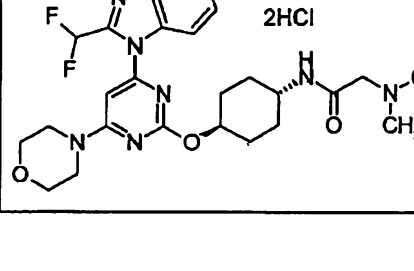
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 186 |     |
| 187 |     |
| 188 |     |
| 189 |     |
| 190 |     |

[表 38]

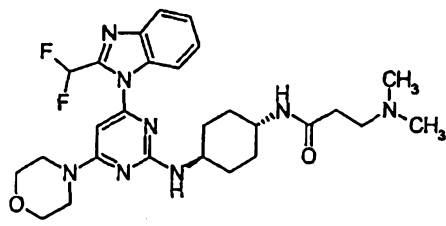
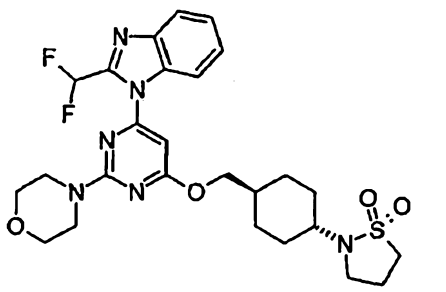
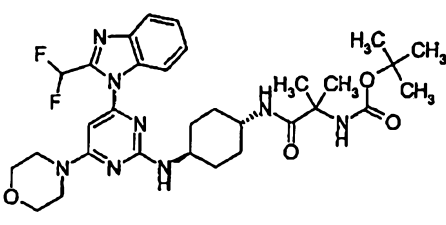
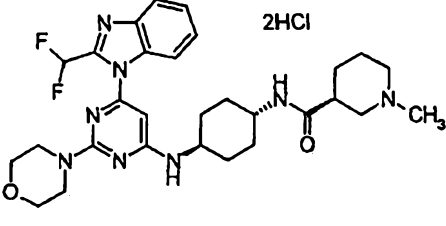
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 191 |     |
| 192 |     |
| 193 |     |
| 194 |     |
| 195 |     |

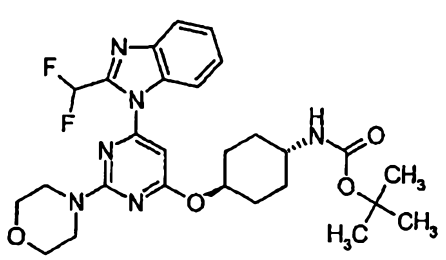
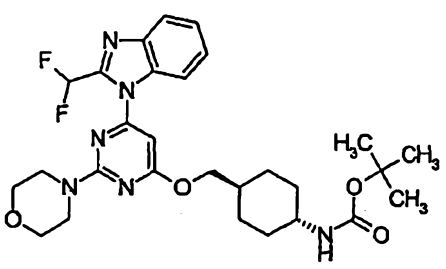
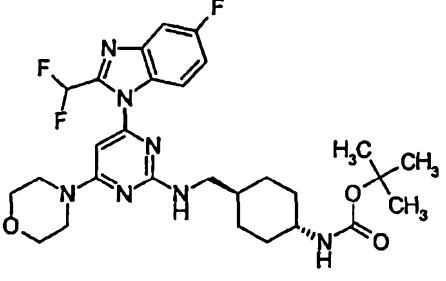
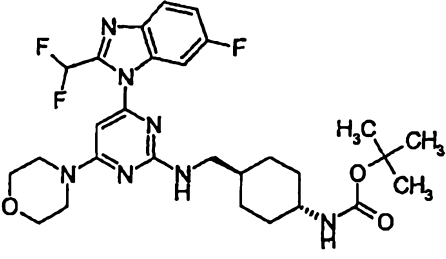
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 196 |     |
| 197 |     |
| 198 |     |
| 199 |     |

[表 39]

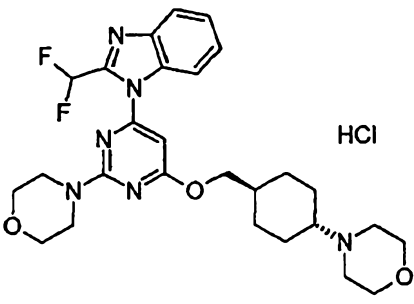
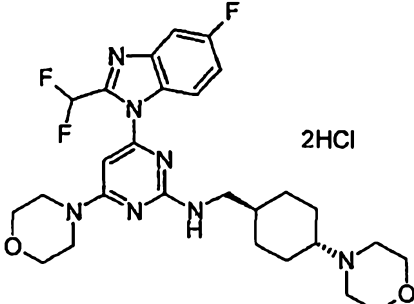
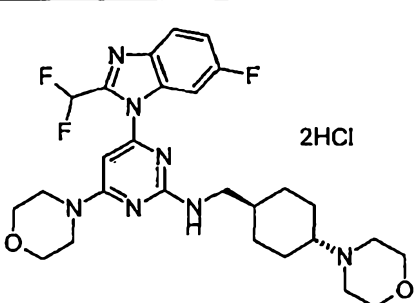
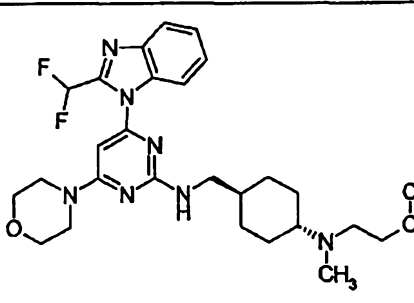
| Ex  | Str                                                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 |             |
| 201 | <br>2HCl    |
| 202 | <br>2HCl   |
| 203 | <br>2HCl  |
| 204 | <br>2HCl   |
| 205 | <br>2HCl   |
| 206 | <br>2HCl  |
| 207 | <br>2HCl |

[表 40]

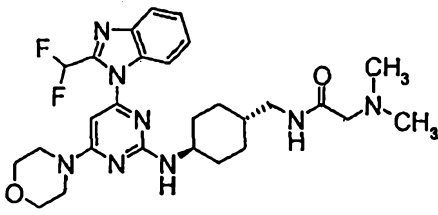
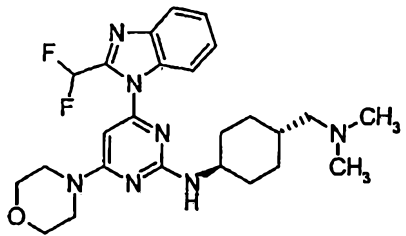
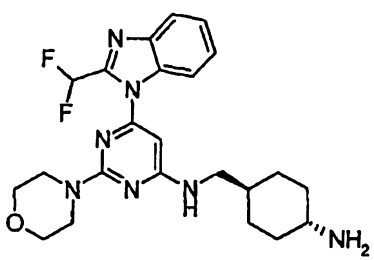
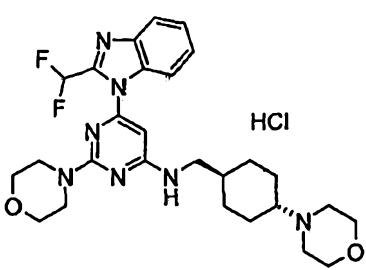
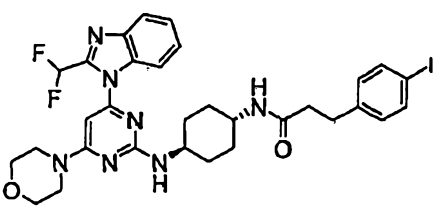
| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 208 |    |
| 209 |    |
| 210 |   |
| 211 |  |

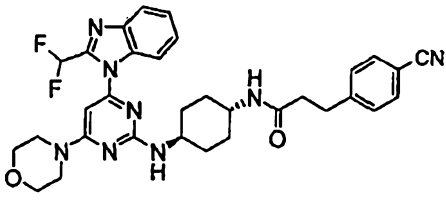
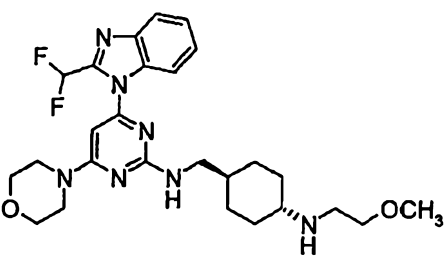
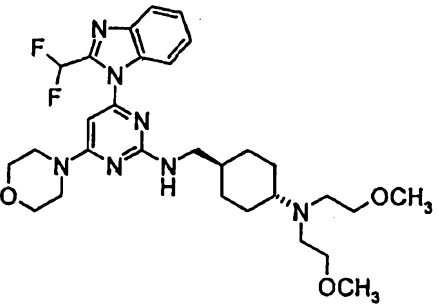
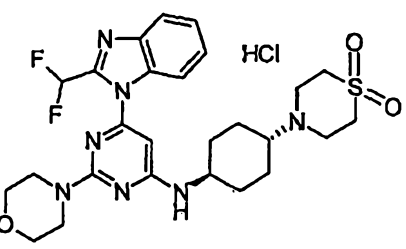
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 212 |    |
| 213 |    |
| 214 |   |
| 215 |  |

[表 41]

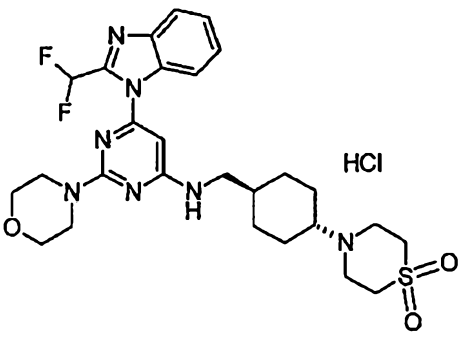
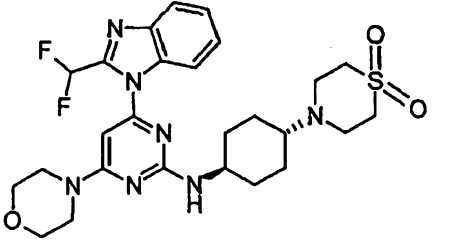
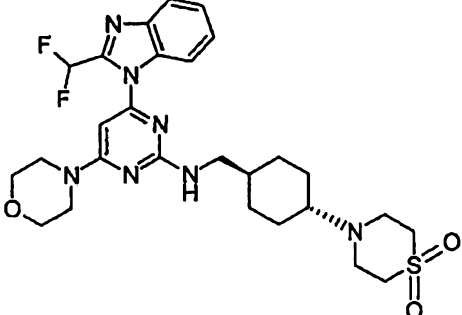
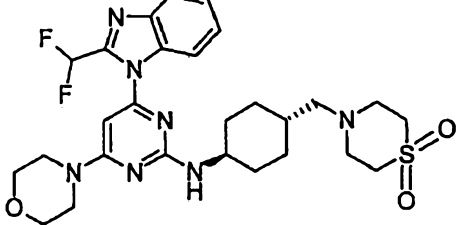
| Ex  | Str                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 216 | <br><chem>ClC1=CN(C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=NC(C(F)F)=N3)C4=CN(C=C(N4)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7</chem> |
| 217 | <br><chem>ClC1=CN(C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=NC(C(F)F)=N3)C4=CC=C(C=C4)C5=NC(C(F)F)=N5)C6=CC=CC=C6</chem>         |
| 218 | <br><chem>ClC1=CN(C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=NC(C(F)F)=N3)C4=CC=C(C=C4)C5=NC(C(F)F)=N5)C6=CC=CC=C6</chem>       |
| 219 | <br><chem>ClC1=CN(C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=NC(C(F)F)=N3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>                        |

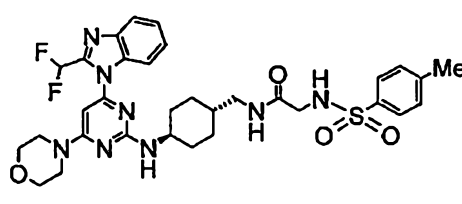
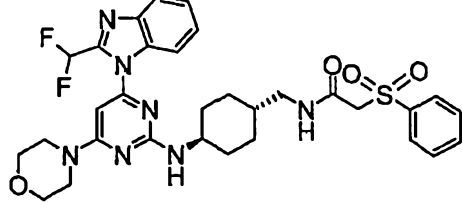
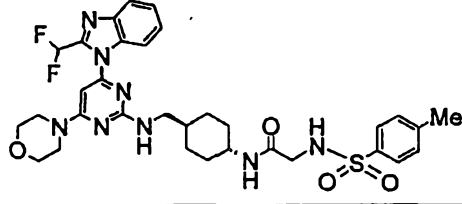
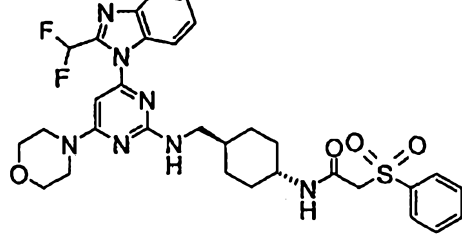
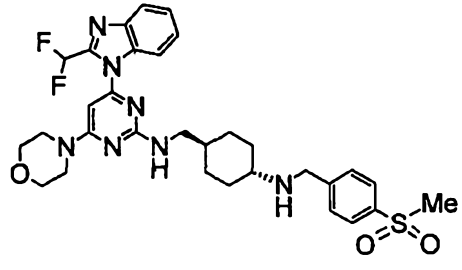
[表 42]

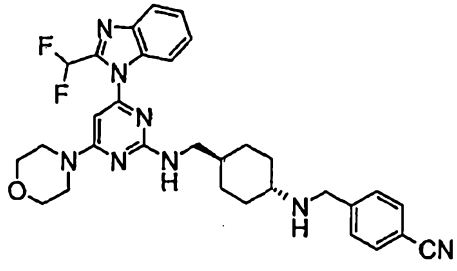
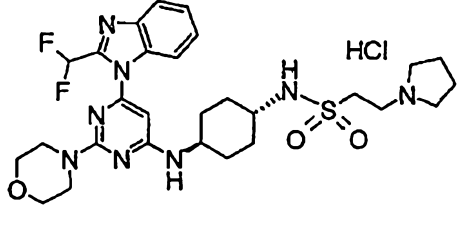
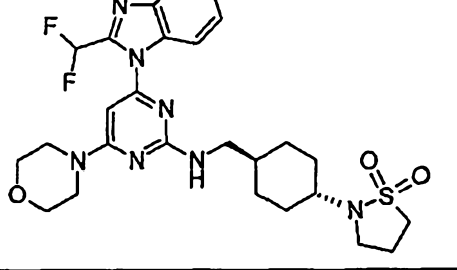
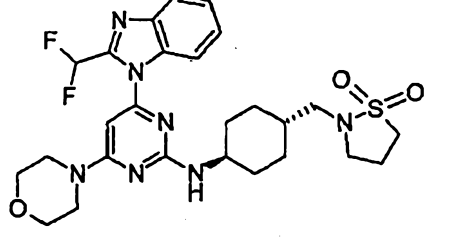
| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 220 |    |
| 221 |    |
| 222 |   |
| 223 |  |
| 224 |  |

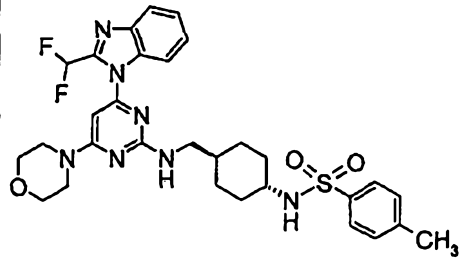
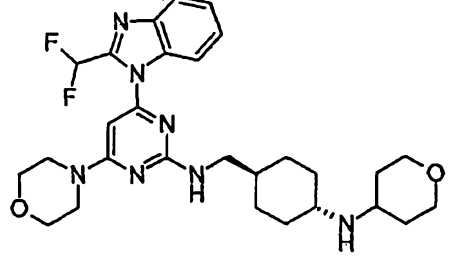
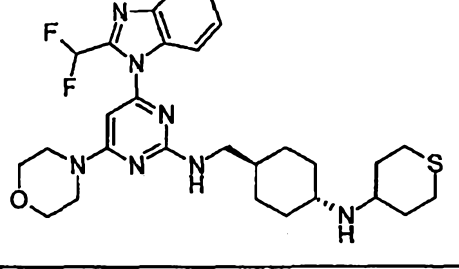
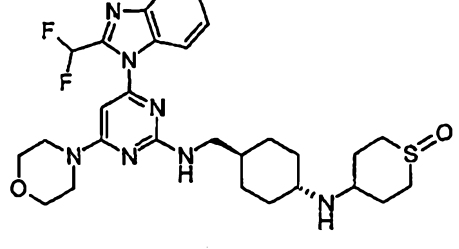
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 225 |    |
| 226 |    |
| 227 |   |
| 228 |  |

[表 43]

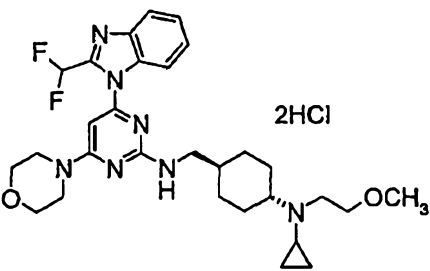
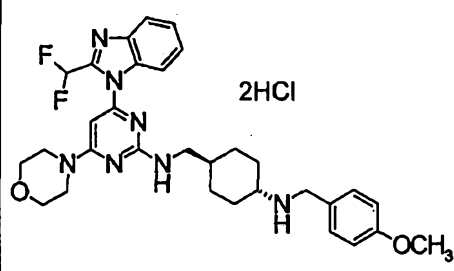
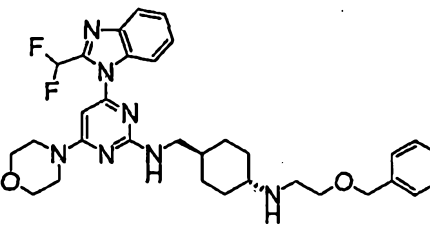
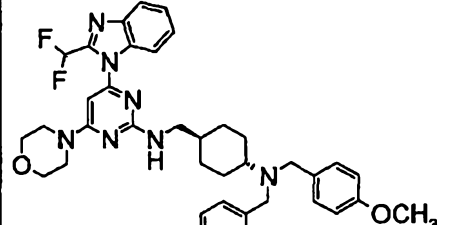
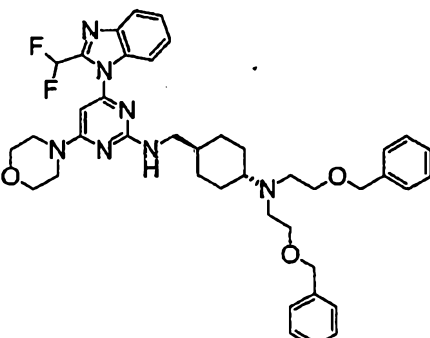
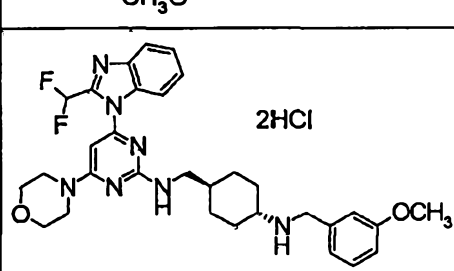
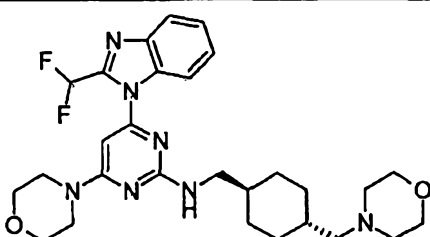
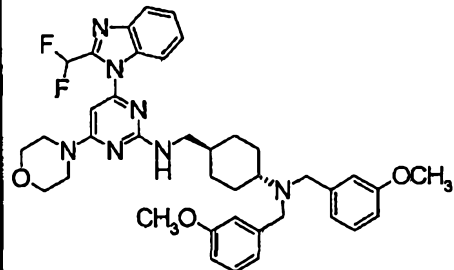
| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 229 |    |
| 230 |    |
| 231 |   |
| 232 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 233 |    |
| 234 |    |
| 235 |   |
| 236 |  |
| 237 |  |

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 238 |    |
| 239 |    |
| 240 |   |
| 241 |  |

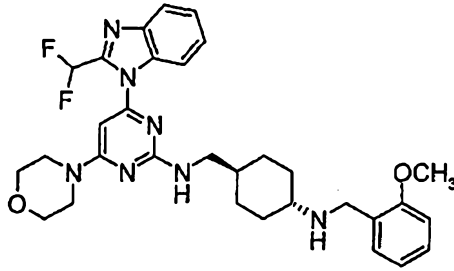
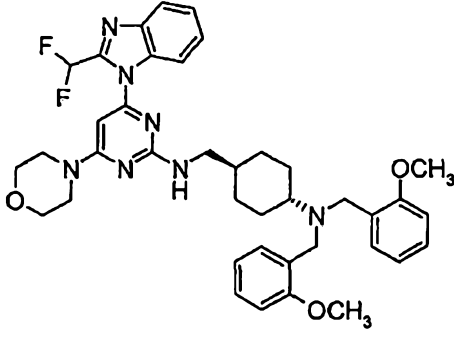
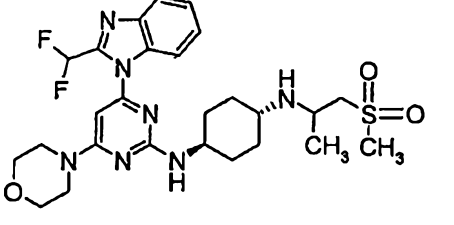
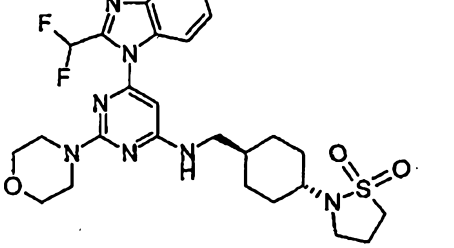
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 242 |    |
| 243 |    |
| 244 |   |
| 245 |  |

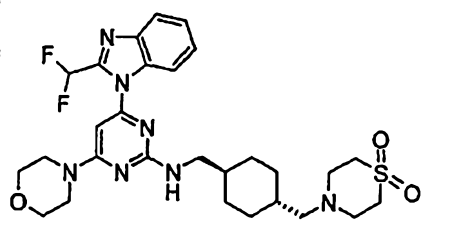
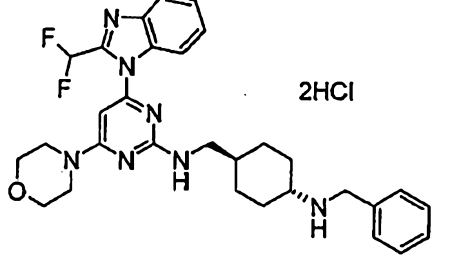
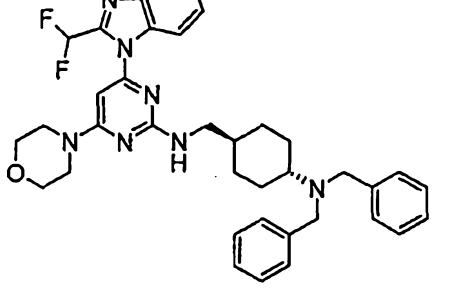
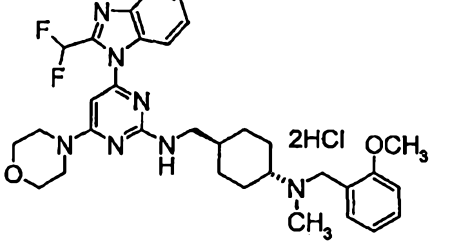
[表 45]

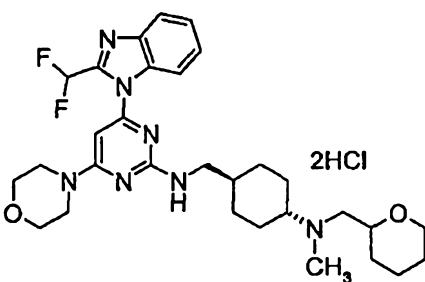
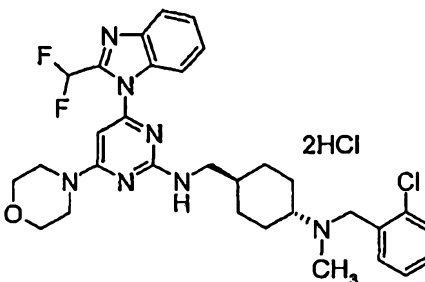
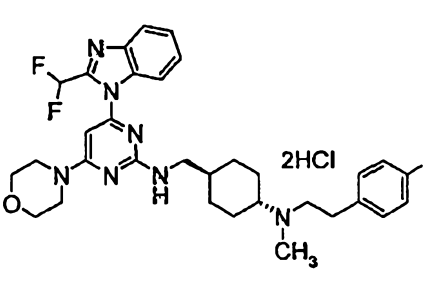
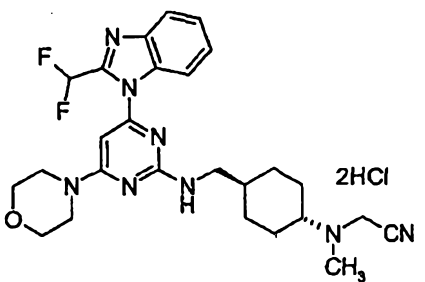
| Ex  | Str                                                                                 | Ex  | Str                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 246 |    | 250 |    |
| 247 |    | 251 |    |
| 248 |   | 252 |   |
| 249 |  | 253 |  |

10

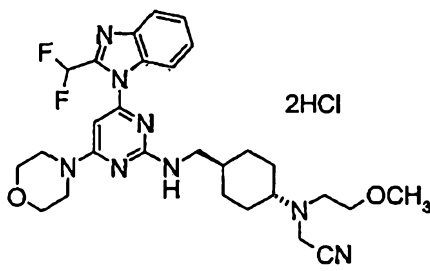
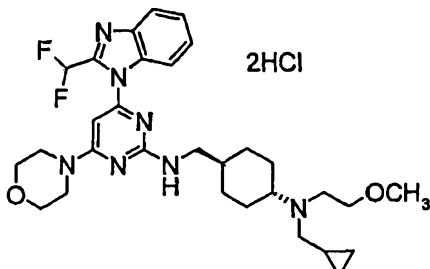
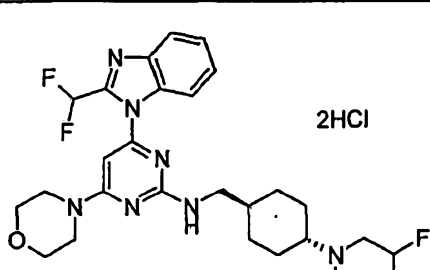
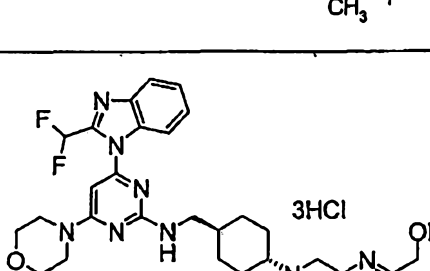
[表 46]

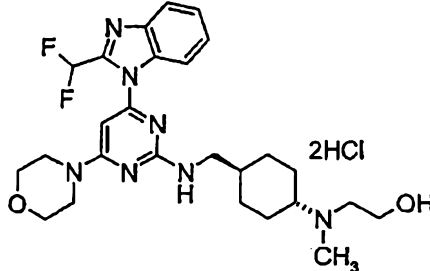
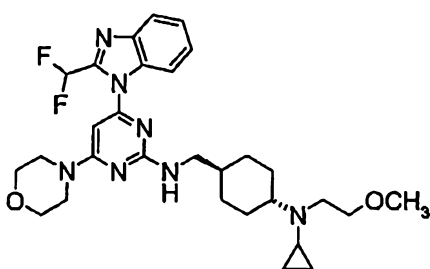
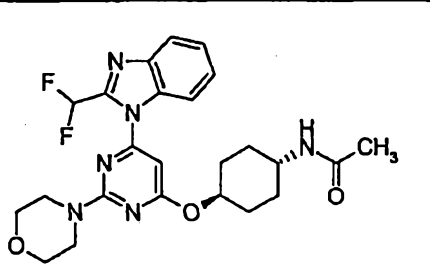
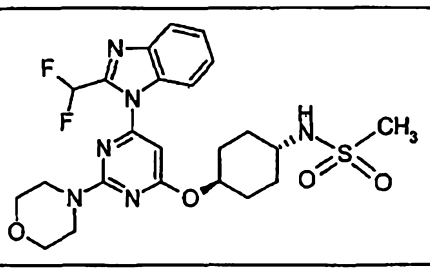
| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 254 |    |
| 255 |    |
| 256 |  |
| 257 |  |

| Ex  | Str                                                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 258 |            |
| 259 | <br>2HCl   |
| 260 |           |
| 261 | <br>2HCl |

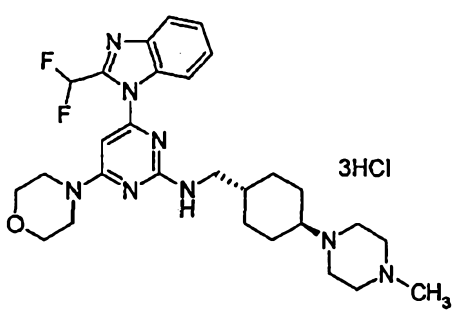
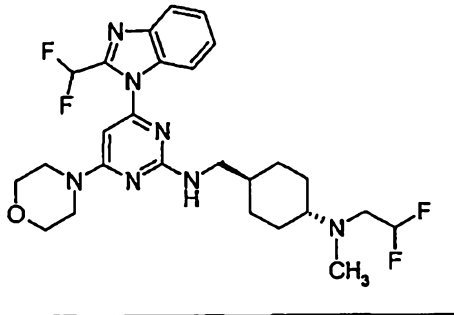
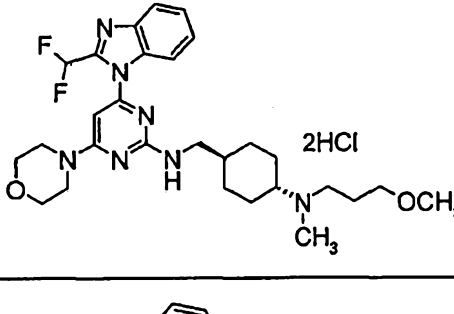
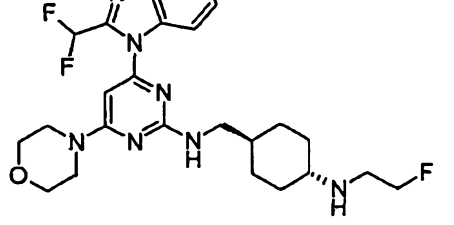
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 266 |    |
| 267 |    |
| 268 |   |
| 269 |  |

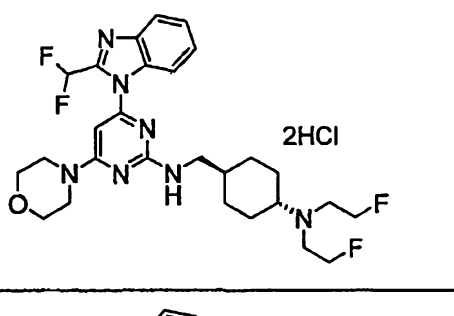
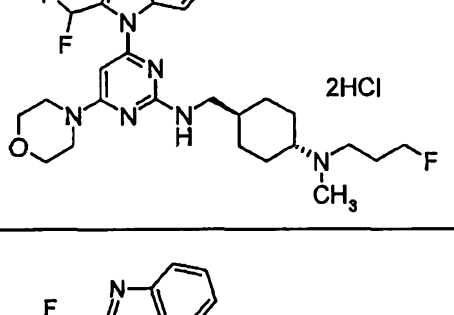
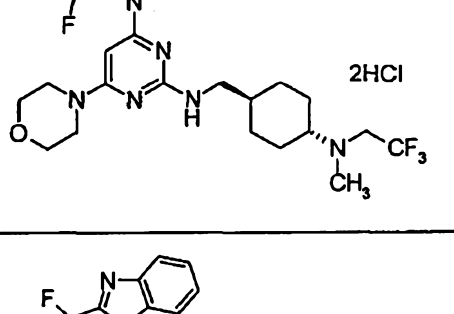
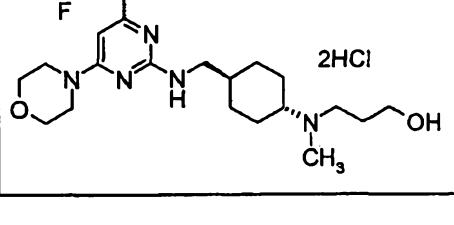
[表 48]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 270 |    |
| 271 |    |
| 272 |   |
| 273 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 274 |    |
| 275 |    |
| 276 |   |
| 277 |  |

[表 49]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 278 |    |
| 279 |    |
| 280 |  |
| 281 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 282 |    |
| 283 |    |
| 284 |  |
| 285 |  |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 286 |     |
| 287 |     |
| 288 |     |

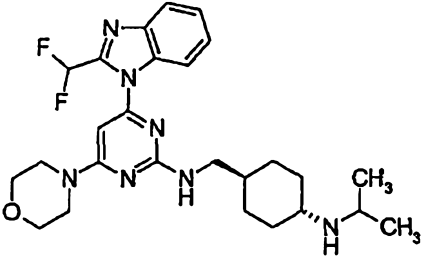
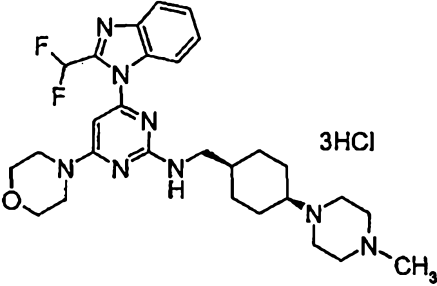
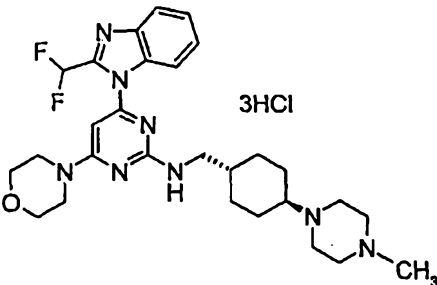
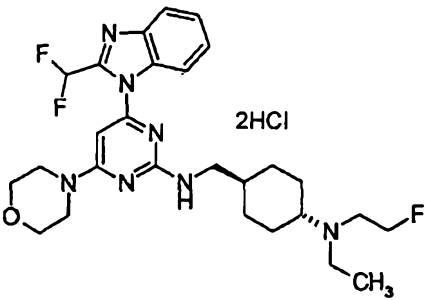
| Ex  | Str         |
|-----|-------------|
| 289 | <p>2HCl</p> |
| 290 | <p>2HCl</p> |
| 291 | <p>2HCl</p> |
| 292 | <p>2HCl</p> |

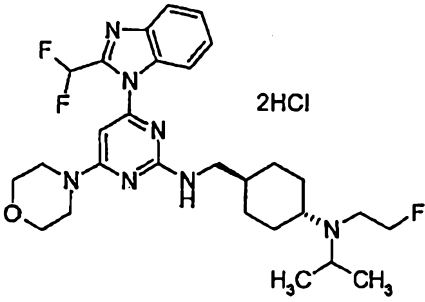
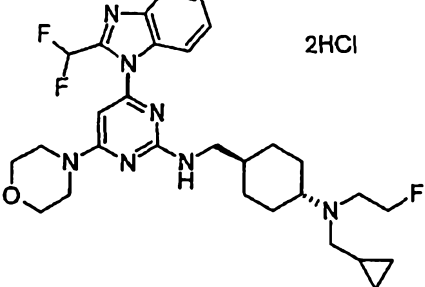
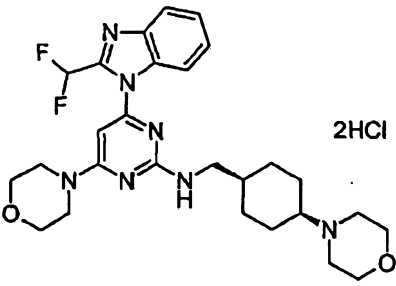
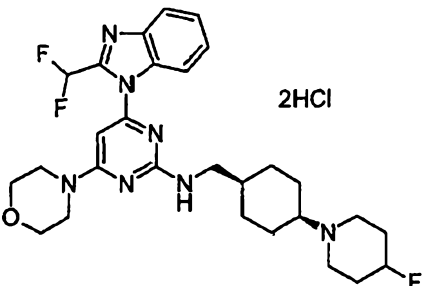
[表 51]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 293 |     |
| 294 |     |
| 295 |     |
| 296 |     |

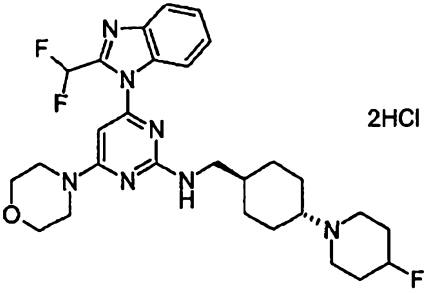
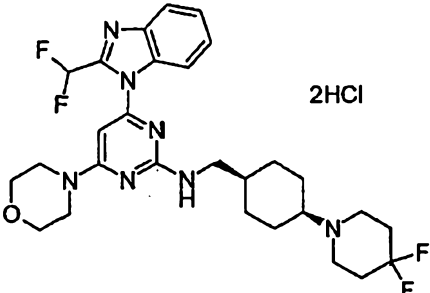
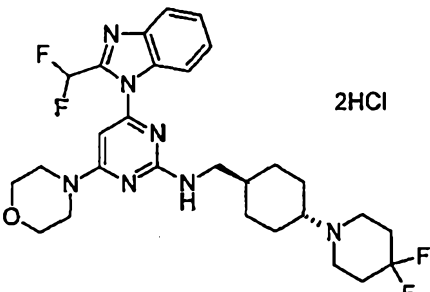
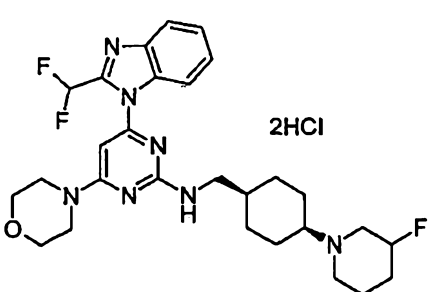
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 297 |     |
| 298 |     |
| 299 |     |
| 300 |     |

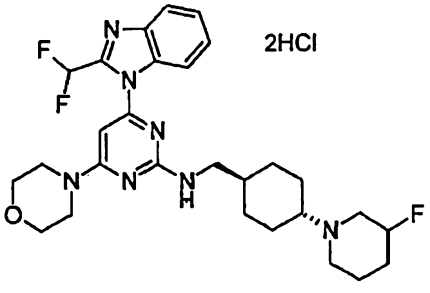
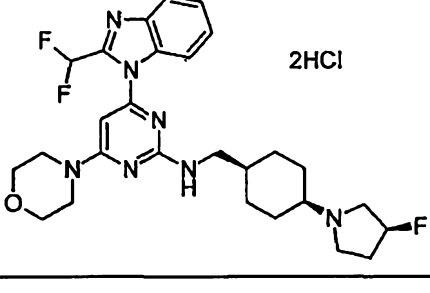
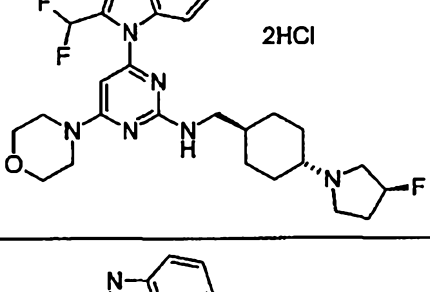
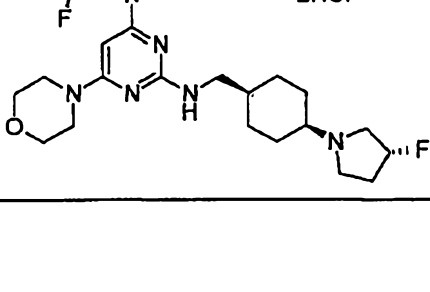
[表 52]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 301 |    |
| 302 |    |
| 303 |   |
| 304 |  |

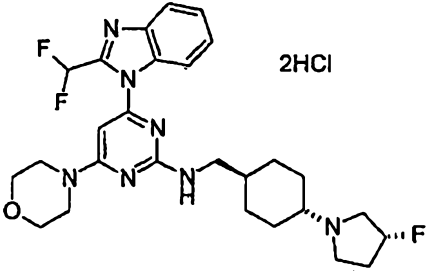
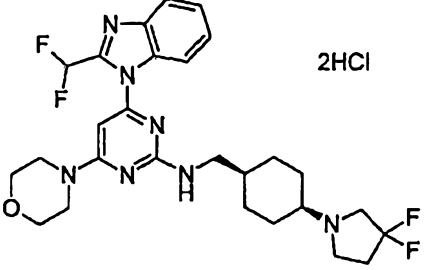
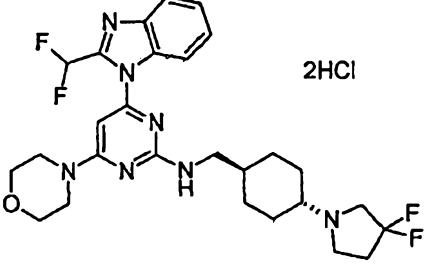
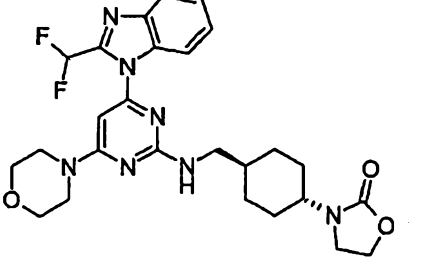
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 305 |    |
| 306 |    |
| 307 |  |
| 308 |  |

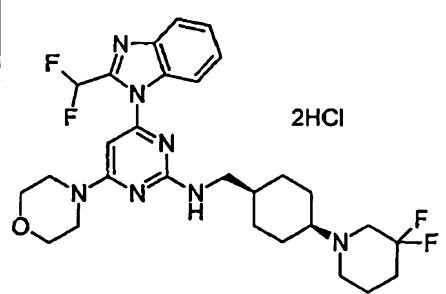
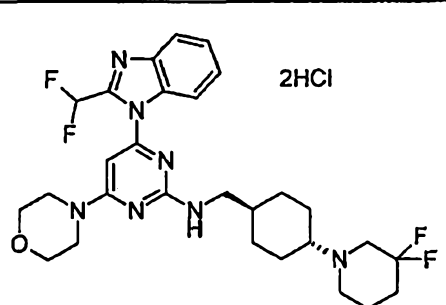
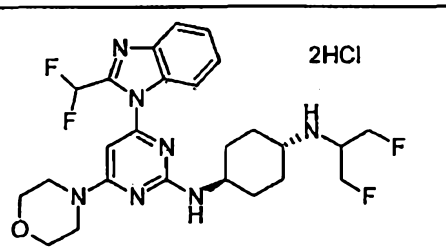
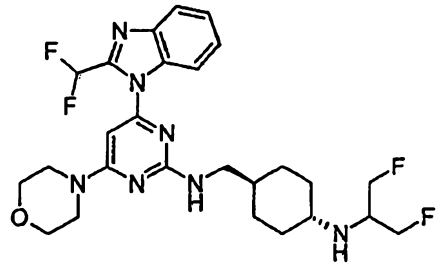
[表 53]

| Ex  | Str                                                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 309 | <br>2HCl   |
| 310 | <br>2HCl   |
| 311 | <br>2HCl |
| 312 | <br>2HCl |

| Ex  | Str                                                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 313 | <br>2HCl   |
| 314 | <br>2HCl   |
| 315 | <br>2HCl |
| 316 | <br>2HCl |

[表 54]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 317 |    |
| 318 |    |
| 319 |   |
| 320 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 321 |    |
| 322 |    |
| 323 |   |
| 324 |  |

[表 55]

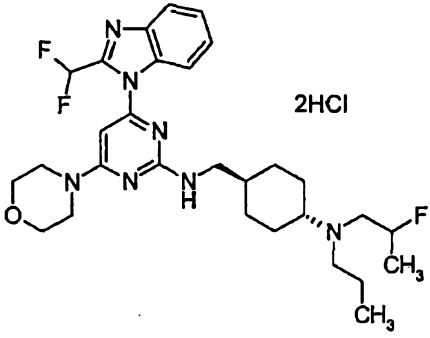
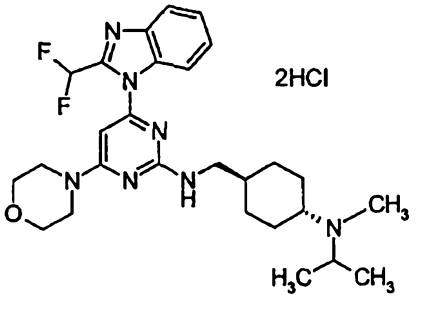
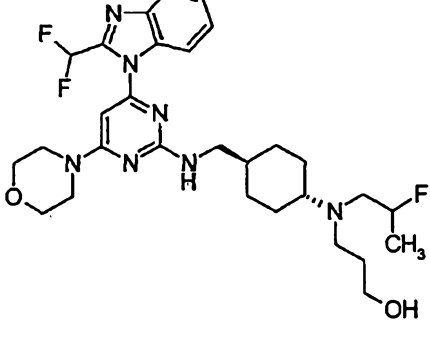
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 325 |     |
| 326 |     |
| 327 |     |
| 328 |     |

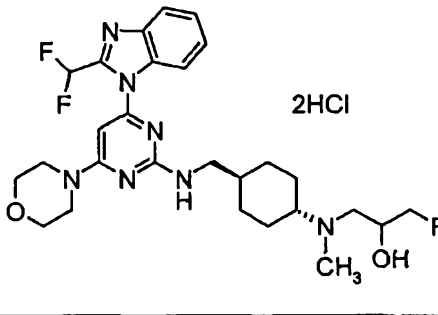
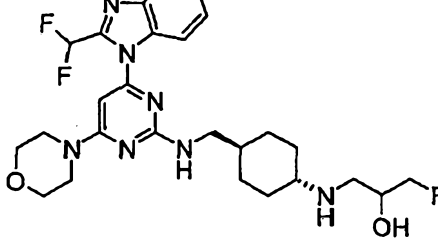
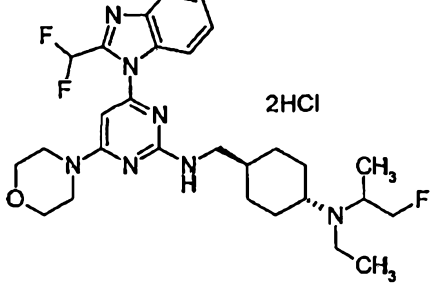
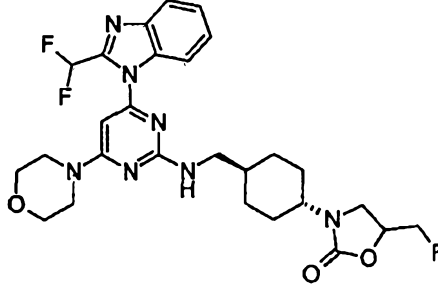
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 329 |     |
| 330 |     |
| 331 |     |
| 332 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 333 |     |
| 334 |     |
| 335 |     |

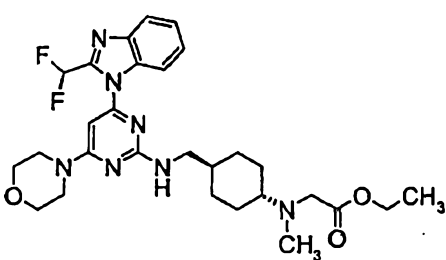
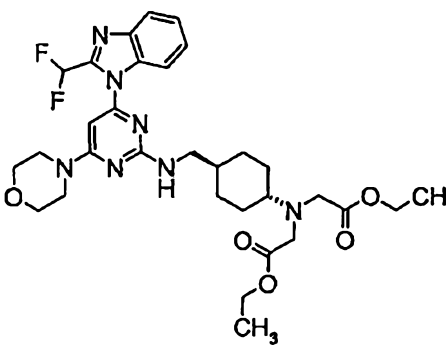
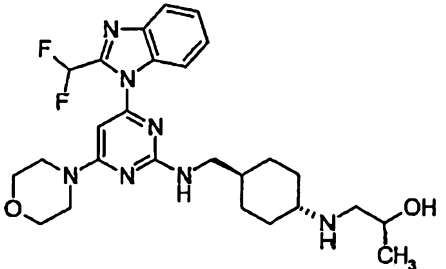
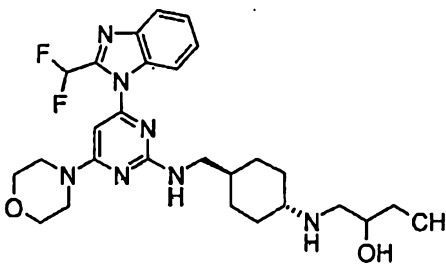
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 336 |     |
| 337 |     |
| 338 |     |

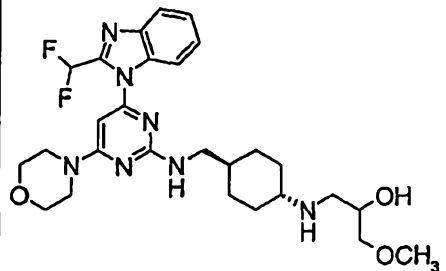
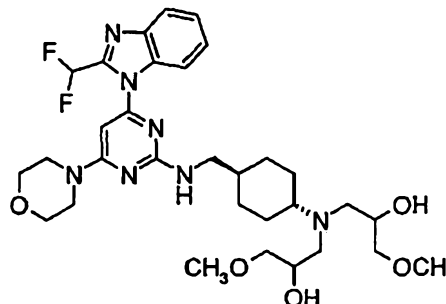
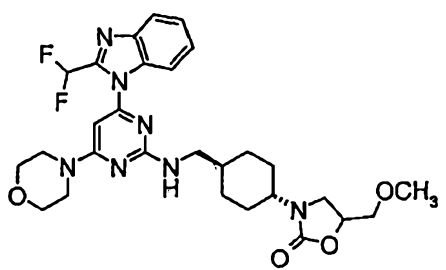
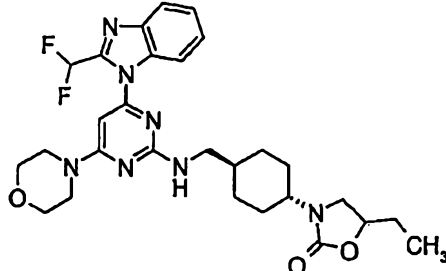
[表 57]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 339 |    |
| 340 |   |
| 341 |  |

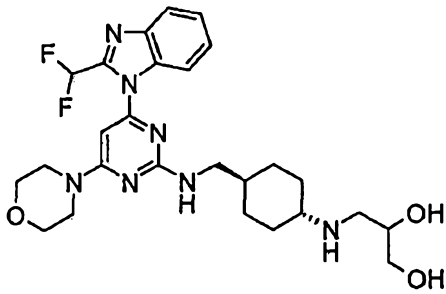
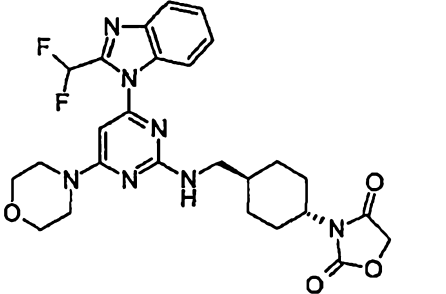
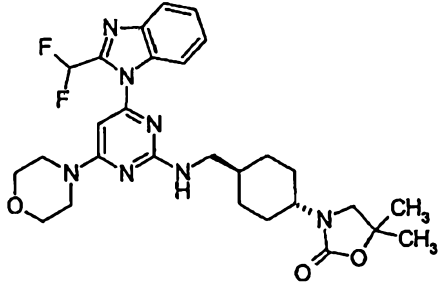
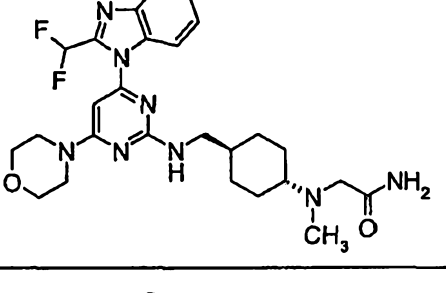
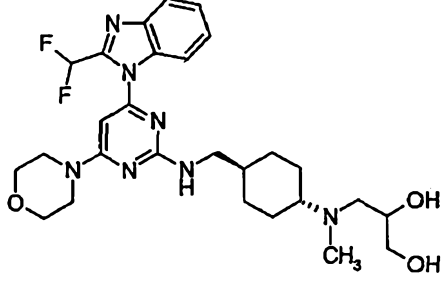
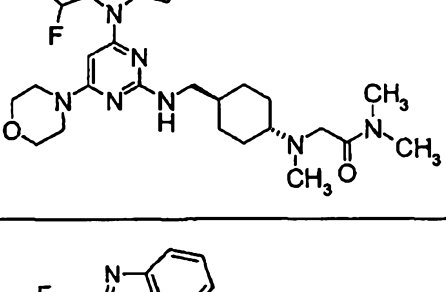
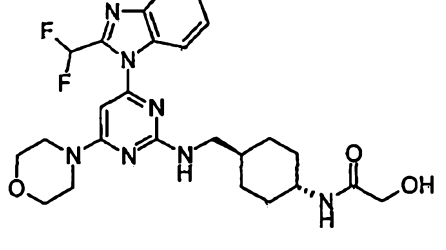
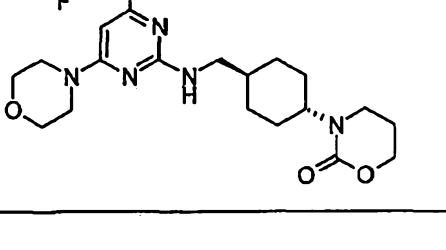
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 342 |    |
| 343 |    |
| 344 |   |
| 345 |  |

[表 58]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 346 |    |
| 347 |    |
| 348 |  |
| 349 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 350 |    |
| 351 |    |
| 352 |   |
| 353 |  |

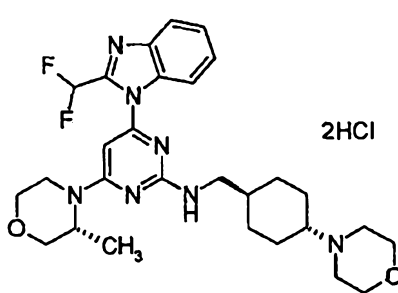
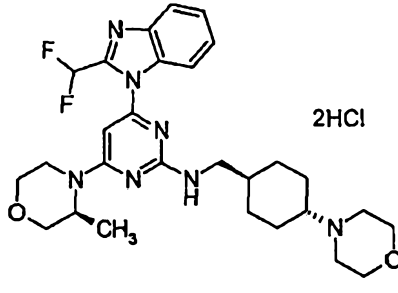
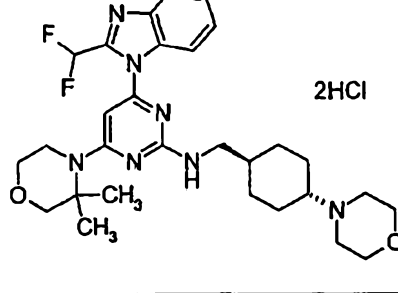
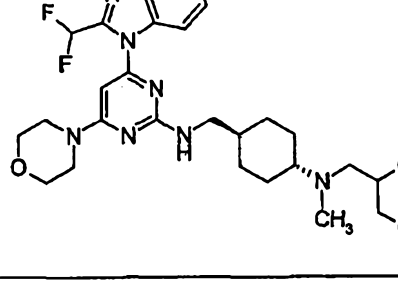
[表 59]

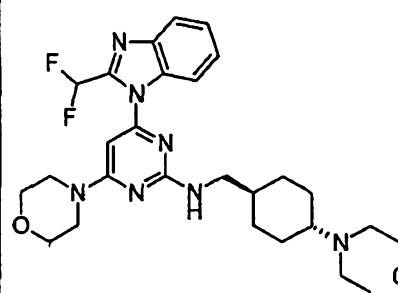
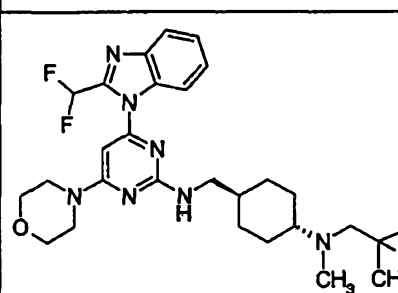
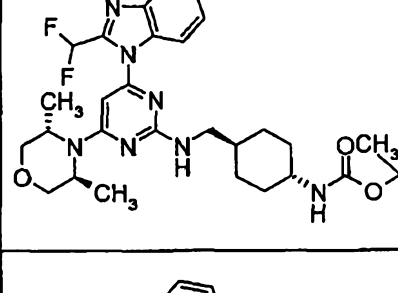
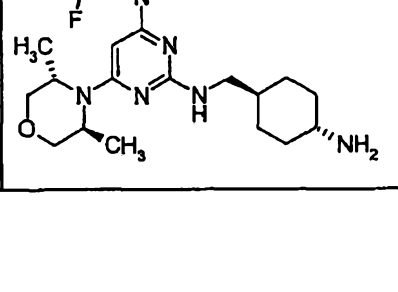
| Ex  | Str                                                                                 | Ex  | Str                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 354 |    | 358 |    |
| 355 |    | 359 |    |
| 356 |  | 360 |  |
| 357 |  | 361 |  |

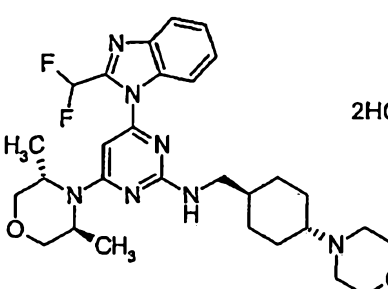
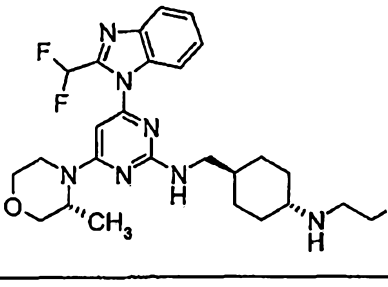
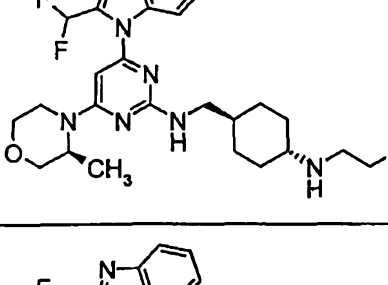
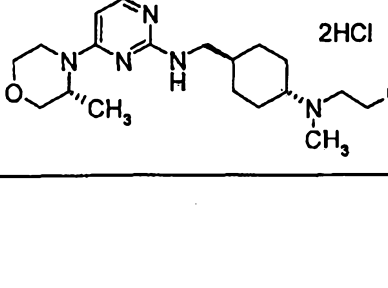
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 362 |     |
| 363 |     |
| 364 |     |
| 365 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 366 |     |
| 367 |     |
| 368 |     |
| 369 |     |

[表 61]

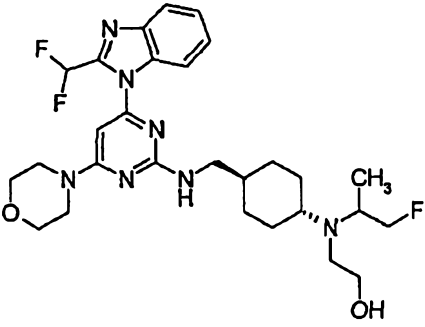
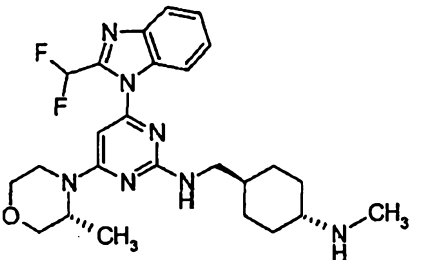
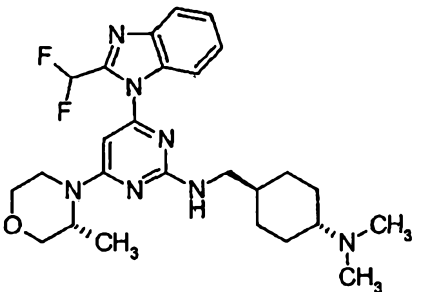
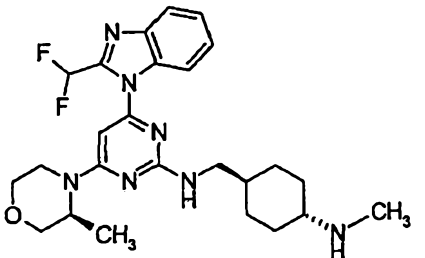
| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 370 |    |
| 371 |    |
| 372 |  |
| 373 |  |

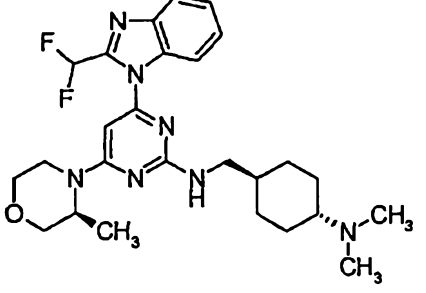
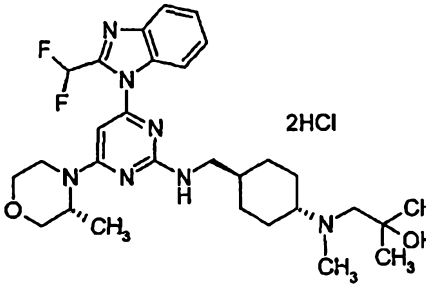
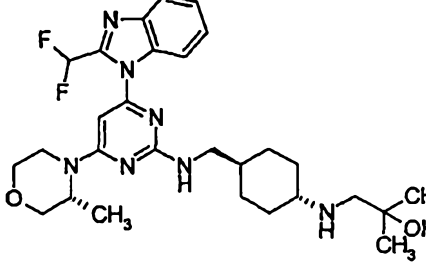
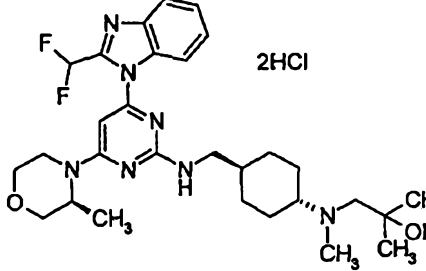
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 374 |    |
| 375 |    |
| 376 |  |
| 377 |  |

| Ex  | Str                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 378 |  <p>2HCl</p>   |
| 379 |  <p>2HCl</p>   |
| 380 |  <p>2HCl</p> |
| 381 |  <p>2HCl</p> |

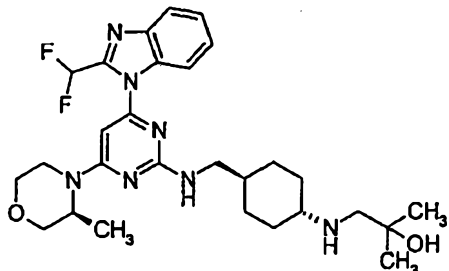
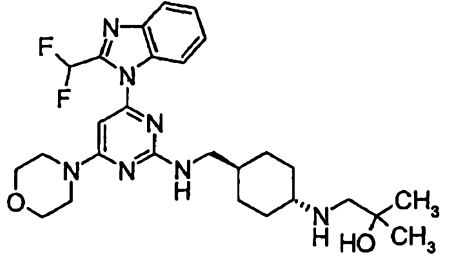
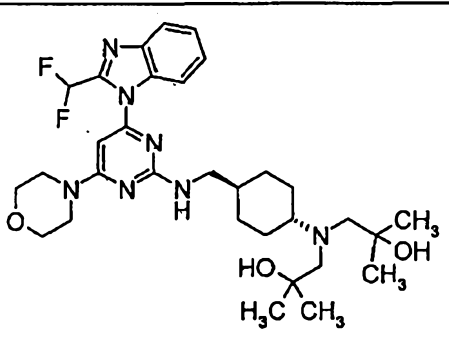
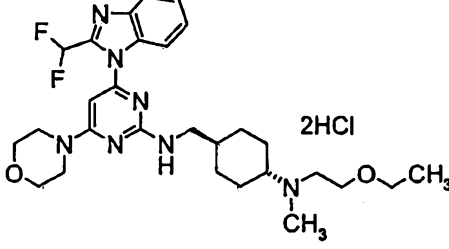
| Ex  | Str         |
|-----|-------------|
| 382 | <p>2HCl</p> |
| 383 |             |
| 384 |             |
| 385 | <p>2HCl</p> |

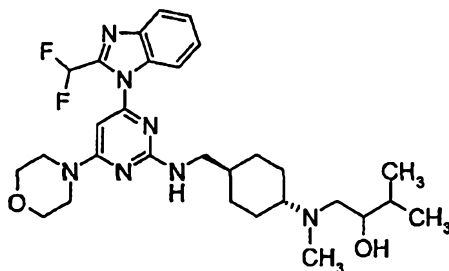
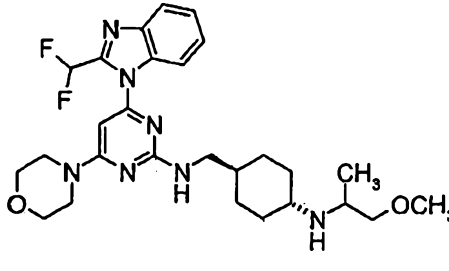
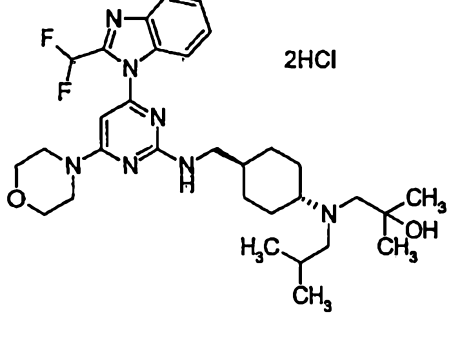
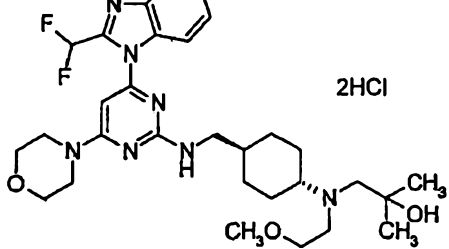
[表 63]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 386 |    |
| 387 |    |
| 388 |  |
| 389 |  |

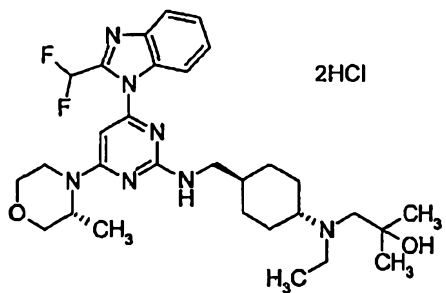
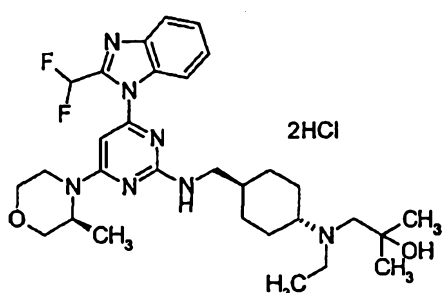
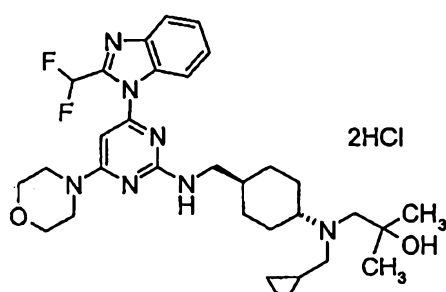
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 390 |    |
| 391 |    |
| 392 |  |
| 393 |  |

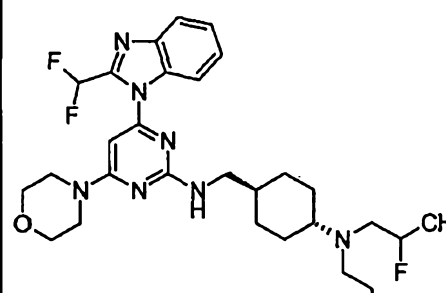
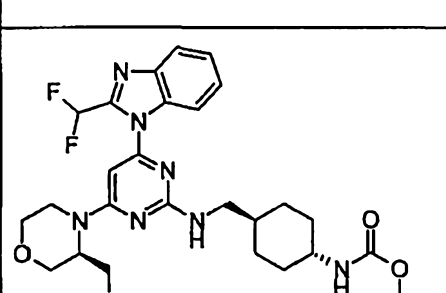
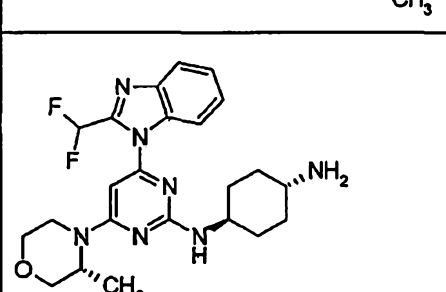
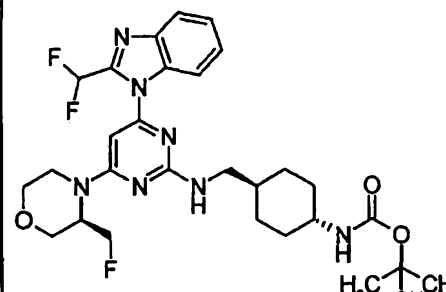
[表 64]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 394 |    |
| 395 |    |
| 396 |   |
| 397 |  |

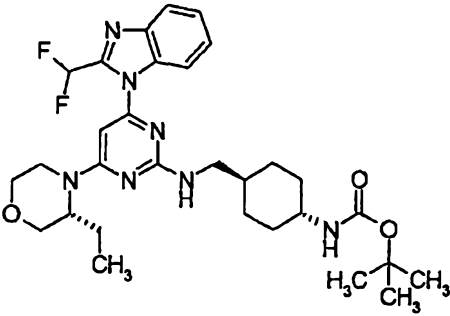
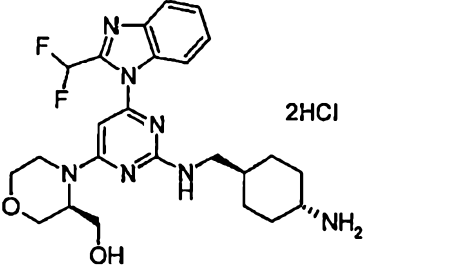
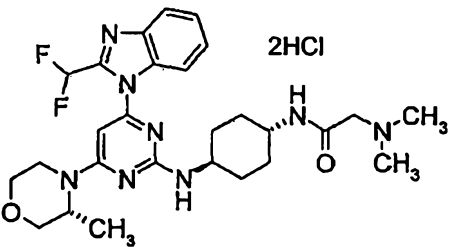
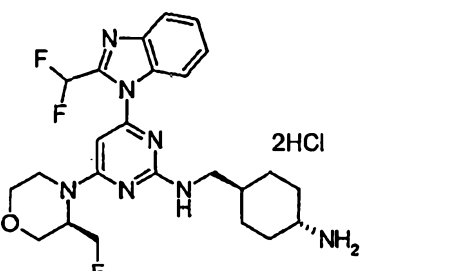
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 398 |    |
| 399 |    |
| 400 |   |
| 401 |  |

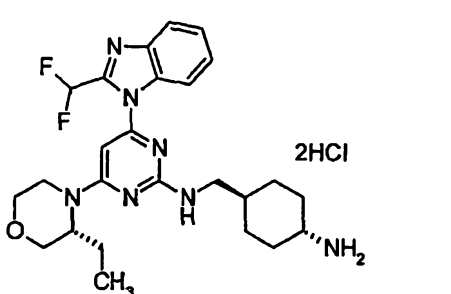
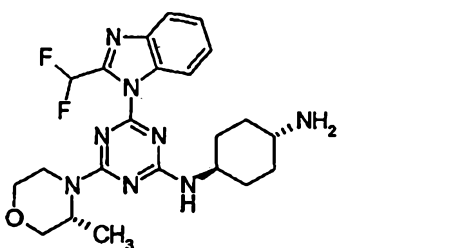
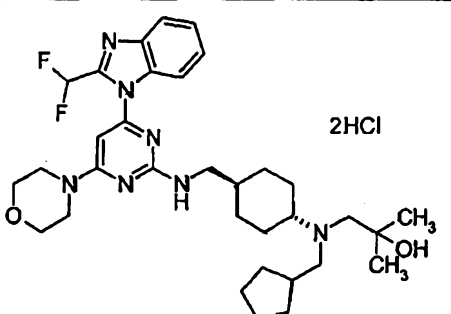
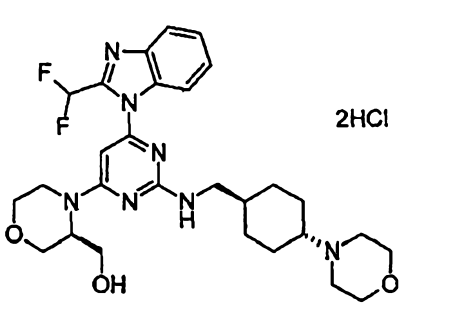
[表 65]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 402 |    |
| 403 |    |
| 404 |  |

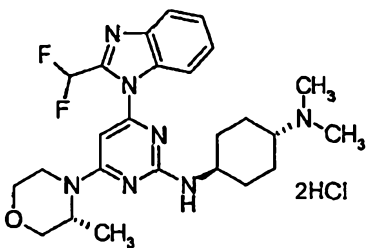
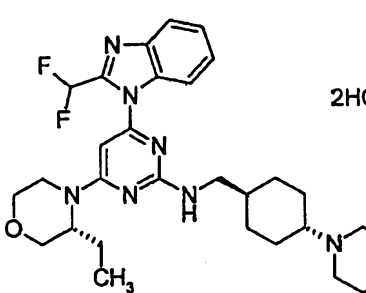
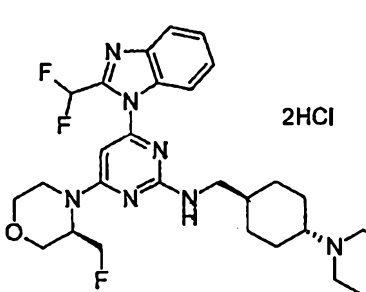
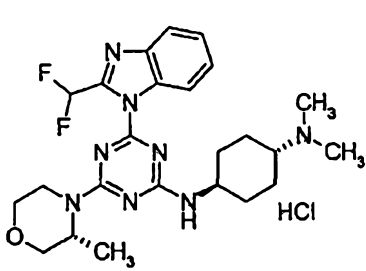
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 405 |    |
| 406 |    |
| 407 |  |
| 408 |  |

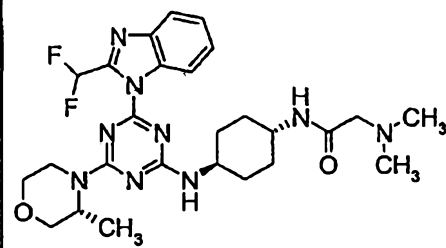
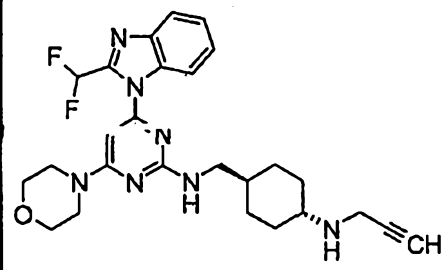
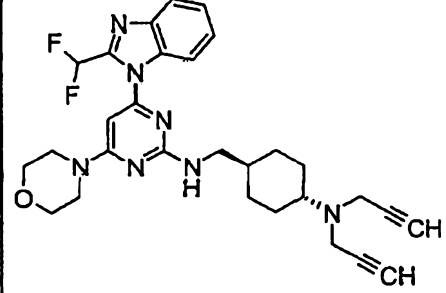
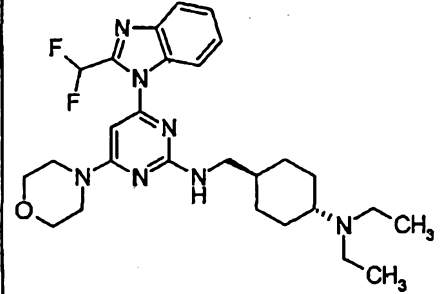
[表 66]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 409 |    |
| 410 |    |
| 411 |   |
| 412 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 413 |    |
| 414 |    |
| 415 |   |
| 416 |  |

[表 67]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 417 |    |
| 418 |    |
| 419 |   |
| 420 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 421 |    |
| 422 |    |
| 423 |   |
| 424 |  |

[表 68]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 425 |     |
| 426 |     |
| 427 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 428 |     |
| 429 |     |
| 430 |     |
| 431 |     |

[表 69]

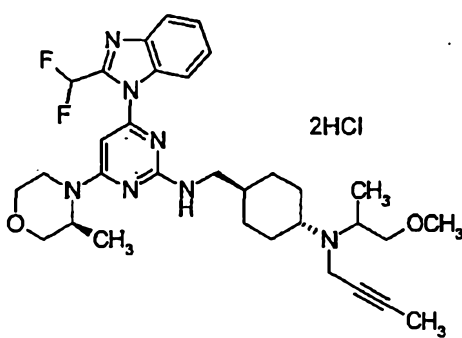
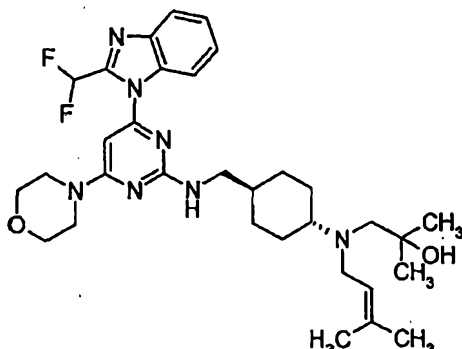
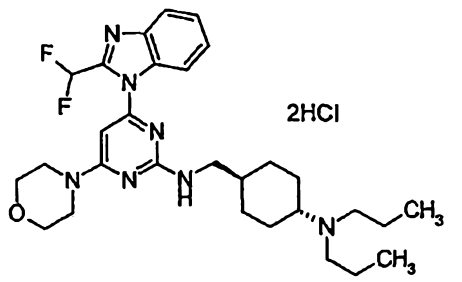
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 432 |     |
| 433 |     |
| 434 |     |
| 435 |     |

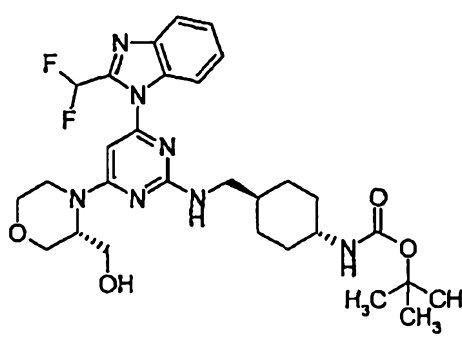
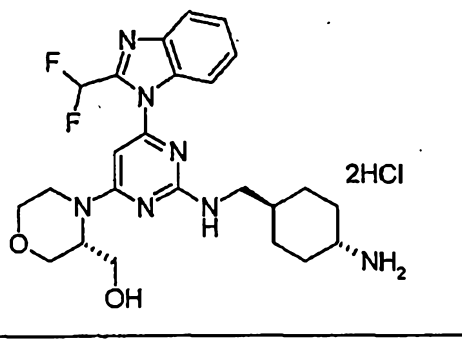
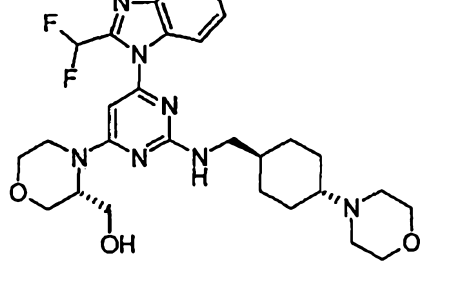
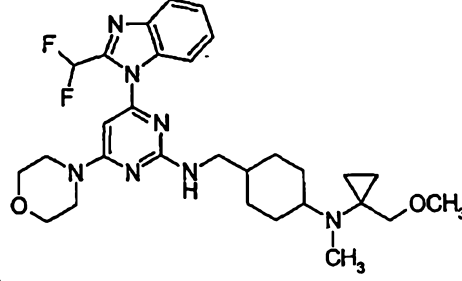
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 436 |     |
| 437 |     |
| 438 |     |
| 439 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 440 |     |
| 441 |     |
| 442 |     |
| 443 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 444 |     |
| 445 |     |
| 446 |     |
| 447 |     |

[表 71]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 448 |    |
| 449 |   |
| 450 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 451 |    |
| 452 |   |
| 453 |  |
| 454 |  |

[表 72]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 455 |     |
| 456 |     |
| 457 |     |
| 458 |     |
| 459 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 460 |     |
| 461 |     |
| 462 |     |
| 463 |     |

[表 73]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 464 |     |
| 465 |     |
| 466 |     |
| 467 |     |

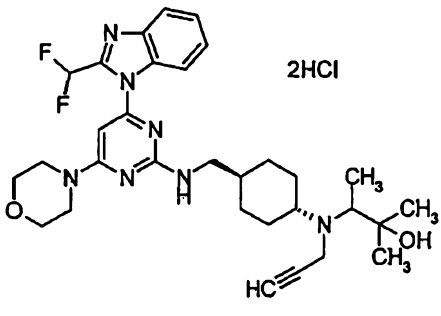
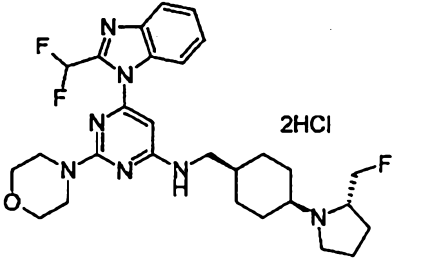
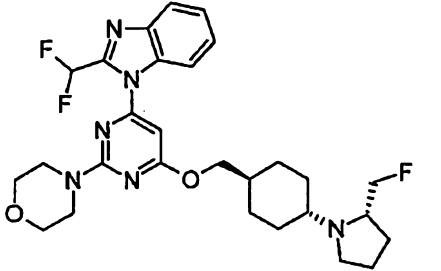
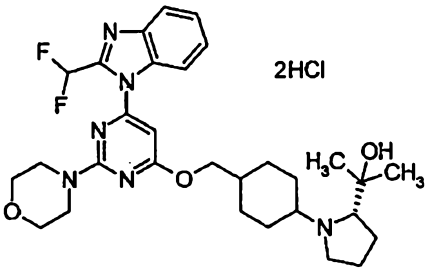
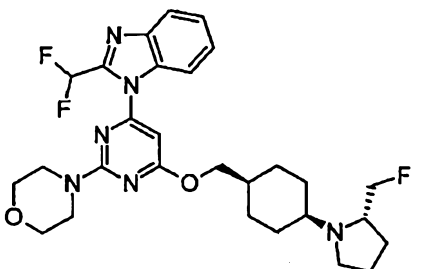
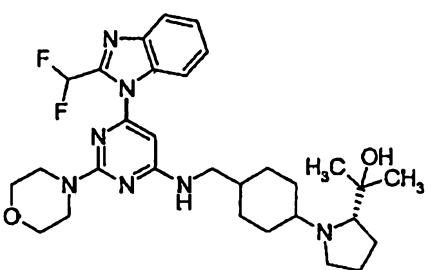
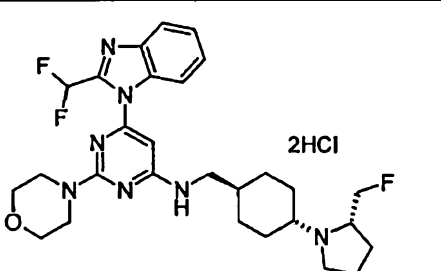
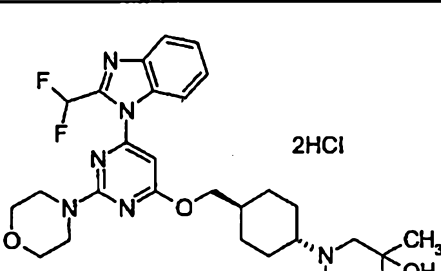
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 468 |     |
| 469 |     |
| 470 |     |
| 471 |     |

[表 74]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 472 |     |
| 473 |     |
| 474 |     |
| 475 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 476 |     |
| 477 |     |
| 478 |     |
| 479 |     |
| 480 |     |

[表 75]

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

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 489 |     |
| 490 |     |
| 491 |     |
| 492 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 493 |     |
| 494 |     |
| 495 |     |
| 496 |     |

[表 77]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 497 |     |
| 498 |     |
| 499 |     |
| 500 |     |

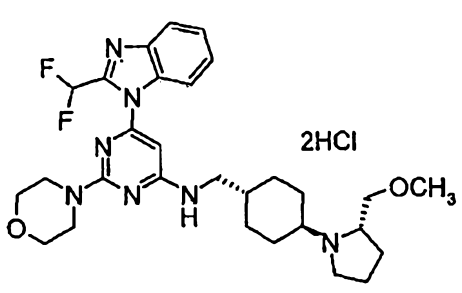
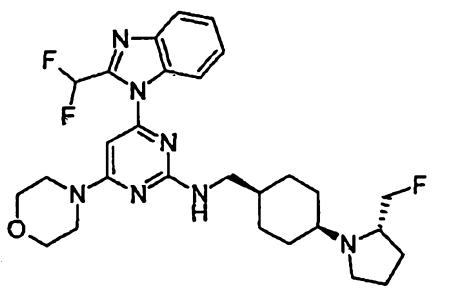
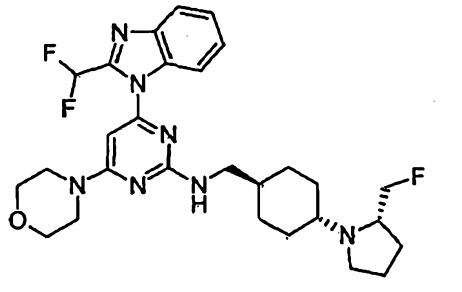
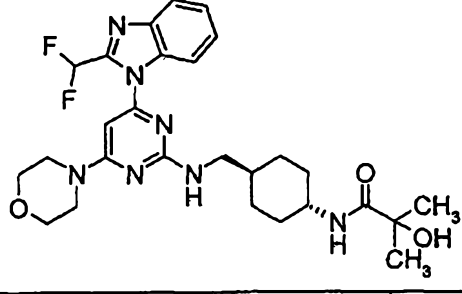
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 501 |     |
| 502 |     |
| 503 |     |
| 504 |     |

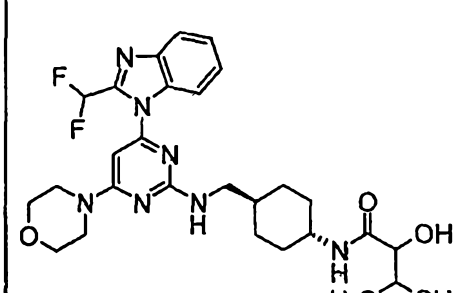
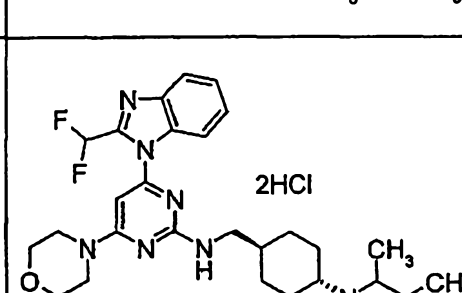
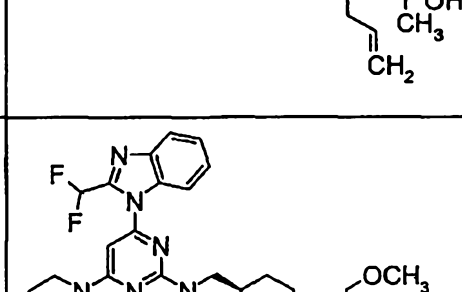
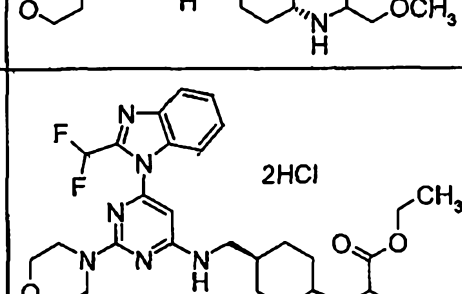
[表 78]

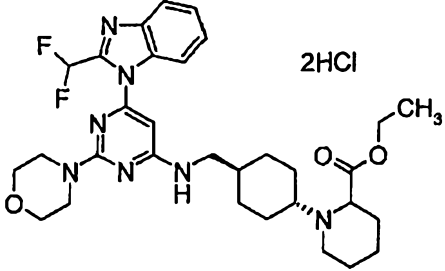
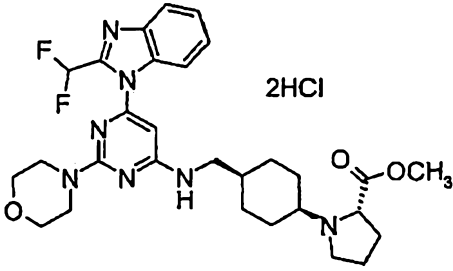
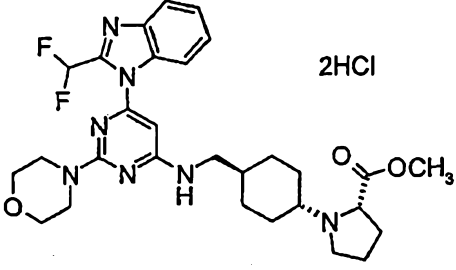
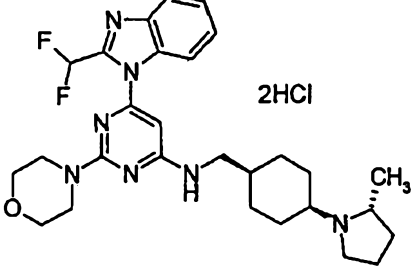
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 505 |     |
| 506 |     |
| 507 |     |
| 508 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 509 |     |
| 510 |     |
| 511 |     |
| 512 |     |

[表 79]

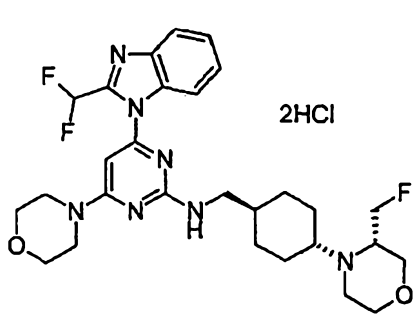
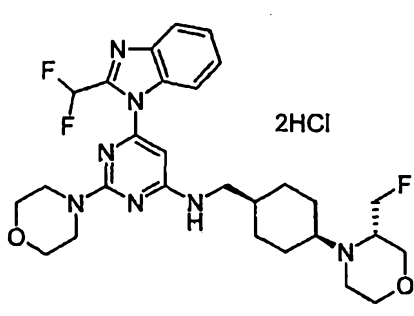
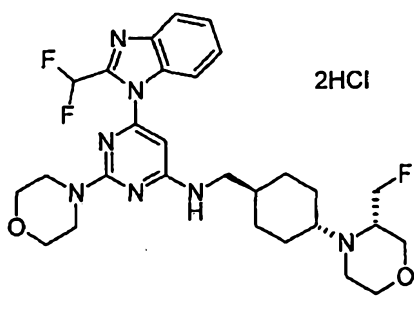
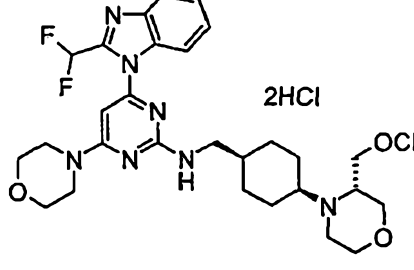
| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 513 |    |
| 514 |    |
| 515 |   |
| 516 |  |

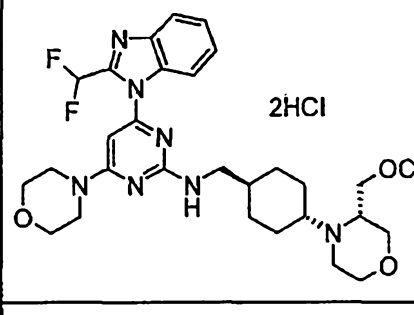
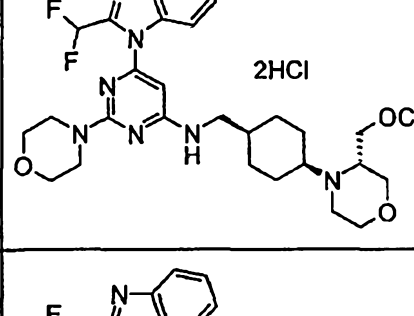
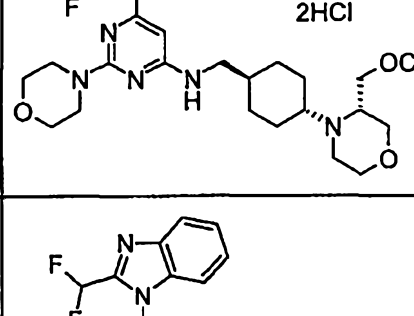
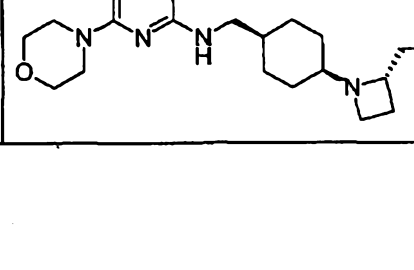
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 517 |    |
| 518 |    |
| 519 |   |
| 520 |  |

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 521 |    |
| 522 |    |
| 523 |   |
| 524 |  |

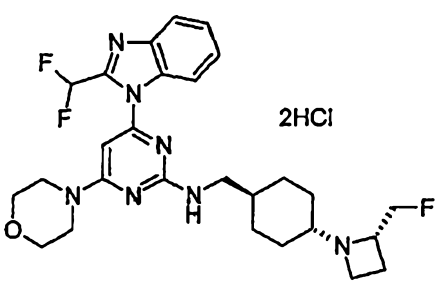
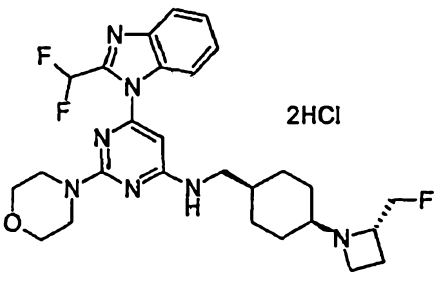
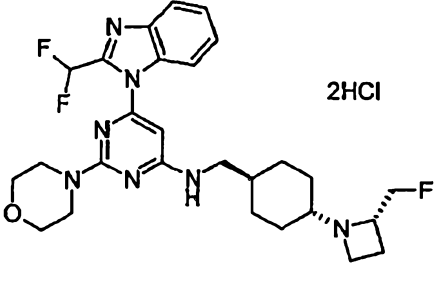
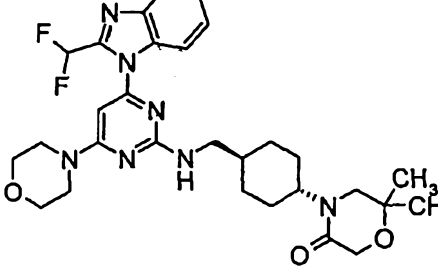
| Ex  | Str         |
|-----|-------------|
| 525 | <p>2HCl</p> |
| 526 | <p>3HCl</p> |
| 527 | <p>3HCl</p> |
| 528 | <p>2HCl</p> |

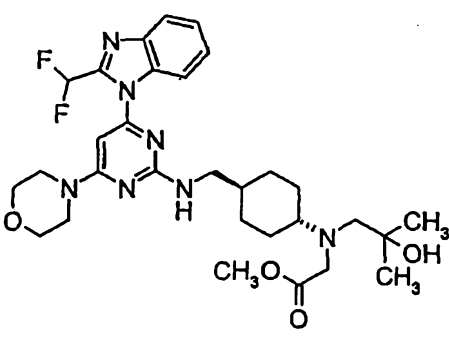
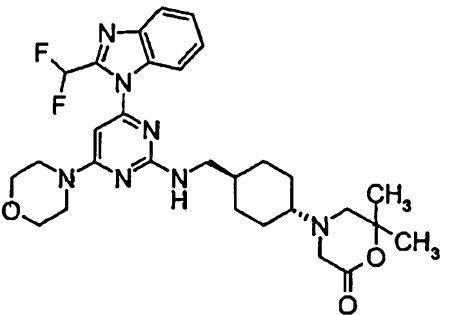
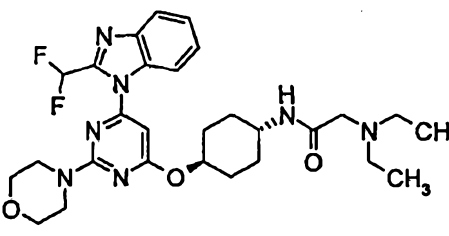
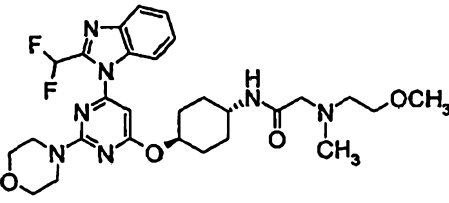
[表 81]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 529 |    |
| 530 |   |
| 531 |  |
| 532 |  |

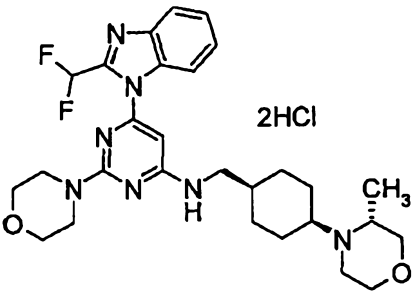
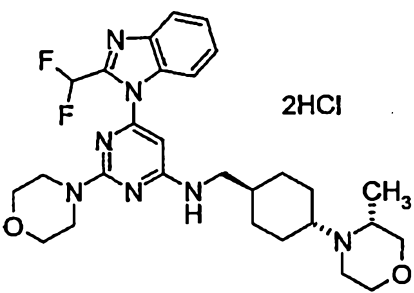
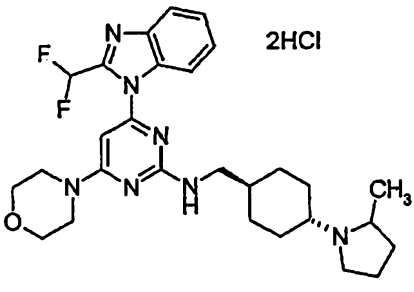
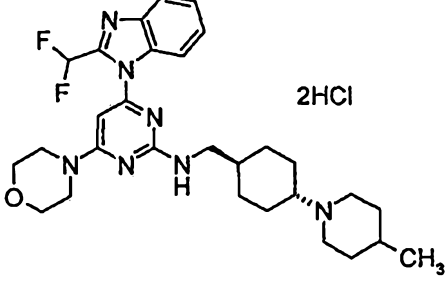
| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 533 |    |
| 534 |   |
| 535 |  |
| 536 |  |

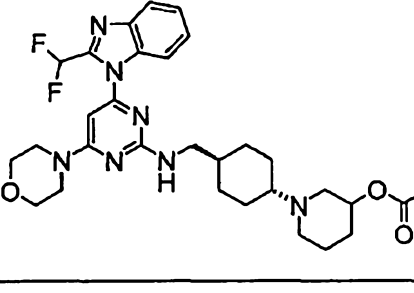
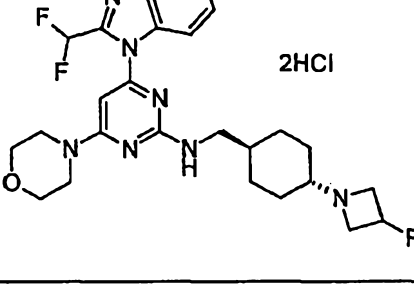
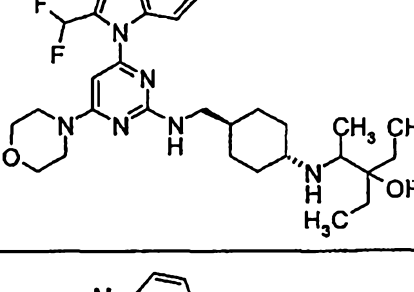
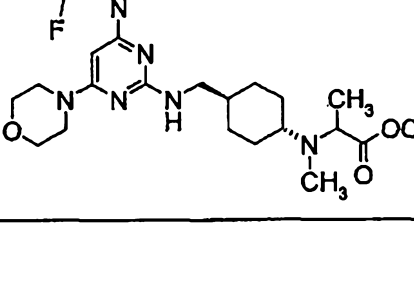
[表 82]

| Ex  | Str                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 537 | <br>2HCl  |
| 538 | <br>2HCl  |
| 539 | <br>2HCl |
| 540 |         |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 541 |    |
| 542 |    |
| 543 |  |
| 544 |  |

[表 83]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 545 |    |
| 546 |    |
| 547 |  |
| 548 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 549 |    |
| 550 |    |
| 551 |  |
| 552 |  |

[表 84]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 553 |     |
| 554 |     |
| 555 |     |
| 556 |     |

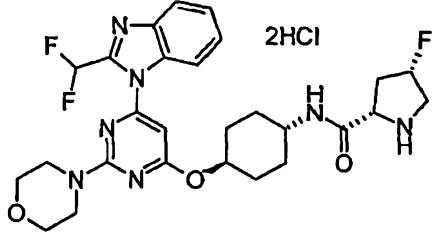
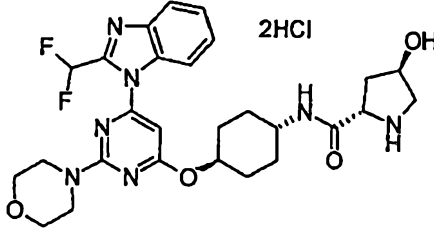
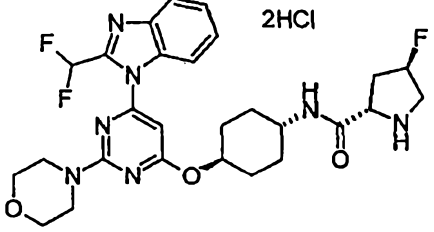
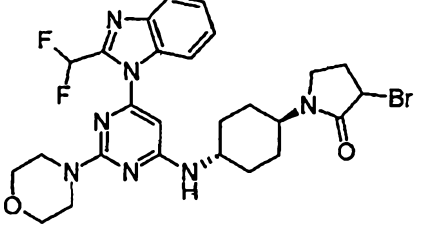
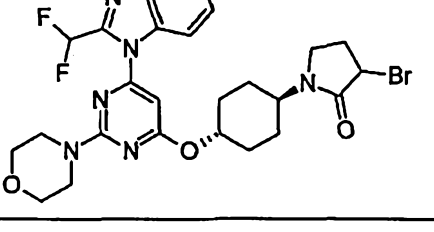
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 557 |     |
| 558 |     |
| 559 |     |
| 560 |     |

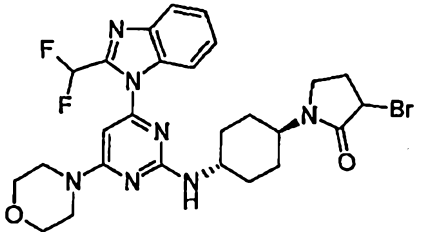
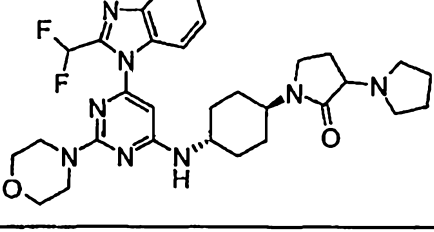
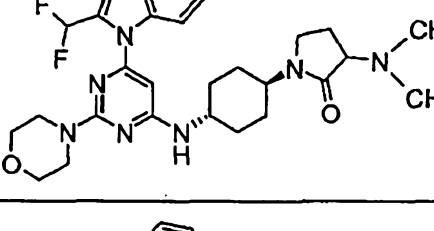
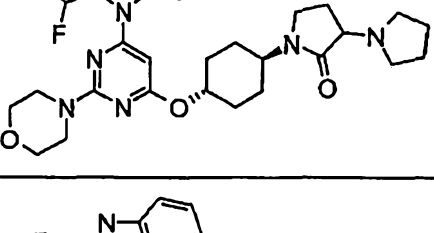
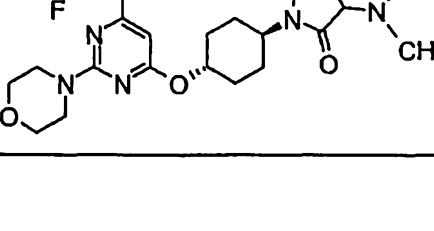
[表 85]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 561 |     |
| 562 |     |
| 563 |     |

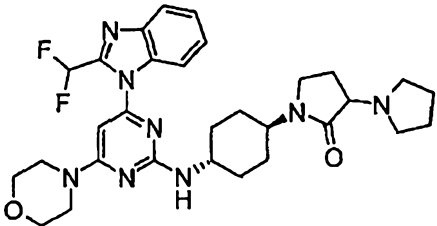
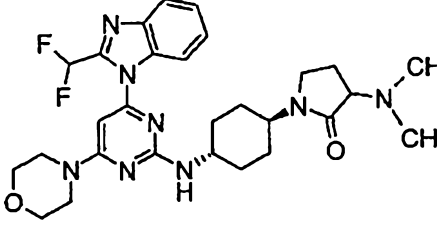
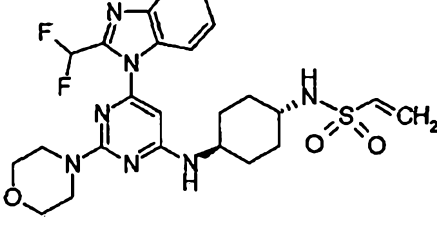
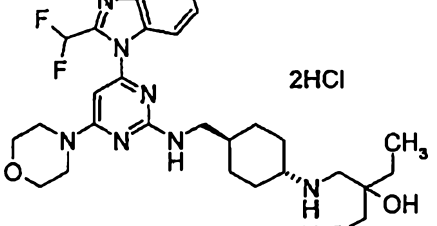
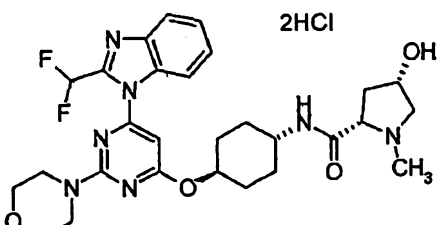
| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 564 |     |
| 565 |     |
| 566 |     |

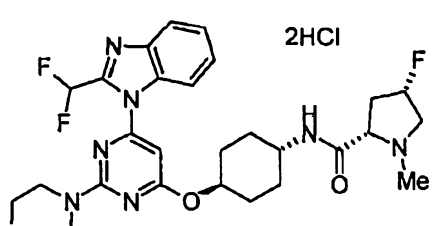
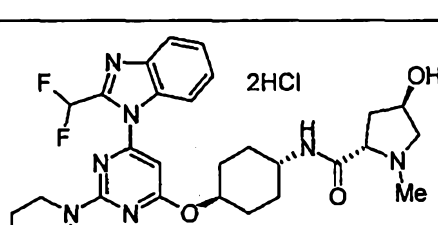
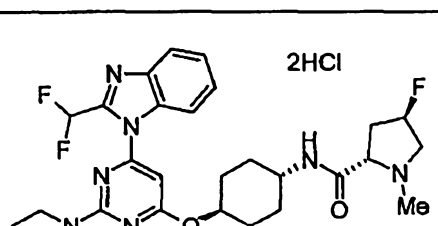
[表 86]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 567 |    |
| 568 |    |
| 569 |   |
| 570 |  |
| 571 |  |

| Ex  | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 572 |    |
| 573 |    |
| 574 |   |
| 575 |  |
| 576 |  |

[表 87]

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 577 |    |
| 578 |    |
| 579 |   |
| 580 |  |
| 581 |  |

| Ex  | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 582 |   |
| 583 |   |
| 584 |  |

[表 88]

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 585 |     |
| 586 |     |
| 587 |     |
| 588 |     |

| Ex  | Str |
|-----|-----|
| 589 |     |
| 590 |     |
| 591 |     |

[表 89]

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

[表 90]

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

[表 91]

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

[表 92]

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

[表 93]

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

[表 94]

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

[表 95]

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

[表 96]

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

[表 97]

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

[表 98]

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

[表 99]

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

[表 100]

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

[表 101]

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

[表 102]

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

[表 103]

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

[表 104]

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

[表 105]

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

[表 106]

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

[表 107]

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

[表 108]

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

[表 109]

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

[表 110]

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

[表 111]

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

[表 112]

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

[表 113]

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

[表 114]

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

[表 115]

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

[表 116]

| Ex  | Syn   | DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 402 | 4,16  | ESI+: 572<br>NMR1: 0.80-1.14 (2H, m), 1.14-1.30 (11H, m), 1.30-1.46 (1H, m), 1.46-1.65 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 1.93-2.13 (3H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.03-3.33 (7H, m), 3.41-3.98 (5H, m), 4.05-4.34 (2H, m), 4.34-4.78 (1H, m), 6.23-6.36 (1H, m), 7.16-7.29 (1H, m), 7.38-7.92 (5H, m), 8.22-8.41 (1H, m) |
| 403 | 4,16  | ESI+: 572<br>NMR1: 0.96-1.12 (2H, m), 1.12-1.31 (12H, m), 1.31-1.47 (1H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 1.94-2.22 (2H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 3.05-3.34 (4H, m), 3.39-3.98 (5H, m), 4.04-4.60 (5H, m), 6.23-6.37 (1H, m), 7.19-7.32 (1H, m), 7.38-7.93 (5H, m), 8.29-8.47 (1H, m)                    |
| 404 | 26,16 | ESI+: 584                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 405 | 386   | ESI+: 562                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 406 | 1     | ESI+: 588                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 407 | 1     | ESI+: 458                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 408 | 1     | ESI+: 590                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 409 | 1     | ESI+: 586                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 410 | 289   | ESI+: 488                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 411 | 2     | ESI+: 543                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 412 | 289   | ESI+: 490                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 413 | 289   | ESI+: 486                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 414 | 1     | ESI+: 459                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 415 | 4,16  | ESI+: 612                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 416 | 23    | ESI+: 558                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 417 | 417   | ESI+: 486<br>NMR1: 1.15-1.36 (3H, m), 1.24 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46-1.60 (2H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 2.68 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.04-3.25 (2H, m), 3.40-4.16 (5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.98-7.98 (6H, m)                                                                                    |
| 418 | 23    | ESI+: 556                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 419 | 23    | ESI+: 560                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 420 | 417   | ESI+: 487                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

[表 117]

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

[表 118]

| Ex  | Syn   | DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 435 | 4     | ESI+: 558<br>NMR1: 0.83-1.05 (8H, m), 1.11-1.31 (2H, m), 1.40-1.52 (1H, m), 1.55-1.84 (3H, m), 2.92-3.16 (3H, m), 3.19-3.26 (3H, m), 3.28-3.29 (1H, m), 3.59-3.73 (8H, m), 6.25-6.37 (1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.37-7.89 (5H, m)                                                                                                             |
| 436 | 436   | ESI+: 527                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 437 | 26    | ESI+: 582                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 438 | 26,16 | ESI+: 582<br>NMR1: 0.96-1.12 (2H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 1.45-1.69 (3H, m), 1.81-1.92 (5H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 3.06-3.21 (2H, m), 3.28-3.40 (3H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.60-3.75 (8H, m), 3.81-3.94 (1H, m), 3.99-4.12 (2H, m), 6.31-6.42 (1H, m), 7.2-7.35 (1H, m), 7.38-7.91 (5H, m), 9.61-9.99 (1H, m) |
| 439 | 439   | ESI+: 556                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 440 | 439   | ESI+: 542                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 441 | 26,16 | ESI+: 598<br>NMR1: 0.91-1.12 (2H, m), 1.18-1.29 (6H, m), 1.32-1.63 (3H, m), 1.68-1.93 (5H, m), 1.96 (2H, s), 2.00-2.17 (4H, m), 2.64-2.74 (1H, m), 3.04-3.20 (3H, m), 3.22-3.35 (3H, m), 3.61-3.77 (8H, m), 6.32-6.47 (1H, m), 7.25-7.94 (6H, m), 8.61-8.81 (1H, m)                                                                            |
| 442 | 26    | ESI+: 570<br>NMR1: 0.80-0.97 (2H, m), 1.03 (6H, s), 1.09-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (1H, m), 1.68-1.87 (4H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, ), 3.60-3.73 (8H, m), 3.87 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5.12 (1H, d, J = 17 Hz), 5.73-5.84 (1H, m), 6.24-6.38 (1H, m), 7.07-7.14 (1H, m), 7.38-7.88 (5H, m)            |
| 443 | 1     | ESI+: 572                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 444 | 4     | ESI+: 544                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 445 | 15    | ESI+: 558                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

[表 119]

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

[表 120]

| Ex  | Syn   | DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 457 | 2     | ESI+: 602                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 458 | 2     | ESI+: 616                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 459 | 289   | ESI+: 502                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 460 | 289   | ESI+: 516                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 461 | 295   | ESI+: 530<br>NMR1: 0.80-2.18 (12H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.18-3.29 (2H, m), 3.59-3.73 (8H, m), 5.05-5.26 (1H, m), 6.14 (1H, s), 7.36-7.66 (4H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m)                                                                                               |
| 462 | 295   | ESI+: 530                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 463 | 343   | ESI+: 531                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 464 | 1     | ESI+: 590                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 465 | 26    | ESI+: 580                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 466 | 26,16 | ESI+: 594                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 467 | 289   | ESI+: 490                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 468 | 23    | ESI+: 560                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 469 | 295   | ESI+: 531                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 470 | 295   | ESI+: 531                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 471 | 4     | ESI+: 572<br>NMR1: 0.78-1.17 (17H, m), 1.17-1.40 (2H, m), 1.40-1.61 (2H, m), 1.68-1.90 (4H, m), 3.01-3.19 (2H, m), 3.58-3.75 (8H, m), 4.00-4.40 (1H, m), 6.23-6.38 (1H, m), 7.05-7.17 (1H, m), 7.37-7.88 (5H, m)                                                                                                             |
| 472 | 4     | ESI+: 572                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 473 | 12    | ESI+: 556<br>NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.35-1.49 (2H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 2.07-2.26 (4H, m), 2.56-2.65 (4H, m), 3.14 (2H, s), 3.75-3.83 (8H, m), 3.83-4.00 (1H, m), 5.01-5.12 (1H, m), 6.22 (1H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 53 Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m) |
| 474 | 12    | ESI+: 572                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 475 | 12    | ESI+: 588                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 476 | 12    | ESI+: 614                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 477 | 12    | ESI+: 600                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

[表 121]

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

[表 122]

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

[表 123]

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

[表 124]

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

[表 125]

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

[表 126]

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

[表 127]

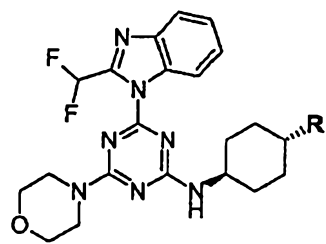
| Ex  | Syn    | DATA                                                                                                                                                                         |
|-----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------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

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

[表 129]

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

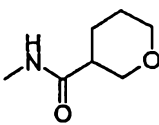
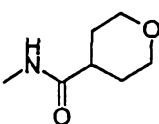
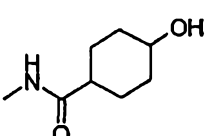
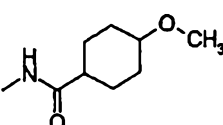
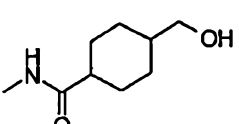
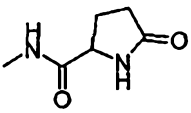
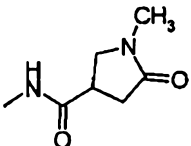
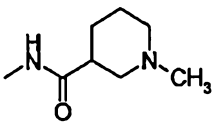
[表 130]

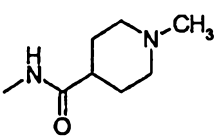
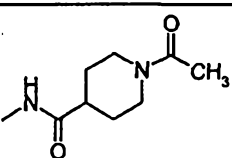
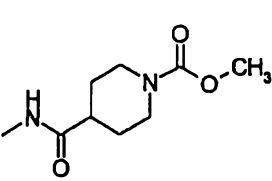
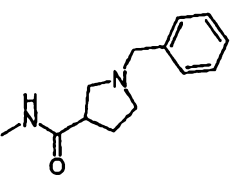
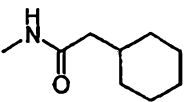
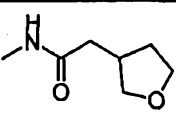
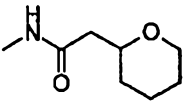
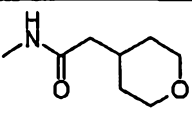
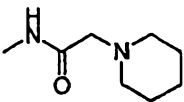


| Ex | R |
|----|---|
| A1 |   |
| A2 |   |
| A3 |   |
| A4 |   |
| A5 |   |
| A6 |   |
| A7 |   |
| A8 |   |

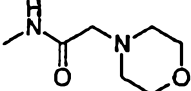
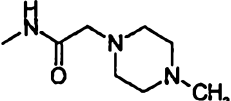
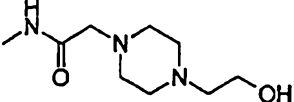
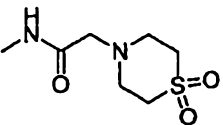
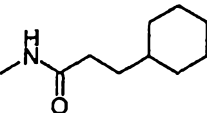
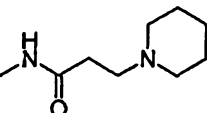
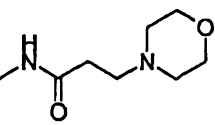
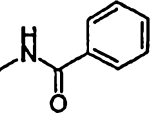
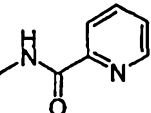
| Ex  | R |
|-----|---|
| A9  |   |
| A10 |   |
| A11 |   |
| A12 |   |
| A13 |   |
| A14 |   |
| A15 |   |
| A16 |   |

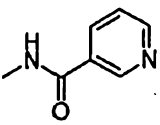
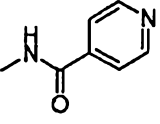
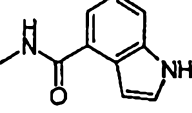
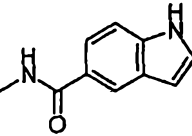
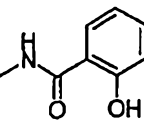
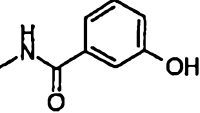
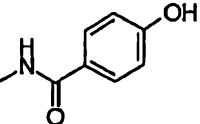
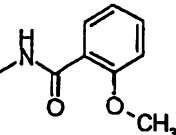
[表 131]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A17 |    |
| A18 |    |
| A19 |    |
| A20 |    |
| A21 |  |
| A22 |  |
| A23 |  |
| A24 |  |

| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A25 |    |
| A26 |    |
| A27 |    |
| A28 |   |
| A29 |  |
| A30 |  |
| A31 |  |
| A32 |  |
| A33 |  |

[表 132]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A34 |    |
| A35 |    |
| A36 |    |
| A37 |    |
| A38 |   |
| A39 |  |
| A40 |  |
| A41 |  |
| A42 |  |

| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A43 |    |
| A44 |    |
| A45 |    |
| A46 |    |
| A47 |  |
| A48 |  |
| A49 |  |
| A50 |  |

[表 133]

| Ex  | R |
|-----|---|
| A51 |   |
| A52 |   |
| A53 |   |
| A54 |   |
| A55 |   |
| A56 |   |
| A57 |   |
| A58 |   |

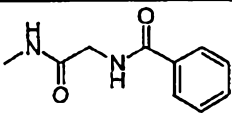
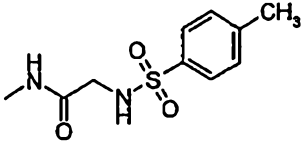
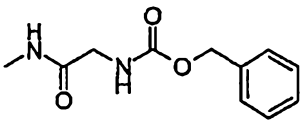
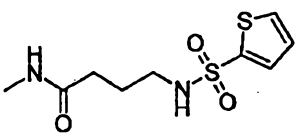
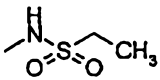
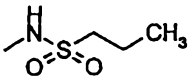
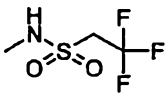
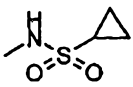
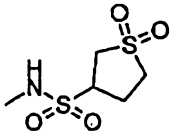
| Ex  | R |
|-----|---|
| A59 |   |
| A60 |   |
| A61 |   |
| A62 |   |
| A63 |   |
| A64 |   |
| A65 |   |
| A66 |   |

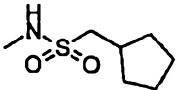
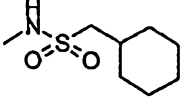
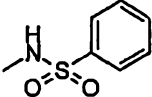
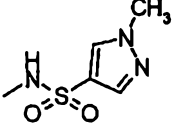
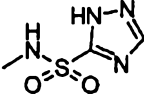
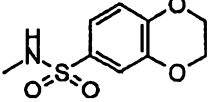
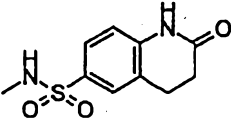
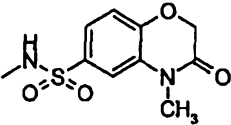
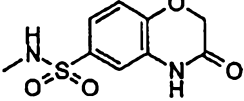
[表 134]

| Ex  | R |
|-----|---|
| A67 |   |
| A68 |   |
| A69 |   |
| A70 |   |
| A71 |   |
| A72 |   |
| A73 |   |
| A74 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| A75 |   |
| A76 |   |
| A77 |   |
| A78 |   |
| A79 |   |
| A80 |   |
| A81 |   |
| A82 |   |
| A83 |   |

[表 135]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A84 |    |
| A85 |    |
| A86 |    |
| A87 |    |
| B1  |   |
| B2  |  |
| B3  |  |
| B4  |  |
| B5  |  |

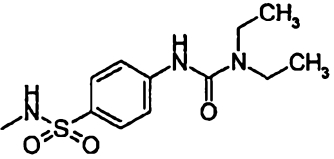
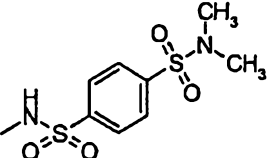
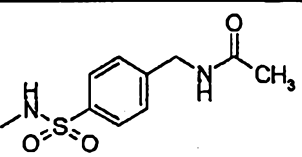
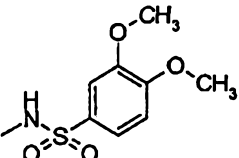
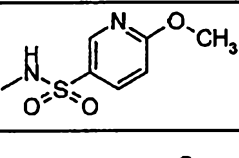
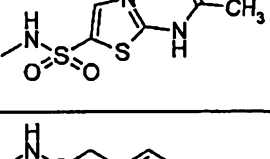
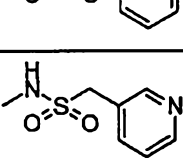
| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B6  |    |
| B7  |    |
| B8  |    |
| B9  |    |
| B10 |    |
| B11 |  |
| B12 |  |
| B13 |  |
| B14 |  |

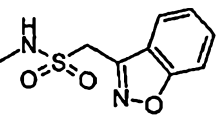
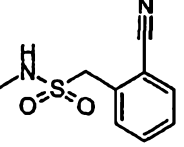
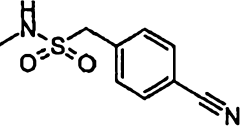
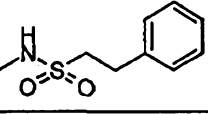
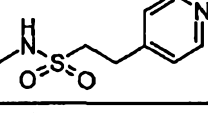
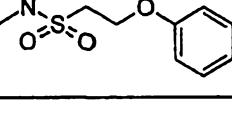
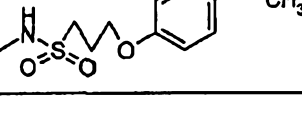
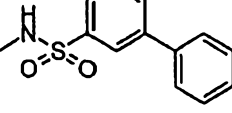
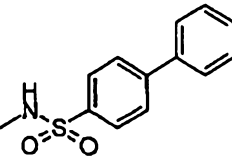
[表 136]

| Ex  | R |
|-----|---|
| B15 |   |
| B16 |   |
| B17 |   |
| B18 |   |
| B19 |   |
| B20 |   |
| B21 |   |
| B22 |   |

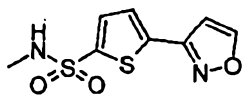
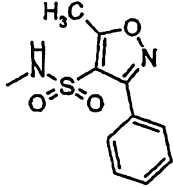
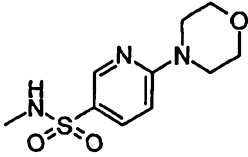
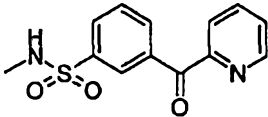
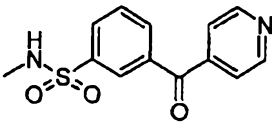
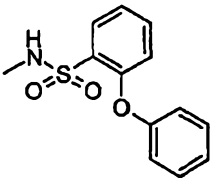
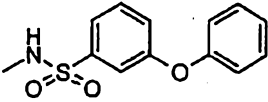
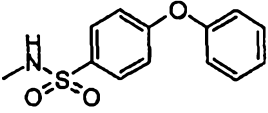
| Ex  | R |
|-----|---|
| B23 |   |
| B24 |   |
| B25 |   |
| B26 |   |
| B27 |   |
| B28 |   |
| B29 |   |
| B30 |   |

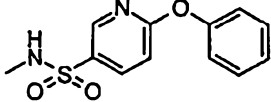
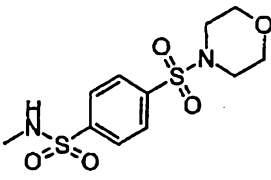
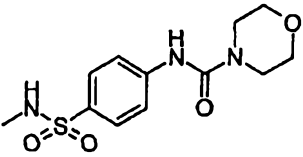
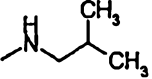
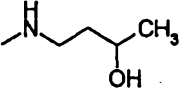
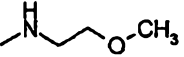
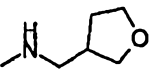
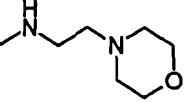
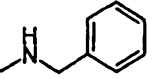
[表 137]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B31 |    |
| B32 |    |
| B33 |    |
| B34 |   |
| B35 |  |
| B36 |  |
| B37 |  |
| B38 |  |

| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B39 |    |
| B40 |    |
| B41 |    |
| B42 |    |
| B43 |  |
| B44 |  |
| B45 |  |
| B46 |  |
| B47 |  |

[表 138]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| B48 |    |
| B49 |    |
| B50 |    |
| B51 |   |
| B52 |  |
| B53 |  |
| B54 |  |
| B55 |  |

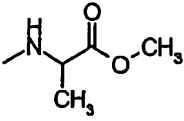
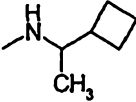
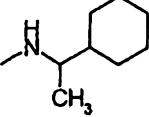
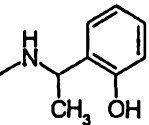
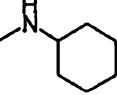
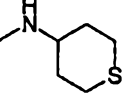
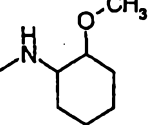
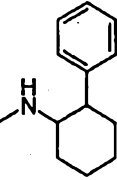
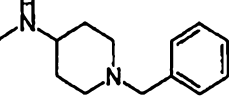
| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| B56 |    |
| B57 |    |
| B58 |    |
| C1  |    |
| C2  |   |
| C3  |  |
| C4  |  |
| C5  |  |
| C6  |  |
| C7  |  |

[表 139]

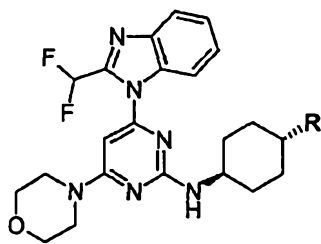
| Ex  | R |
|-----|---|
| C8  |   |
| C9  |   |
| C10 |   |
| C11 |   |
| C12 |   |
| C13 |   |
| C14 |   |
| C15 |   |
| C16 |   |
| C17 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| C18 |   |
| C19 |   |
| C20 |   |
| C21 |   |
| C22 |   |
| C23 |   |
| C24 |   |
| C25 |   |
| C26 |   |

[表 140]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| C27 |    |
| C28 |    |
| C29 |    |
| C30 |    |
| C31 |  |
| C32 |  |
| C33 |  |
| C34 |  |
| C35 |  |

[表 141]



| Ex | R |
|----|---|
| D1 |   |
| D2 |   |
| D3 |   |
| D4 |   |
| D5 |   |
| D6 |   |
| D7 |   |
| D8 |   |
| D9 |   |

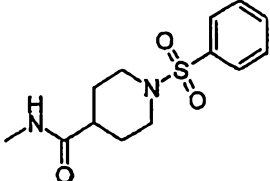
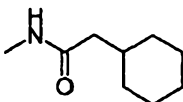
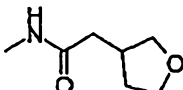
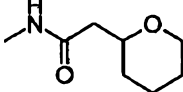
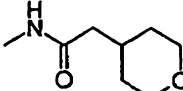
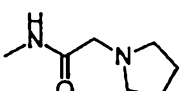
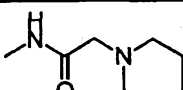
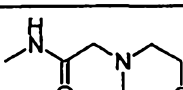
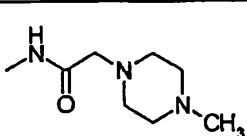
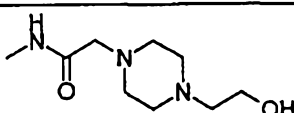
| Ex  | R |
|-----|---|
| D10 |   |
| D11 |   |
| D12 |   |
| D13 |   |
| D14 |   |
| D15 |   |
| D16 |   |

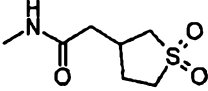
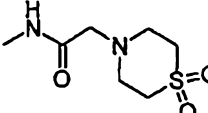
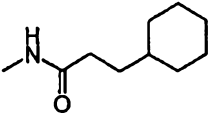
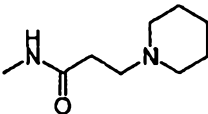
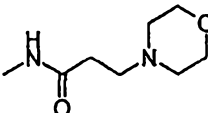
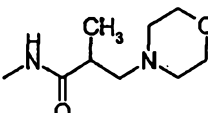
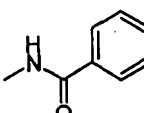
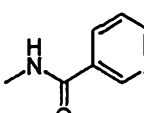
[表 142]

| Ex  | R |
|-----|---|
| D17 |   |
| D18 |   |
| D19 |   |
| D20 |   |
| D21 |   |
| D22 |   |
| D23 |   |
| D24 |   |

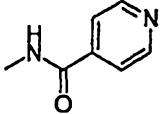
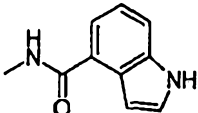
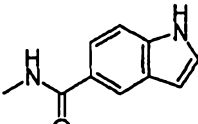
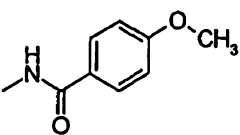
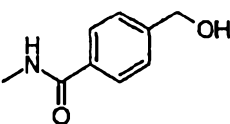
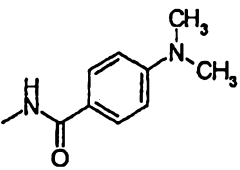
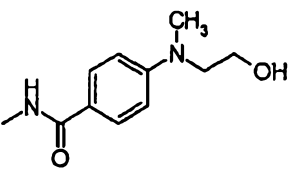
| Ex  | R |
|-----|---|
| D25 |   |
| D26 |   |
| D27 |   |
| D28 |   |
| D29 |   |
| D30 |   |
| D31 |   |

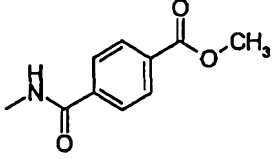
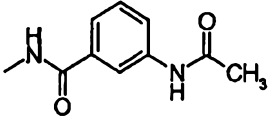
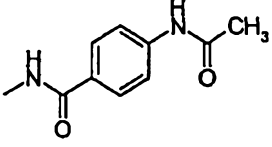
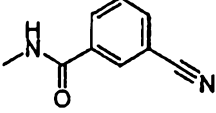
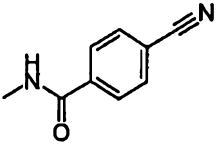
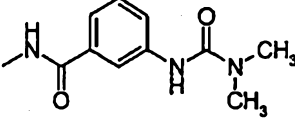
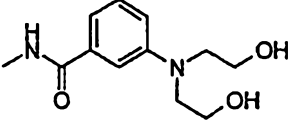
[表 143]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| D32 |    |
| D33 |    |
| D34 |    |
| D35 |    |
| D36 |   |
| D37 |  |
| D38 |  |
| D39 |  |
| D40 |  |
| D41 |  |

| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| D42 |    |
| D43 |    |
| D44 |    |
| D45 |    |
| D46 |  |
| D47 |  |
| D48 |  |
| D49 |  |

[表 144]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| D50 |    |
| D51 |    |
| D52 |    |
| D53 |   |
| D54 |  |
| D55 |  |
| D56 |  |

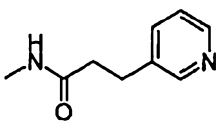
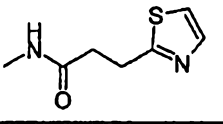
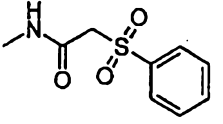
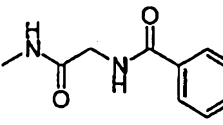
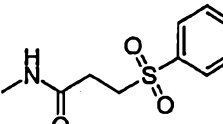
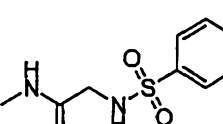
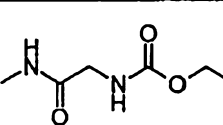
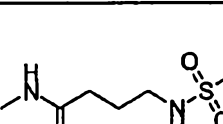
| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| D57 |    |
| D58 |    |
| D59 |    |
| D60 |   |
| D61 |  |
| D62 |  |
| D63 |  |

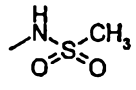
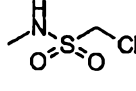
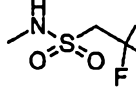
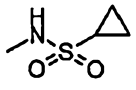
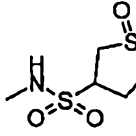
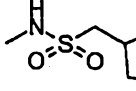
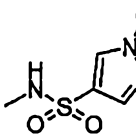
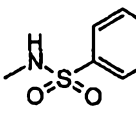
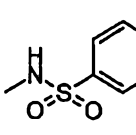
[表 145]

| Ex  | R |
|-----|---|
| D64 |   |
| D65 |   |
| D66 |   |
| D67 |   |
| D68 |   |
| D69 |   |
| D70 |   |
| D71 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| D72 |   |
| D73 |   |
| D74 |   |
| D75 |   |
| D76 |   |
| D77 |   |
| D78 |   |
| D79 |   |
| D80 |   |

[表 146]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| D81 |    |
| D82 |    |
| D83 |    |
| D84 |    |
| D85 |   |
| D86 |  |
| D87 |  |
| D88 |  |

| Ex | R                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E1 |    |
| E2 |    |
| E3 |    |
| E4 |    |
| E5 |    |
| E6 |  |
| E7 |  |
| E8 |  |
| E9 |  |

[表 147]

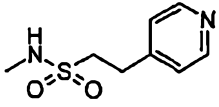
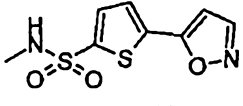
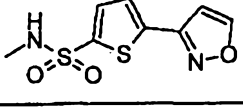
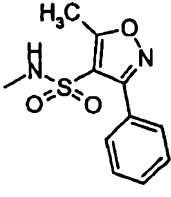
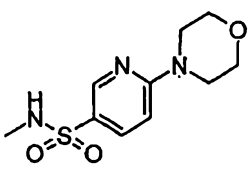
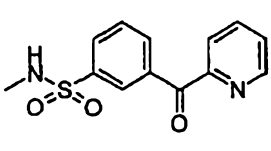
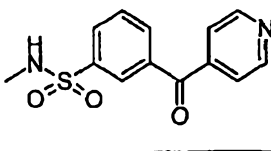
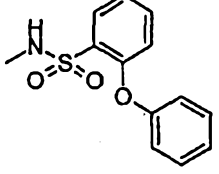
| Ex  | R | Ex  | R |
|-----|---|-----|---|
| E10 |   | E19 |   |
| E11 |   | E20 |   |
| E12 |   | E21 |   |
| E13 |   | E22 |   |
| E14 |   | E23 |   |
| E15 |   | E24 |   |
| E16 |   | E25 |   |
| E17 |   | E26 |   |
| E18 |   |     |   |

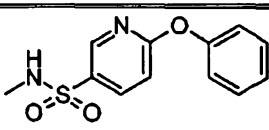
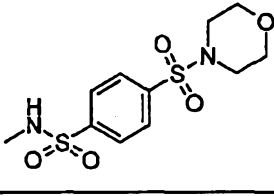
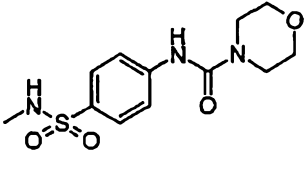
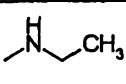
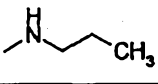
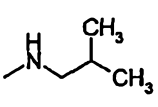
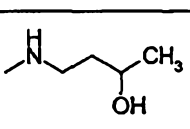
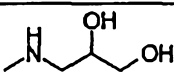
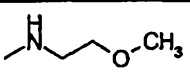
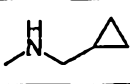
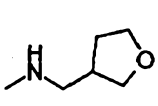
[表 148]

| Ex  | R |
|-----|---|
| E27 |   |
| E28 |   |
| E29 |   |
| E30 |   |
| E31 |   |
| E32 |   |
| E33 |   |

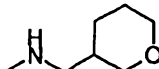
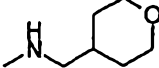
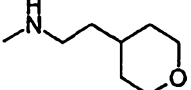
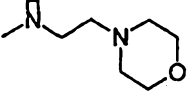
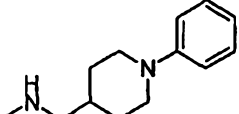
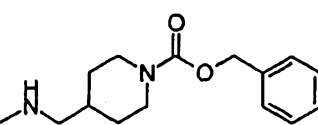
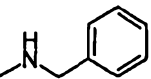
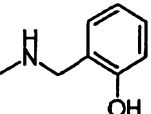
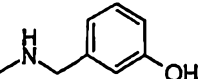
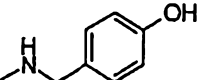
| Ex  | R |
|-----|---|
| E34 |   |
| E35 |   |
| E36 |   |
| E37 |   |
| E38 |   |
| E39 |   |
| E40 |   |
| E41 |   |
| E42 |   |

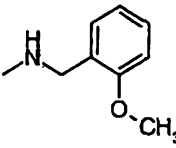
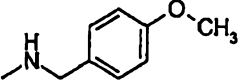
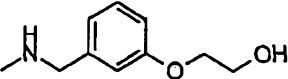
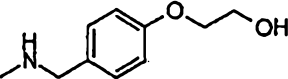
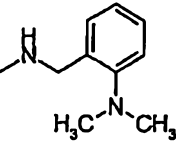
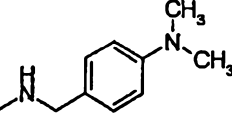
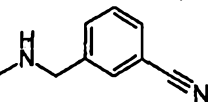
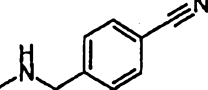
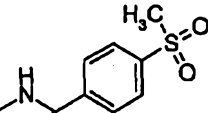
[表 149]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| E43 |    |
| E44 |    |
| E45 |    |
| E46 |    |
| E47 |   |
| E48 |  |
| E49 |  |
| E50 |  |

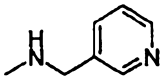
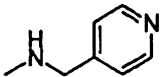
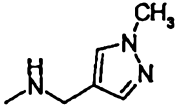
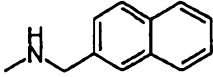
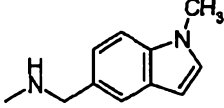
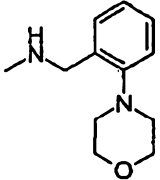
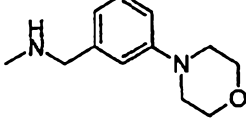
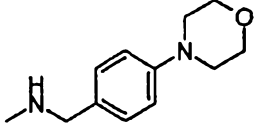
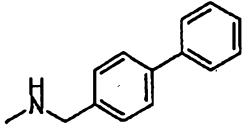
| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E51 |    |
| E52 |    |
| E53 |    |
| F1  |   |
| F2  |  |
| F3  |  |
| F4  |  |
| F5  |  |
| F6  |  |
| F7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

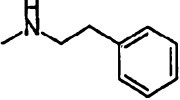
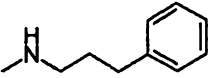
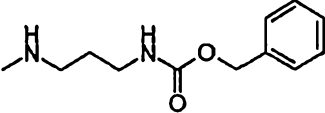
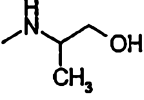
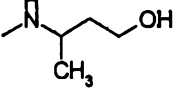
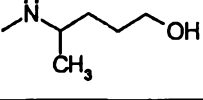
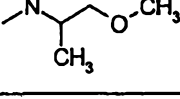
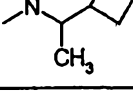
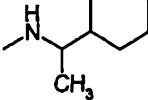
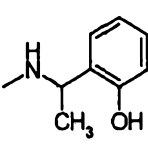
[表 150]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| F9  |    |
| F10 |    |
| F11 |    |
| F12 |    |
| F13 |    |
| F14 |   |
| F15 |  |
| F16 |  |
| F17 |  |
| F18 |  |

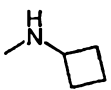
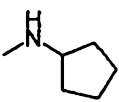
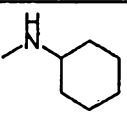
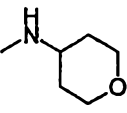
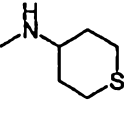
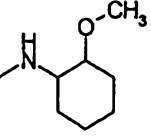
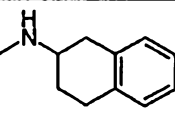
| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| F19 |    |
| F20 |    |
| F21 |    |
| F22 |    |
| F23 |   |
| F24 |  |
| F25 |  |
| F26 |  |
| F27 |  |

[表 151]

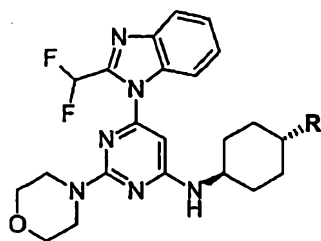
| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| F28 |    |
| F29 |    |
| F30 |    |
| F31 |    |
| F32 |    |
| F33 |   |
| F34 |  |
| F35 |  |
| F36 |  |

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

[表 152]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| F47 |    |
| F48 |    |
| F49 |    |
| F50 |    |
| F51 |    |
| F52 |   |
| F53 |  |

[表 153]



| Ex | R |
|----|---|
| G1 |   |
| G2 |   |
| G3 |   |
| G4 |   |
| G5 |   |
| G6 |   |
| G7 |   |
| G8 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| G9  |   |
| G10 |   |
| G11 |   |
| G12 |   |
| G13 |   |
| G14 |   |
| G15 |   |

[表 154]

| Ex  | R |
|-----|---|
| G16 |   |
| G17 |   |
| G18 |   |
| G19 |   |
| G20 |   |
| G21 |   |
| G22 |   |

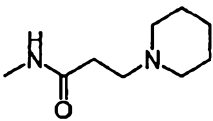
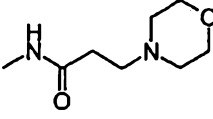
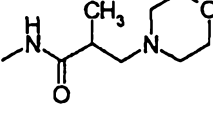
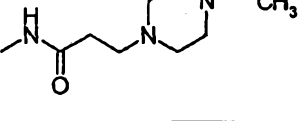
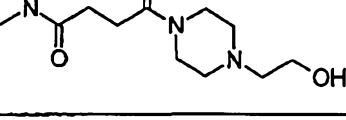
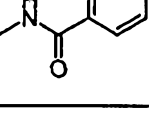
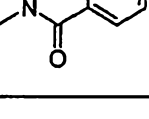
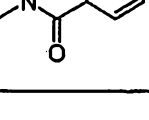
| Ex  | R |
|-----|---|
| G23 |   |
| G24 |   |
| G25 |   |
| G26 |   |
| G27 |   |
| G28 |   |
| G29 |   |

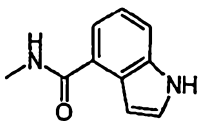
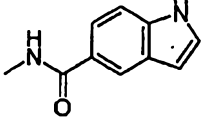
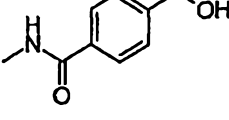
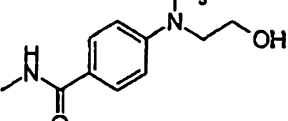
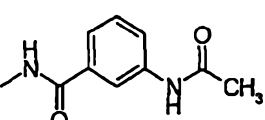
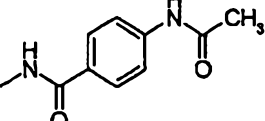
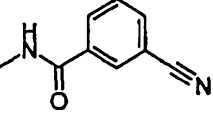
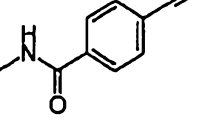
[表 155]

| Ex  | R |
|-----|---|
| G30 |   |
| G31 |   |
| G32 |   |
| G33 |   |
| G34 |   |
| G35 |   |
| G36 |   |

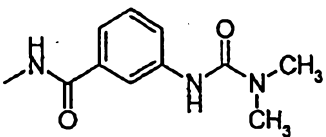
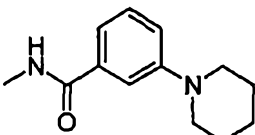
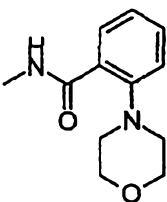
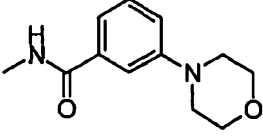
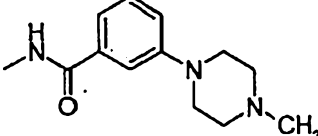
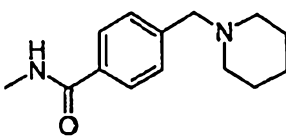
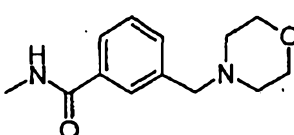
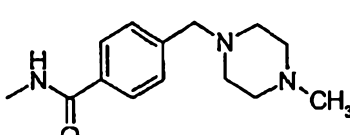
| Ex  | R |
|-----|---|
| G37 |   |
| G38 |   |
| G39 |   |
| G40 |   |
| G41 |   |
| G42 |   |
| G43 |   |
| G44 |   |
| G45 |   |
| G46 |   |

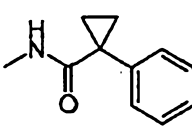
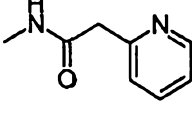
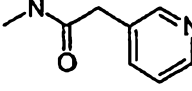
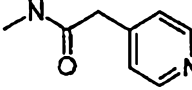
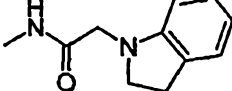
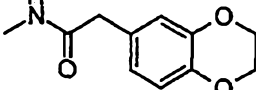
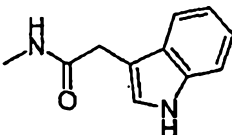
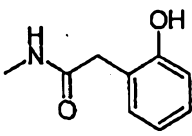
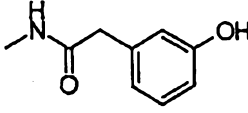
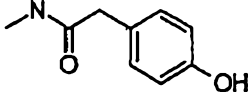
[表 156]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| G47 |    |
| G48 |    |
| G49 |    |
| G50 |   |
| G51 |  |
| G52 |  |
| G53 |  |
| G54 |  |

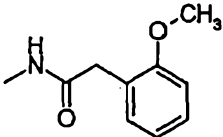
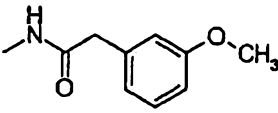
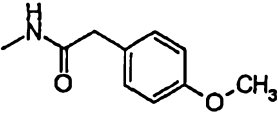
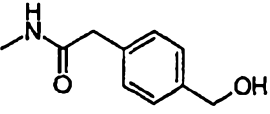
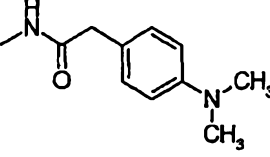
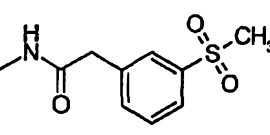
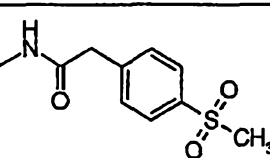
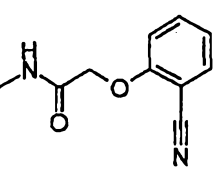
| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| G55 |    |
| G56 |    |
| G57 |    |
| G58 |   |
| G59 |  |
| G60 |  |
| G61 |  |
| G62 |  |

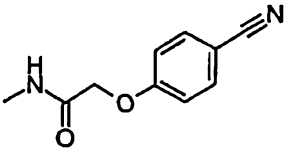
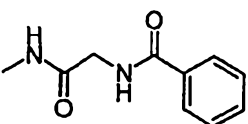
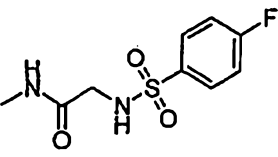
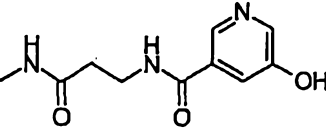
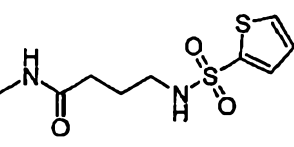
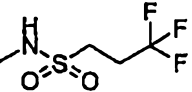
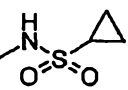
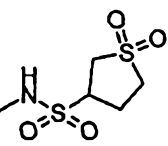
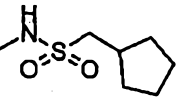
[表 157]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| G63 |    |
| G64 |    |
| G65 |    |
| G66 |   |
| G67 |  |
| G68 |  |
| G69 |  |
| G70 |  |

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

[表 158]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| G81 |    |
| G82 |    |
| G83 |    |
| G84 |    |
| G85 |   |
| G86 |  |
| G87 |  |
| G88 |  |

| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| G89 |    |
| G90 |    |
| G91 |    |
| G92 |   |
| G93 |  |
| H1  |  |
| H2  |  |
| H3  |  |
| H4  |  |

[表 159]

| Ex  | R |
|-----|---|
| H5  |   |
| H6  |   |
| H7  |   |
| H8  |   |
| H9  |   |
| H10 |   |
| H11 |   |

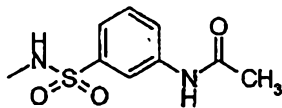
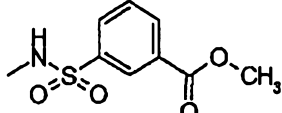
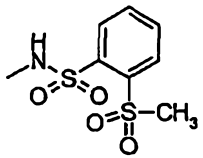
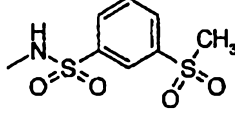
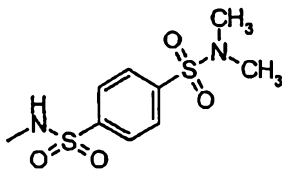
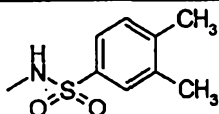
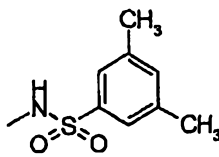
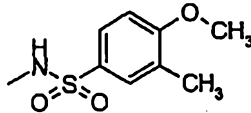
| Ex  | R |
|-----|---|
| H12 |   |
| H13 |   |
| H14 |   |
| H15 |   |
| H16 |   |
| H17 |   |
| H18 |   |
| H19 |   |

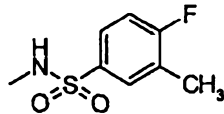
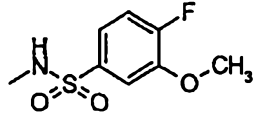
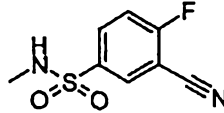
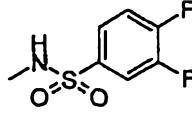
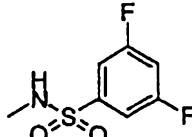
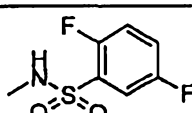
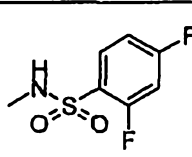
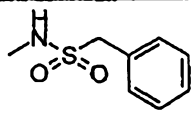
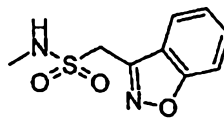
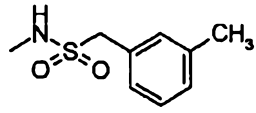
[表 160]

| Ex  | R |
|-----|---|
| H20 |   |
| H21 |   |
| H22 |   |
| H23 |   |
| H24 |   |
| H25 |   |
| H26 |   |
| H27 |   |
| H28 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| H29 |   |
| H30 |   |
| H31 |   |
| H32 |   |
| H33 |   |
| H34 |   |
| H35 |   |
| H36 |   |

[表 161]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| H37 |    |
| H38 |    |
| H39 |    |
| H40 |   |
| H41 |  |
| H42 |  |
| H43 |  |
| H44 |  |

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

[表 162]

| Ex  | R |
|-----|---|
| H55 |   |
| H56 |   |
| H57 |   |
| H58 |   |
| H59 |   |
| H60 |   |
| H61 |   |
| H62 |   |
| H63 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| H64 |   |
| H65 |   |
| H66 |   |
| H67 |   |
| H68 |   |
| H69 |   |
| H70 |   |
| H71 |   |
| H72 |   |

[表 163]

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

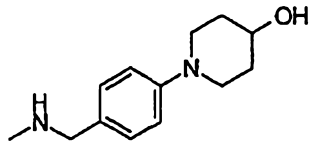
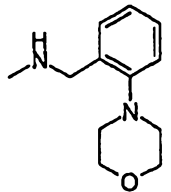
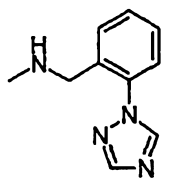
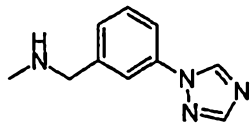
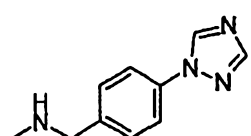
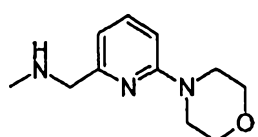
| Ex  | R |
|-----|---|
| J4  |   |
| J5  |   |
| J6  |   |
| J7  |   |
| J8  |   |
| J9  |   |
| J10 |   |
| J11 |   |
| J12 |   |

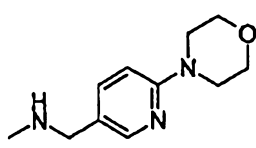
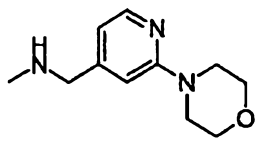
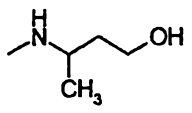
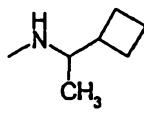
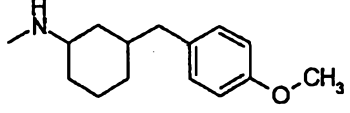
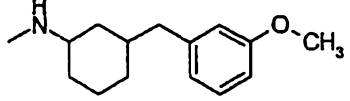
[表 164]

| Ex  | R |
|-----|---|
| J13 |   |
| J14 |   |
| J15 |   |
| J16 |   |
| J17 |   |
| J18 |   |
| J19 |   |
| J20 |   |
| J21 |   |

| Ex  | R |
|-----|---|
| J22 |   |
| J23 |   |
| J24 |   |
| J25 |   |
| J26 |   |
| J27 |   |
| J28 |   |

[表 165]

| Ex  | R                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| J29 |    |
| J30 |    |
| J31 |    |
| J32 |   |
| J33 |  |
| J34 |  |

| Ex  | R                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| J35 |    |
| J36 |    |
| J37 |    |
| J38 |    |
| J39 |   |
| J40 |  |

[表 166]

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| A1  | 501  | 3.01 |
| A2  | 515  | 3.16 |
| A3  | 515  | 3.14 |
| A4  | 503  | 2.81 |
| A5  | 517  | 2.99 |
| A6  | 531  | 2.96 |
| A7  | 561  | 3.07 |
| A8  | 533  | 2.73 |
| A9  | 519  | 3.06 |
| A10 | 512  | 2.85 |
| A11 | 530  | 2.49 |
| A12 | 544  | 2.75 |
| A13 | 544  | 2.85 |
| A14 | 544  | 2.76 |
| A15 | 565  | 2.79 |
| A16 | 513  | 3.06 |
| A17 | 557  | 3.08 |
| A18 | 557  | 3.01 |
| A19 | 571  | 3.01 |
| A20 | 585  | 3.21 |
| A21 | 585  | 3.1  |
| A22 | 556  | 2.78 |
| A23 | 570  | 2.84 |
| A24 | 570  | 2.58 |
| A25 | 570  | 2.54 |
| A26 | 598  | 2.92 |
| A27 | 614  | 3.13 |
| A28 | 632  | 2.81 |
| A29 | 569  | 3.57 |
| A30 | 557  | 3    |
| A31 | 571  | 3.24 |
| A32 | 571  | 3.05 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| A33 | 570  | 2.58 |
| A34 | 572  | 2.49 |
| A35 | 585  | 2.5  |
| A36 | 615  | 2.5  |
| A37 | 620  | 2.79 |
| A38 | 583  | 3.71 |
| A39 | 584  | 2.59 |
| A40 | 586  | 2.51 |
| A41 | 549  | 3.26 |
| A42 | 550  | 3.27 |
| A43 | 550  | 2.9  |
| A44 | 550  | 2.86 |
| A45 | 588  | 3.17 |
| A46 | 588  | 3.2  |
| A47 | 565  | 3.4  |
| A48 | 565  | 3.1  |
| A49 | 565  | 3.07 |
| A50 | 579  | 3.36 |
| A51 | 579  | 3.3  |
| A52 | 579  | 3.28 |
| A53 | 579  | 3.05 |
| A54 | 593  | 3.27 |
| A55 | 592  | 2.9  |
| A56 | 592  | 3.11 |
| A57 | 592  | 3.31 |
| A58 | 622  | 3.14 |
| A59 | 607  | 3.32 |
| A60 | 606  | 3.11 |
| A61 | 606  | 3.08 |
| A62 | 574  | 3.23 |
| A63 | 574  | 3.22 |
| A64 | 635  | 3.13 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| A65 | 652  | 3.03 |
| A66 | 684  | 3.37 |
| A67 | 634  | 3.35 |
| A68 | 634  | 3.26 |
| A69 | 648  | 2.68 |
| A70 | 616  | 3.58 |
| A71 | 564  | 2.62 |
| A72 | 564  | 2.57 |
| A73 | 564  | 2.56 |
| A74 | 579  | 3.06 |
| A75 | 579  | 3    |
| A76 | 593  | 3.32 |
| A77 | 593  | 3.28 |
| A78 | 593  | 3.26 |
| A79 | 593  | 3    |
| A80 | 606  | 2.7  |
| A81 | 578  | 2.57 |
| A82 | 584  | 3.04 |
| A83 | 627  | 3.07 |
| A84 | 606  | 3.1  |
| A85 | 656  | 3.21 |
| A86 | 636  | 3.27 |
| A87 | 676  | 3.09 |
| B1  | 537  | 2.88 |
| B2  | 551  | 2.97 |
| B3  | 591  | 2.95 |
| B4  | 549  | 2.89 |
| B5  | 627  | 2.78 |
| B6  | 591  | 3.18 |
| B7  | 605  | 3.26 |
| B8  | 585  | 3.01 |
| B9  | 589  | 2.8  |

[表 167]

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| B10 | 576  | 2.74 |
| B11 | 643  | 2.99 |
| B12 | 654  | 2.83 |
| B13 | 670  | 2.98 |
| B14 | 656  | 2.92 |
| B15 | 642  | 2.86 |
| B16 | 656  | 2.9  |
| B17 | 636  | 2.96 |
| B18 | 638  | 3    |
| B19 | 638  | 3    |
| B20 | 668  | 2.9  |
| B21 | 615  | 3    |
| B22 | 627  | 2.97 |
| B23 | 628  | 2.79 |
| B24 | 642  | 2.87 |
| B25 | 643  | 3.05 |
| B26 | 643  | 3.06 |
| B27 | 663  | 3.06 |
| B28 | 663  | 2.85 |
| B29 | 664  | 2.78 |
| B30 | 685  | 2.9  |
| B31 | 699  | 2.99 |
| B32 | 692  | 2.95 |
| B33 | 656  | 2.82 |
| B34 | 645  | 2.95 |
| B35 | 616  | 3.05 |
| B36 | 649  | 2.88 |
| B37 | 599  | 3.07 |
| B38 | 600  | 2.77 |
| B39 | 640  | 3.07 |
| B40 | 624  | 2.97 |
| B41 | 624  | 2.94 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| B42 | 613  | 3.15 |
| B43 | 614  | 2.55 |
| B44 | 629  | 3.13 |
| B45 | 673  | 3.13 |
| B46 | 661  | 3.26 |
| B47 | 661  | 3.25 |
| B48 | 658  | 2.88 |
| B49 | 666  | 3.2  |
| B50 | 671  | 2.96 |
| B51 | 690  | 3.06 |
| B52 | 690  | 3    |
| B53 | 677  | 3.24 |
| B54 | 677  | 3.26 |
| B55 | 677  | 3.26 |
| B56 | 678  | 3.17 |
| B57 | 734  | 2.97 |
| B58 | 713  | 2.86 |
| C1  | 473  | 2.26 |
| C2  | 501  | 2.4  |
| C3  | 517  | 2.24 |
| C4  | 503  | 2.29 |
| C5  | 529  | 2.26 |
| C6  | 558  | 2.33 |
| C7  | 535  | 2.43 |
| C8  | 551  | 2.33 |
| C9  | 551  | 2.34 |
| C10 | 551  | 2.35 |
| C11 | 565  | 2.47 |
| C12 | 565  | 2.45 |
| C13 | 565  | 2.45 |
| C14 | 595  | 2.34 |
| C15 | 578  | 2.53 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| C16 | 552  | 2.18 |
| C17 | 540  | 2.23 |
| C18 | 620  | 2.45 |
| C19 | 620  | 2.46 |
| C20 | 641  | 2.69 |
| C21 | 636  | 2.58 |
| C22 | 503  | 2.21 |
| C23 | 517  | 2.23 |
| C24 | 531  | 2.26 |
| C25 | 517  | 2.25 |
| C26 | 517  | 2.3  |
| C27 | 531  | 2.28 |
| C28 | 527  | 2.48 |
| C29 | 555  | 2.64 |
| C30 | 565  | 2.48 |
| C31 | 527  | 2.48 |
| C32 | 545  | 2.35 |
| C33 | 557  | 2.44 |
| C34 | 603  | 2.7  |
| C35 | 618  | 1.93 |
| D1  | 500  | 2.69 |
| D2  | 514  | 2.8  |
| D3  | 514  | 2.78 |
| D4  | 502  | 2.5  |
| D5  | 516  | 2.68 |
| D6  | 530  | 2.64 |
| D7  | 560  | 2.74 |
| D8  | 532  | 2.43 |
| D9  | 543  | 2.09 |
| D10 | 543  | 2.46 |
| D11 | 543  | 2.55 |
| D12 | 543  | 2.46 |

[表 168]

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| D13 | 511  | 2.53 |
| D14 | 564  | 2.48 |
| D15 | 512  | 2.73 |
| D16 | 554  | 3.03 |
| D17 | 556  | 2.75 |
| D18 | 556  | 2.68 |
| D19 | 570  | 2.68 |
| D20 | 584  | 2.87 |
| D21 | 584  | 2.74 |
| D22 | 569  | 2.15 |
| D23 | 569  | 2.13 |
| D24 | 597  | 2.6  |
| D25 | 613  | 2.77 |
| D26 | 555  | 2.48 |
| D27 | 569  | 2.53 |
| D28 | 652  | 1.8  |
| D29 | 631  | 2.36 |
| D30 | 646  | 2.15 |
| D31 | 646  | 2.59 |
| D32 | 695  | 2.87 |
| D33 | 568  | 3.11 |
| D34 | 556  | 2.68 |
| D35 | 570  | 2.87 |
| D36 | 570  | 2.72 |
| D37 | 555  | 2.13 |
| D38 | 569  | 2.18 |
| D39 | 571  | 2.15 |
| D40 | 584  | 2.1  |
| D41 | 614  | 2.1  |
| D42 | 604  | 2.53 |
| D43 | 619  | 2.5  |
| D44 | 582  | 3.21 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| D45 | 583  | 2.17 |
| D46 | 585  | 2.1  |
| D47 | 599  | 2.19 |
| D48 | 548  | 2.89 |
| D49 | 549  | 2.68 |
| D50 | 549  | 2.67 |
| D51 | 587  | 2.8  |
| D52 | 587  | 2.82 |
| D53 | 578  | 2.92 |
| D54 | 578  | 2.7  |
| D55 | 591  | 2.97 |
| D56 | 621  | 2.8  |
| D57 | 606  | 2.95 |
| D58 | 605  | 2.76 |
| D59 | 605  | 2.74 |
| D60 | 573  | 2.86 |
| D61 | 573  | 2.85 |
| D62 | 634  | 2.78 |
| D63 | 651  | 2.71 |
| D64 | 633  | 3    |
| D65 | 633  | 2.92 |
| D66 | 633  | 2.9  |
| D67 | 647  | 2.29 |
| D68 | 588  | 3.15 |
| D69 | 578  | 2.83 |
| D70 | 578  | 2.69 |
| D71 | 578  | 2.65 |
| D72 | 592  | 2.93 |
| D73 | 592  | 2.89 |
| D74 | 592  | 2.88 |
| D75 | 592  | 2.66 |
| D76 | 605  | 2.58 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| D77 | 563  | 2.45 |
| D78 | 563  | 2.32 |
| D79 | 563  | 2.26 |
| D80 | 601  | 2.85 |
| D81 | 577  | 2.3  |
| D82 | 583  | 2.73 |
| D83 | 626  | 2.7  |
| D84 | 605  | 2.74 |
| D85 | 640  | 2.74 |
| D86 | 655  | 2.82 |
| D87 | 635  | 2.86 |
| D88 | 675  | 2.71 |
| E1  | 522  | 2.53 |
| E2  | 536  | 2.62 |
| E3  | 590  | 2.72 |
| E4  | 548  | 2.64 |
| E5  | 626  | 2.52 |
| E6  | 590  | 2.98 |
| E7  | 588  | 2.54 |
| E8  | 624  | 3    |
| E9  | 653  | 2.59 |
| E10 | 669  | 2.76 |
| E11 | 655  | 2.69 |
| E12 | 641  | 2.62 |
| E13 | 655  | 2.67 |
| E14 | 637  | 2.79 |
| E15 | 667  | 2.66 |
| E16 | 655  | 2.83 |
| E17 | 635  | 2.73 |
| E18 | 598  | 2.88 |
| E19 | 602  | 2.79 |
| E20 | 602  | 2.84 |

[表 169]

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| E21 | 614  | 2.78 |
| E22 | 626  | 2.74 |
| E23 | 627  | 2.54 |
| E24 | 641  | 2.64 |
| E25 | 642  | 2.84 |
| E26 | 642  | 2.85 |
| E27 | 662  | 2.84 |
| E28 | 662  | 2.62 |
| E29 | 663  | 2.54 |
| E30 | 691  | 2.73 |
| E31 | 644  | 2.72 |
| E32 | 615  | 2.82 |
| E33 | 648  | 2.64 |
| E34 | 599  | 2.51 |
| E35 | 639  | 2.85 |
| E36 | 612  | 2.95 |
| E37 | 616  | 2.86 |
| E38 | 616  | 2.86 |
| E39 | 616  | 2.86 |
| E40 | 623  | 2.75 |
| E41 | 623  | 2.72 |
| E42 | 630  | 2.94 |
| E43 | 613  | 2.28 |
| E44 | 657  | 2.66 |
| E45 | 657  | 2.66 |
| E46 | 665  | 3    |
| E47 | 670  | 2.72 |
| E48 | 689  | 2.84 |
| E49 | 689  | 2.79 |
| E50 | 676  | 3.06 |
| E51 | 677  | 2.98 |
| E52 | 733  | 2.75 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| E53 | 712  | 2.63 |
| F1  | 472  | 2.24 |
| F2  | 486  | 2.34 |
| F3  | 500  | 2.42 |
| F4  | 516  | 2.22 |
| F5  | 518  | 2.15 |
| F6  | 502  | 2.27 |
| F7  | 498  | 2.34 |
| F8  | 528  | 2.26 |
| F9  | 542  | 2.35 |
| F10 | 542  | 2.29 |
| F11 | 556  | 2.35 |
| F12 | 557  | 2.39 |
| F13 | 617  | 2.5  |
| F14 | 675  | 2.77 |
| F15 | 534  | 2.47 |
| F16 | 550  | 2.46 |
| F17 | 550  | 2.38 |
| F18 | 550  | 2.38 |
| F19 | 564  | 2.58 |
| F20 | 564  | 2.51 |
| F21 | 594  | 2.39 |
| F22 | 594  | 2.37 |
| F23 | 577  | 2.64 |
| F24 | 577  | 2.64 |
| F25 | 559  | 2.38 |
| F26 | 559  | 2.35 |
| F27 | 612  | 2.27 |
| F28 | 535  | 2.21 |
| F29 | 535  | 2.21 |
| F30 | 538  | 2.24 |
| F31 | 584  | 2.7  |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| F32 | 587  | 2.65 |
| F33 | 619  | 2.53 |
| F34 | 619  | 2.51 |
| F35 | 619  | 2.51 |
| F36 | 610  | 2.85 |
| F37 | 548  | 2.62 |
| F38 | 562  | 2.7  |
| F39 | 635  | 2.71 |
| F40 | 502  | 2.2  |
| F41 | 516  | 2.2  |
| F42 | 530  | 2.27 |
| F43 | 516  | 2.34 |
| F44 | 526  | 2.28 |
| F45 | 554  | 2.42 |
| F46 | 564  | 2.24 |
| F47 | 498  | 2.15 |
| F48 | 512  | 2.19 |
| F49 | 526  | 2.26 |
| F50 | 528  | 2.02 |
| F51 | 544  | 2.12 |
| F52 | 556  | 2.24 |
| F53 | 574  | 2.42 |
| G1  | 500  | 2.82 |
| G2  | 514  | 2.93 |
| G3  | 502  | 2.65 |
| G4  | 532  | 2.58 |
| G5  | 516  | 2.82 |
| G6  | 530  | 2.78 |
| G7  | 560  | 2.87 |
| G8  | 543  | 2.6  |
| G9  | 543  | 2.61 |
| G10 | 511  | 2.67 |

[表 170]

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| G11 | 564  | 2.62 |
| G12 | 512  | 2.86 |
| G13 | 556  | 2.89 |
| G14 | 556  | 2.82 |
| G15 | 570  | 2.81 |
| G16 | 584  | 2.99 |
| G17 | 584  | 2.87 |
| G18 | 583  | 2.74 |
| G19 | 597  | 2.73 |
| G20 | 613  | 2.89 |
| G21 | 555  | 2.62 |
| G22 | 569  | 2.67 |
| G23 | 652  | 1.99 |
| G24 | 632  | 2.38 |
| G25 | 632  | 2.42 |
| G26 | 631  | 2.51 |
| G27 | 631  | 2.48 |
| G28 | 646  | 2.28 |
| G29 | 649  | 2.32 |
| G30 | 649  | 2.3  |
| G31 | 646  | 2.72 |
| G32 | 662  | 2.69 |
| G33 | 695  | 2.97 |
| G34 | 689  | 3.23 |
| G35 | 689  | 3.18 |
| G36 | 689  | 3.13 |
| G37 | 568  | 3.21 |
| G38 | 556  | 2.81 |
| G39 | 570  | 2.99 |
| G40 | 570  | 2.85 |
| G41 | 571  | 2.3  |
| G42 | 584  | 2.25 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| G43 | 614  | 2.25 |
| G44 | 604  | 2.66 |
| G45 | 582  | 3.31 |
| G46 | 569  | 2.29 |
| G47 | 583  | 2.31 |
| G48 | 585  | 2.26 |
| G49 | 599  | 2.32 |
| G50 | 612  | 2.27 |
| G51 | 656  | 2.29 |
| G52 | 548  | 3.01 |
| G53 | 549  | 2.82 |
| G54 | 549  | 2.81 |
| G55 | 587  | 2.92 |
| G56 | 587  | 2.94 |
| G57 | 578  | 2.83 |
| G58 | 621  | 2.92 |
| G59 | 605  | 2.88 |
| G60 | 605  | 2.87 |
| G61 | 573  | 2.98 |
| G62 | 573  | 2.97 |
| G63 | 634  | 2.91 |
| G64 | 631  | 3.09 |
| G65 | 633  | 3.1  |
| G66 | 633  | 3.03 |
| G67 | 646  | 2.46 |
| G68 | 645  | 2.44 |
| G69 | 647  | 2.42 |
| G70 | 660  | 2.46 |
| G71 | 588  | 3.26 |
| G72 | 563  | 2.63 |
| G73 | 563  | 2.5  |
| G74 | 563  | 2.41 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| G75 | 603  | 3.18 |
| G76 | 620  | 2.96 |
| G77 | 601  | 2.97 |
| G78 | 578  | 2.95 |
| G79 | 578  | 2.82 |
| G80 | 578  | 2.78 |
| G81 | 592  | 3.04 |
| G82 | 592  | 3    |
| G83 | 592  | 2.99 |
| G84 | 592  | 2.78 |
| G85 | 605  | 2.76 |
| G86 | 640  | 2.75 |
| G87 | 640  | 2.73 |
| G88 | 603  | 3.01 |
| G89 | 603  | 2.94 |
| G90 | 605  | 2.86 |
| G91 | 659  | 2.89 |
| G92 | 636  | 2.68 |
| G93 | 675  | 2.83 |
| H1  | 604  | 2.82 |
| H2  | 548  | 2.62 |
| H3  | 626  | 2.52 |
| H4  | 590  | 2.99 |
| H5  | 602  | 2.6  |
| H6  | 624  | 3.02 |
| H7  | 667  | 2.65 |
| H8  | 681  | 2.76 |
| H9  | 693  | 2.79 |
| H10 | 639  | 2.53 |
| H11 | 653  | 2.61 |
| H12 | 641  | 2.62 |
| H13 | 655  | 2.66 |

[表 171]

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| H14 | 671  | 2.77 |
| H15 | 674  | 2.58 |
| H16 | 668  | 3.05 |
| H17 | 735  | 2.85 |
| H18 | 653  | 2.58 |
| H19 | 655  | 2.68 |
| H20 | 669  | 2.75 |
| H21 | 637  | 2.78 |
| H22 | 655  | 2.82 |
| H23 | 602  | 2.79 |
| H24 | 602  | 2.79 |
| H25 | 602  | 2.85 |
| H26 | 618  | 2.88 |
| H27 | 618  | 2.97 |
| H28 | 618  | 2.98 |
| H29 | 652  | 2.9  |
| H30 | 652  | 3    |
| H31 | 652  | 3.02 |
| H32 | 614  | 2.78 |
| H33 | 653  | 2.62 |
| H34 | 668  | 2.96 |
| H35 | 668  | 3.04 |
| H36 | 626  | 2.74 |
| H37 | 641  | 2.64 |
| H38 | 642  | 2.85 |
| H39 | 662  | 2.88 |
| H40 | 662  | 2.61 |
| H41 | 691  | 2.73 |
| H42 | 612  | 2.97 |
| H43 | 612  | 3    |
| H44 | 628  | 2.92 |
| H45 | 616  | 2.97 |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| H46 | 632  | 2.88 |
| H47 | 627  | 2.83 |
| H48 | 620  | 2.94 |
| H49 | 620  | 2.97 |
| H50 | 620  | 2.87 |
| H51 | 620  | 2.86 |
| H52 | 598  | 2.86 |
| H53 | 639  | 2.87 |
| H54 | 612  | 2.96 |
| H55 | 616  | 2.88 |
| H56 | 616  | 2.87 |
| H57 | 616  | 2.87 |
| H58 | 632  | 2.96 |
| H59 | 632  | 2.97 |
| H60 | 632  | 2.98 |
| H61 | 666  | 3    |
| H62 | 666  | 2.99 |
| H63 | 666  | 3    |
| H64 | 623  | 2.74 |
| H65 | 623  | 2.71 |
| H66 | 634  | 2.88 |
| H67 | 634  | 2.91 |
| H68 | 626  | 3.08 |
| H69 | 626  | 3.09 |
| H70 | 630  | 2.99 |
| H71 | 630  | 2.98 |
| H72 | 630  | 2.96 |
| H73 | 657  | 2.66 |
| H74 | 657  | 2.66 |
| H75 | 668  | 3.16 |
| H76 | 676  | 3.09 |
| H77 | 677  | 3    |

| Ex  | ESI+ | RT   |
|-----|------|------|
| H78 | 689  | 2.86 |
| H79 | 689  | 2.79 |
| J1  | 472  | 2.32 |
| J2  | 518  | 2.25 |
| J3  | 498  | 2.41 |
| J4  | 675  | 2.77 |
| J5  | 675  | 2.74 |
| J6  | 675  | 2.74 |
| J7  | 534  | 2.51 |
| J8  | 550  | 2.5  |
| J9  | 550  | 2.43 |
| J10 | 550  | 2.41 |
| J11 | 564  | 2.58 |
| J12 | 564  | 2.58 |
| J13 | 618  | 2.7  |
| J14 | 618  | 2.66 |
| J15 | 594  | 2.43 |
| J16 | 552  | 2.51 |
| J17 | 552  | 2.54 |
| J18 | 602  | 2.67 |
| J19 | 602  | 2.66 |
| J20 | 602  | 2.64 |
| J21 | 559  | 2.41 |
| J22 | 577  | 2.61 |
| J23 | 612  | 2.33 |
| J24 | 566  | 2.35 |
| J25 | 603  | 2.74 |
| J26 | 603  | 2.78 |
| J27 | 617  | 2.82 |
| J28 | 633  | 2.49 |
| J29 | 633  | 2.51 |
| J30 | 619  | 2.56 |

[表 172]

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

## (產業上之可利用性)

本發明醫藥之有效成分的化合物，由於具有 PI3K $\delta$  之選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)與根據其的良好藥理作用，故本發明之醫藥組成物可使用作為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病(氣喘、異位性皮膚炎等)、自體免疫疾病(關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等)及血液腫瘤(白血病等)等之預防或治療劑。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099104688

※申請日：99/02/12

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環衍生物

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 37/5377 (2006.01)

A61K 37/506 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

二、中文發明摘要：

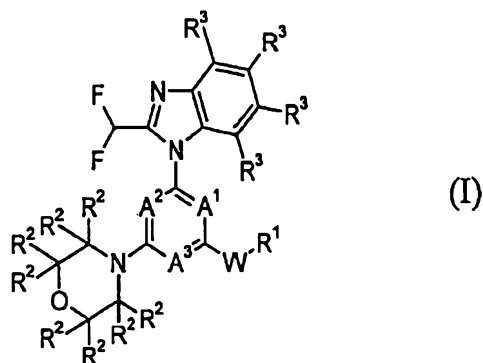
本發明之課題在於提供一種根據 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而對於各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之新穎且優越的預防或治療方法。

本發明之解決手段發現一種三取代三吡啶或三取代嘧啶衍生物，其顯示 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病(氣喘、異位性皮膚炎)、自體免疫疾病(關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等)及血液腫瘤(白血病)等之預防或治療劑，遂完成本發明。

三、英文發明摘要：

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)之化合物或其鹽；

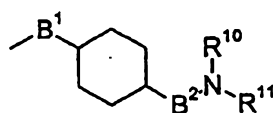


[式中，

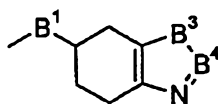
$A^1$ 、 $A^2$  及  $A^3$ ：相同或相異，係為 CH 或 N，其中， $A^1 \sim A^3$  中 2 個以上為 N；

W：NH 或 O；

$R^1$ ：



或



$R^2$ ：相同或相異，係為 H 或鹵素或可被-OH 取代的低級烷基；

$R^3$ ：相同或相異，係為 H 或鹵素；

$B^1$ ：鍵結或  $C_{1-4}$  伸烷基；

$B^2$ ：鍵結或  $C_{1-4}$  伸烷基；

$B^3$ ：O、S 或  $NR^0$ ；

$B^4$  :  $CR^{12}$  或  $N$  ;

$R^0$  : 相同或相異，係為  $H$  或低級烷基；

$R^{10}$  :  $H$  ; 低級烷基，於此該低級烷基可被鹵素、 $-C(O)O$ -低級烷基、 $-OH$  或  $-O$ -低級烷基所取代；低級烯基；低級炔基；  
 $-$ 低級伸烷基-苯基，於此該苯基可被  $-O$ -低級烷基所取代；  
 低級伸烷基- $O$ -低級伸烷基-苯基；

$R^{11}$  :  $H$ 、 $R^{100}$ 、 $-C(O)R^{101}$ 、 $-C(O)OR^{102}$ 、 $-C(O)NR^{103}R^{104}$  或  
 $-S(O)_2R^{105}$  ;

或者  $R^{10}$  及  $R^{11}$  與其等所鍵結之  $N$  一起形成含有 1~4 個選自  $O$ 、 $S$  及  $N$  之雜原子之 3~8 員的單環雜環基，該單環雜環亦可被下述基團所取代：可被鹵素或  $OH$  或  $-O$ -低級烷基或雜環所取代之低級烷基、側氧基、 $-C(O)O$ -低級烷基、 $N(R^0)_2$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、 $-O-C(O)$ -低級烷基、 $-O$ -低級伸烷基-苯基或雜環基；

$R^{12}$  :  $R^0$  或胺基；

$R^{100}$  : 低級烷基，於此該低級烷基亦可被選自鹵素、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)O$ -低級烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、 $-O$ -低級伸烷基-苯基、 $-NHC(O)O$ -低級伸烷基-苯基及  $-S(O)_2$ -低級烷基之基所取代；低級烯基；低級炔基；

$-X$ -環烷基，於此該環烷基亦可被選自低級烷基、苯基、 $-$ 低級伸烷基- $O$ -低級烷基、 $-O$ -低級烷基及  $-$ 低級伸烷基-苯基(於此該苯基亦可被  $-O$ -低級烷基所取代)之基所取代；

-X-芳基，於此該芳基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、苯基、-CN、-OH、-O-低級烷基、-O-鹵素低級烷基、-O-低級伸烷基-OH、-O-低級伸烷基-苯基、-S(O)<sub>2</sub>-低級烷基、-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>、吡咯啉基、可被 OH 所取代之哌啶基、咪啉基及三唑基之基所取代；或

-X-雜環基，於此該雜環基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、苯基、咪啉基、-C(O)O-低級伸烷基-苯基、-OH、-低級伸烷基-苯基及-低級伸烷基-OH 之基所取代；

R<sup>101</sup>：低級烷基，於此該低級烷基亦可被選自下述之基團所取代：鹵素；-C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-C(O)-哌啶基(於此該哌啶基亦可被-低級伸烷基-OH 所取代)；-CN；-OH；-O-低級烷基；-O-低級伸烷基-苯基；-O-低級伸烷基-O-低級烷基；-O-(亦可被-CN 取代之苯基)；-S(O)<sub>2</sub>-低級烷基；-S(O)<sub>2</sub>-苯基；-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>；-N(R<sup>0</sup>)-低級烷基，於此該低級烷基亦可被-O-低級烷基所取代；-NH-苯基；-NHC(O)-低級烷基；-NHC(O)-苯基；-NHC(O)-(亦可被-OH 所取代之吡啶基)；-N(R<sup>0</sup>)C(O)O-低級烷基；-NHC(O)O-低級伸烷基-苯基；-NHS(O)<sub>2</sub>-苯基，於此該苯基亦可被選自低級烷基及鹵素之基所取代；及-NHS(O)<sub>2</sub>-噻吩基；

-X-環烷基，於此該環烷基亦可被選自苯基、-CN、-OH、-O-低級烷基及-低級伸烷基-OH 之基所取代；

-X-苯基，於此該苯基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低

級烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基- $\text{OH}$ 、 $-\text{N}(-$ 低級伸烷基- $\text{OH})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 低級烷基、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低級烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{低級烷基})_2$ 、 $-\text{低級伸烷基}-\text{OH}$ 、 $-\text{低級伸烷基}-\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{X}-$ 哌啶基、 $-\text{X}-$ 咪啉基及 $-\text{X}-$ (亦可被低級烷基所取代之哌啶基)之基所取代；

$-\text{X}-$ 雜環基，於此該雜環基亦可被選自下述之基團所取代：  
 低級烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、鹵素低級烷基、苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低級伸烷基-苯基、 $-\text{C}(\text{O})-$ (亦可被 $-\text{OH}$ 所取代之吡啶基)、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低級烷基、側氧基、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 苯基、可被低級烷基所取代之哌啶基、 $-\text{X}-$ 吡啶基、 $-\text{低級伸烷基}-$ 苯基、 $-\text{低級伸烷基}-\text{OH}$ 、 $-\text{低級伸烷基}-\text{O}-$ 低級烷基及 $-\text{低級伸烷基}-$ (亦可被低級烷基所取代之吡啶基)；或

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ；

$\text{R}^{102}$ ：低級烷基；

$\text{R}^{103}$ ：H 或低級烷基；

$\text{R}^{104}$ ：低級烷基，於此該低級烷基亦可被選自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級烷基或 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 之基所取代；

$-\text{X}-$ 苯基，於此該苯基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{O}-$ 鹵素低級烷基及 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 之基所取代；或

-X-雜環基；

或  $R^{103}$  及  $R^{104}$  與其等所鍵結之 N 一起形成咪啉基；

$R^{105}$ ：低級烷基，於此該低級烷基亦可被選自鹵素及-O-苯基(於此該苯基亦可被-O-低級烷基所取代)或雜環基之基所取代；

低級烯基；

-X-環烷基；

-X-芳基，於此該芳基亦可被選自低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、苯基、-C(O)O-低級烷基、-C(O)N( $R^0$ )<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-低級烷基、-C(O)-吡啶基、-O-低級烷基、-O-鹵素低級烷基、-O-環烷基、-O-苯基、-O-低級伸烷基-CN、-X-NHC(O)-低級烷基、-NHC(O)-咪啉基、-S(O)<sub>2</sub>-低級烷基、-N( $R^0$ )C(O)N( $R^0$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^0$ )<sub>2</sub> 及 -S(O)<sub>2</sub>-咪啉基之基所取代；

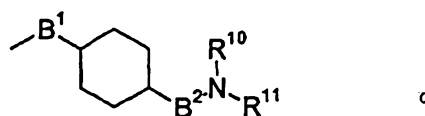
-X-雜環基，於此該雜環基亦可被低級烷基、鹵素、鹵素低級烷基、苯基、-C(O)-低級烷基、-C(O)-鹵素低級烷基、-C(O)-環烷基、-O-低級烷基、-O-苯基、側氧基、-NHC(O)-低級烷基、咪啉基及異噁唑基所取代；或

-N( $R^0$ )<sub>2</sub>；

X：鍵結或低級伸烷基]。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中， $A^1$  為 CH、 $A^2$  及  $A^3$  為 N，或  $A^2$  為 CH、 $A^1$  及  $A^3$  為 N。

3.如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中， $R^1$ 為



4.如申請專利範圍第3項之化合物或其鹽，其中， $B^1$ 為鍵結或亞甲基， $B^2$ 為鍵結。

5.如申請專利範圍第4項之化合物或其鹽，其中， $R^2$ 為相同或相異，係為H或低級烷基。

6.如申請專利範圍第5項之化合物或其鹽，其中， $R^3$ 為H。

7.如申請專利範圍第6項之化合物或其鹽，其中， $R^{10}$ 為H、亦可被鹵素或-OH所取代之低級烷基、-低級伸烷基-O-低級烷基、低級烯基、低級炔基、-低級伸烷基-苯基、或-低級伸烷基-O-低級伸烷基-苯基(於此該苯基亦可被-O-低級烷基所取代)。

8.如申請專利範圍第7項之化合物或其鹽，其中， $R^{11}$ 為 $R^{100}$ 或 $-C(O)R^{101}$ 。

9.如申請專利範圍第6項之化合物或其鹽，其中， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 與其等所鍵結之N一起形成含有1~4個選自O、S及N之雜原子的3~8員之單環雜環基，該單環雜環亦可被低級烷基、側氧基、鹵素低級烷基、-低級伸烷基-OH、 $-C(O)O$ -低級烷基、 $-C(O)NR^{103}R^{104}$ 、 $-N(R^0)_2$ 、鹵素、-CN、-OH、-O-低級烷基、-低級伸烷基-O-低級烷基或雜環基所取代。

10.一種自由 N-[反-4-(6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-

基]-2-咪啉-4-基嘧啶-4-基}氧基)環己基]-N,N-二甲基甘胺鹽  
胺，

N-[反-4-({6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基  
嘧啶-4-基}胺基)環己基]-N,N-二甲基甘胺鹽胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-氟乙  
基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2-甲氧基乙  
基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-咪啉-4-基嘧啶-2-胺，

6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-咪啉-4-基-N-[(反  
-4-咪啉-4-基環己基)甲基]嘧啶-4-胺，

1-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-  
甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺  
基]-2-甲基丙烷-2-醇，

1-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-  
甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(乙基)胺  
基]-2-甲基丙烷-2-醇，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[乙基(1-甲氧  
基丙烷-2-基)胺基]環己基}甲基)-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-{[反-4-(二丙基胺基)  
環己基]甲基}-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺，

3-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-(咪啉-4-  
基)嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丁烷

-2-醇，

6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(3S)-3-氟吡咯啉-1-基]環己基}甲基)-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-胺，

3-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3S)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丁烷-2-醇，

3-[{反-4-[(4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}胺基)甲基]環己基}(甲基)胺基]-2-甲基丁烷-2-醇，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(1-甲氧基丙烷-2-基)(甲基)胺基]環己基}甲基)-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[乙基(1-甲氧基丙烷-2-基)胺基]環己基}甲基)-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-胺，

4-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2S)-2-(氟甲基)吡咯啉-1-基]環己基}甲基)-6-(咪啉-4-基)嘧啶-2-胺，及  
6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-({反-4-[(2S)-2-(氟甲基)四氫氮唉-1-基]環己基}甲基)-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-胺

所組成群選出之申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上所容許之鹽。

11.一種醫藥組成物，係含有申請專利範圍第 1 項之化合

物或其鹽、及製藥學上所容許之賦形劑。

12.一種含申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽的各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病或血液腫瘤等的預防用或治療用醫藥組成物。

13.一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽的用途，其用於製造各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病或血液腫瘤等的預防或治療用醫藥組成物。

14.一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽的用途，其用於各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病或血液腫瘤等的預防或治療。

15.一種各種器官移植之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病或血液腫瘤等的預防或治療方法，係包括對患者投予申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上所容許之鹽的有效量。

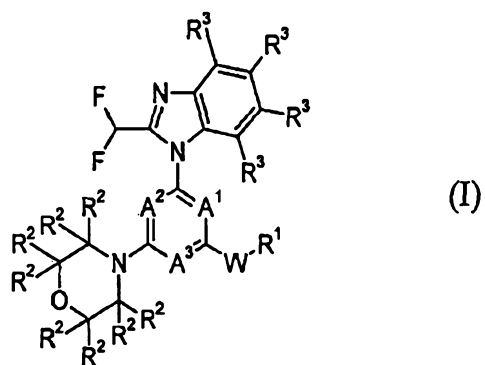
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

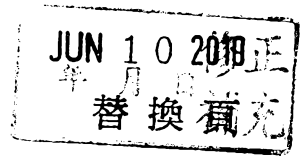
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099104688

※申請日：99/02/12

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環衍生物或其鹽及其用途

二、中文發明摘要：

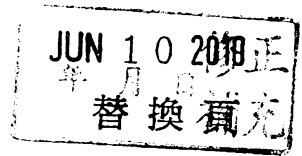
本發明之課題在於提供一種根據 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而對於各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之新穎且優越的預防或治療方法。

本發明之解決手段發現一種三取代三吡啶或三取代嘧啶衍生物，其顯示 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病(氣喘、異位性皮膚炎)、自體免疫疾病(關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等)及血液腫瘤(白血病)等之預防或治療劑，遂完成本發明。

三、英文發明摘要：

Co7D 403/04 (2006.01)  
Co7D 413/16 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/507 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)

## 發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099104688

※申請日：99/02/12

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環衍生物或其鹽及其用途

二、中文發明摘要：

本發明之課題在於提供一種根據 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而對於各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病、自體免疫疾病及血液腫瘤等之新穎且優越的預防或治療方法。

本發明之解決手段發現一種三取代三吡啶或三取代嘧啶衍生物，其顯示 PI3K $\delta$  選擇性阻礙作用及/或 IL-2 產生抑制作用及/或 B 細胞增殖抑制作用(包括活性化抑制作用)，而可成為各種器官移植中之排斥反應、過敏疾病(氣喘、異位性皮膚炎)、自體免疫疾病(關節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、克隆病、紅斑性狼瘡等)及血液腫瘤(白血病)等之預防或治療劑，遂完成本發明。

三、英文發明摘要：

Co7D 403/04 (2006.01)  
Co7D 413/16 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/507 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)