

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5644499号
(P5644499)

(45) 発行日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)

(24) 登録日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/48 (2006. 01)

C O 7 D 239/48 C S P

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 453/02 (2006. 01)

C O 7 D 453/02

請求項の数 5 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-526805 (P2010-526805)
 (86) (22) 出願日 平成21年8月31日 (2009. 8. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/065149
 (87) 国際公開番号 W02010/024430
 (87) 国際公開日 平成22年3月4日 (2010. 3. 4)
 審査請求日 平成24年7月5日 (2012. 7. 5)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-223323 (P2008-223323)
 (32) 優先日 平成20年9月1日 (2008. 9. 1)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-121482 (P2009-121482)
 (32) 優先日 平成21年5月20日 (2009. 5. 20)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 田中 明
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

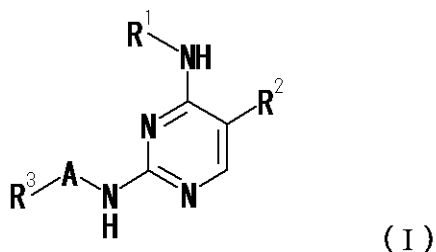
(54) 【発明の名称】 2, 4-ジアミノピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

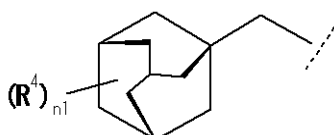
【化 1】



(式中、

R¹ は、

【化 2】



で表される基を示し；

R^4 は、-OH、 $-NR^7R^8$ 又は $-CH_2NH_2$ であり；

R^7 、 R^8 は、互いに同一または異なって、

(a)-H；

(b) C_{1-6} アルキル、ここで該 C_{1-6} アルキルは、以下の1)～11)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく、

1)-OH

2)ハロゲン

3)-COOH

4)-CONH₂

5)オキソ

6)アリール

7)ヘテロアリール

8)-OH、-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、-CN、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、(-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)-O-、及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル

9)ヘテロシクロアルキルで、該ヘテロシクロアルキルは、-OH又は、-OH、-OCH₃、-CN又はハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい

10)(-OH又は-NH₂で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル)-CO-、及び、

11)ヘテロシクロアルキル-NH-CO-；

(c)シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、以下の1)～6)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく、

1)-OH

2)-NHR¹¹

3)ハロゲン

4)オキソ

5)-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、及び、

6)ハロゲン、-OH、 $-CH_2OH$ 又は $-COCH_3$ で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；

(d)ヘテロシクロアルキル、ここで、該ヘテロシクロアルキルは以下の1)～12)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されてもよく、

1) -OH、-OCH₃、-CN、ハロゲン又は $-CONH_2$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

2)シクロアルキル

3)アリール

4)ヘテロシクロアルキル

5)ヘテロシクロアルキル-CO-

6)-COCH₃

7)-CONH₂

8)-COCH₂OH

9)-COOCH₂CH₃

10)-SO₂CH₃

11)オキソ、及び

12)ハロゲン；

(e)アリール；

(f)ニコチノイル；

(g)-SO₂CH₃；

又は

(h) R^7 と R^8 がそれらが結合する窒素原子と一体となって、-OH、-NH₂、-COOH、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ および $-CH_2OH$ からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい含窒素ヘテロシクロアルキルであり；

この中で、 R^{11} は、-H、ハロゲン又は-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいシクロアルキル、 $-COCH_3$ で置換されていてもよいヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキル又は $-\text{COCH}_3$ であり；

R^{14} 、 R^{15} は、互いに同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} アルキル又はヘテロシクロアルキルである；

を示し；

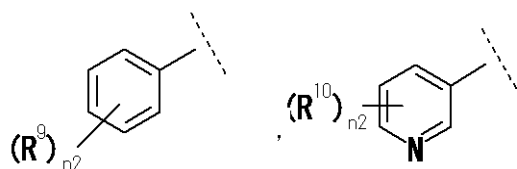
n_1 は、0又は1を示し；

R^2 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 又はハロゲンを示し；

Aは、単結合又は C_{1-6} アルキレンを示し；

R^3 は、

【化 3】



10

からなる群から選択されるいずれか1つの基を示し；

R^9 は、同一又は互いに異なって、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、シクロアルキル、 $-\text{Q}-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル) 又は置換されていてもよいアリールを示し；

Qは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{NHSO}_2-$ を示し；

n_2 は、0、1、2又は3を示し；

20

R^{10} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{S}-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{SO}-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{SO}_2-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{S}-$ (シクロアルキル) 又は $-\text{OCF}_3$ ；
をそれぞれ意味する。)

【請求項 2】

R^4 が $-\text{NR}^7\text{R}^8$ であり；

R^7 、 R^8 が、互いに同一または異なって、

(a) $-\text{H}$ ；

(b) C_{1-6} アルキル、ここで該 C_{1-6} アルキルは、以下の1)～11)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく、

1) $-\text{OH}$

2) $-\text{F}$

3) $-\text{COOH}$

4) $-\text{CONH}_2$

5) オキソ

6) フェニル

7) ピリジル

8) $-\text{OH}$ 及び、 $-\text{OH}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいシクロヘキシル

9) ピペリジニル又はピロリジニルで、該ピペリジニル又はピロリジニルは、 $-\text{OH}$ 又は、 $-\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{F}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい

10) ピペラジニル- $\text{CO}-$ 又は、($-\text{OH}$ 又は $-\text{NH}_2$ で置換されていてもよいピペリジニル)- $\text{CO}-$ 、及び、

11) ピペリジニル- $\text{NH}-\text{CO}-$ ；

又は

(c) シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、以下の1)～6)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく、

1) $-\text{OH}$

2) $-\text{NHR}^{11}$

3) $-\text{F}$

4) オキソ

30

40

50

- 5) -OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、及び、
 6) アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニル又はモルホリニルであり、
 各々はハロゲン、-OH、-CH₂OH又は-COCH₃で置換されていてもよい；

R^{11} が、-Hであり；

n_1 が1であり；

R^2 が、-CN、-CF₃、-NO₂又は-Fであり；

Aが、 C_{1-6} アルキレンであり；

R^9 が、

(a) -F、-Cl又は-Br

(b) -OH又はハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(c) -OH、

(d) -CN、

(e) シクロプロピル、

(f) -Q-(ハロゲン、-OH、-OCH₃、-CN又は-CONH₂で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)

又は

(g) -CH₂NH₂で置換されていてもよいフェニルであり；

n_2 が1；

である請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^7 、 R^8 が、互いに同一または異なって、

(a) -H；

(b) C_{1-6} アルキル、ここで該 C_{1-6} アルキルは、以下の基で置換されていてもよく、

1) -OH、-CH₃、-CH₂OHからなる群から選択される1つ以上の基で置換されたシクロヘキシル、又は、

2) -OH又は(-OH、-OCH₃、-CN又は-Fで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)で置換されていてもよいピペリジニル；

又は

(c) シクロアルキル、ここで該シクロアルキルは、以下の1)、2)、3)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく、

1) -OH

2) -NHR¹¹、及び、

3) -OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} が、-Hであり；

R^2 が、-CNであり；

Aが、メチレンであり；

R^9 が、

(a) -F、-Cl又は-Br

(b) -OH又は-Fで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

(c) -OH、

(d) -CN、

(e) シクロプロピル

(f) -Q-(ハロゲン、-OH、-OCH₃、-CN又は-CONH₂で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)

又は

(g) -CH₂NH₂で置換されていてもよいフェニルであり；

R^{10} が、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-S-(シクロペンタン)又は-OCF₃；

である請求項2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】

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

10

20

30

40

50

【請求項5】

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、PKC θ 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物、殊に移植における急性拒絶反応の抑制用医薬組成物の有効成分として有用な2,4-ジアミノピリミジン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼC (PKC)は、プロテインキナーゼファミリーのひとつで、現在までに少なくとも10種類のisozyme が同定されており、一次構造上の違いから3つのサブファミリーに分類されている。

10

【0003】

これら3つのサブファミリーの活性化機構は、サブファミリー間で非常に異なっている。カルシウムとジアシルグリセロール(DAG)によって活性化されるタイプのPKCはclassical PKC (cPKC)、DAGによって活性化されるが、その活性化においてカルシウムを必要としないタイプのPKCはnovel PKC (nPKC)、活性化にカルシウム・DAGともに必要としないタイプのPKCはatypical PKC (aPKC)と、それぞれ呼ばれている。

【0004】

さらに、各サブファミリーは、複数のisozymeから成り、cPKCはPKC α 、PKC β 、PKC γ 、nPKCはPKC δ 、PKC ϵ 、PKC η 、PKC θ 、aPKCはPKC ζ 、PKC λ に分類される。

20

各isozymeの発現分布は比較的広範にわたっているが、nPKCのひとつであるPKC θ の発現は、Tリンパ球と骨格筋に局限している。また、PKC θ のノックアウトマウスの表現型が、T細胞シグナル伝達阻害やT cell anergyの誘導であり、また、骨格筋の異常はみとめられていないことから、PKC θ が副作用の少ない免疫抑制剤のターゲットとして有望である。

【0005】

また、T細胞レセプターシグナル伝達経路において、現行の移植医療において広く使用されているFK506やサイクロスポリンAのターゲット分子であるカルシニューリンと、PKC θ が相補的な関係にあることから、カルシニューリン阻害剤とPKC θ 阻害剤の併用により、相乗的な免疫抑制効果を発現する可能性がある。

30

【0006】

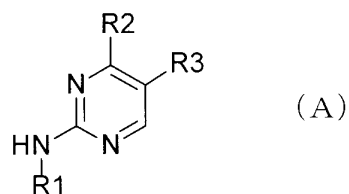
従って、PKC θ を選択的に阻害すると、副作用が少ない状態で免疫抑制活性を発現し、移植医療においては、移植における急性拒絶反応の抑制に有望であり、さらに、カルシニューリン阻害剤との併用時に、相乗的な免疫抑制活性を発現出来る可能性があると考えられる。

【0007】

特許文献1では、式(A)で示される化合物がPKC θ を阻害し、免疫抑制剤として有用であることが報告されている。具体的な化合物としてピリミジン構造を有する化合物が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。

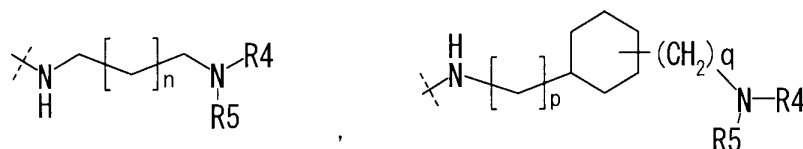
【化1】

40



(式中のR2は

【化 2】



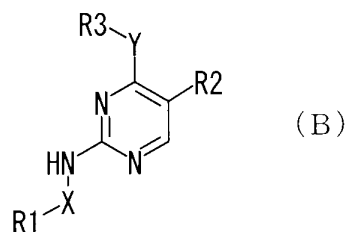
等を表す。その他の記号は当該公報参照。)

【0008】

特許文献2では、式(B)で示される化合物がPKCθを阻害し、免疫抑制剤として有用であることが報告されている。具体的な化合物としてピリミジン構造を有する化合物が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。

10

【化 3】

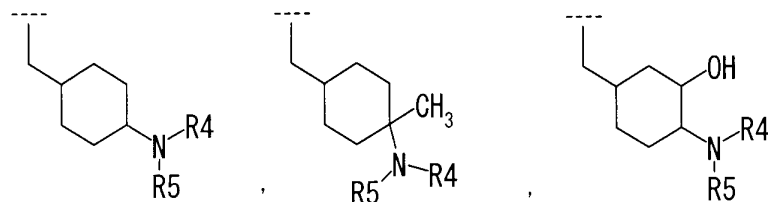


(B)

20

(式中のR3は

【化 4】



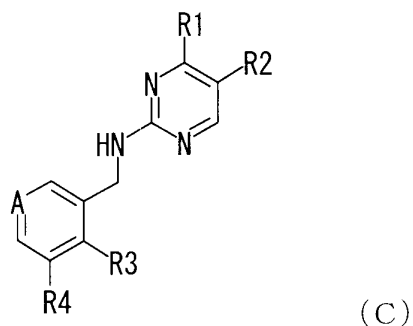
を表す。その他の記号は当該公報参照。)

【0009】

30

特許文献3では、式(C)で示される化合物がPKCθを阻害し、免疫抑制剤として有用であることが報告されている。具体的な化合物としてピリミジン構造を有する化合物が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。

【化 5】

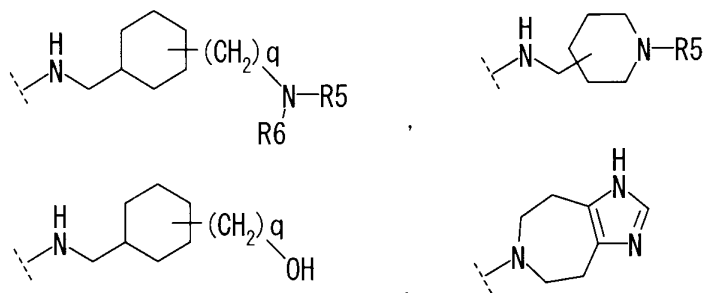


(C)

40

(式中のR1は

【化 6】



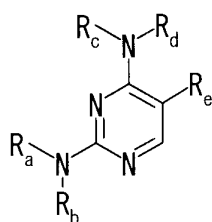
を表す。その他の記号は当該公報参照。）

10

【0010】

特許文献4では、式(D)で示される化合物がサイクリン依存性キナーゼ(CDK)、オーロラBのキナーゼ等に対する阻害活性を有し、過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療および予防に有用であることが報告されている。具体的な化合物としてピリミジン構造を有する化合物が開示されており、臓器移植における免疫抑制に有益であるとの記載があるが、本発明化合物の具体的開示はない。

【化 7】



式 (D)

20

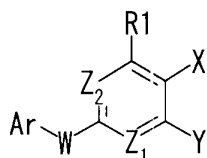
(式中の記号は当該公報参照。)

【0011】

特許文献5では、式(E)で示される化合物がポロ様キナーゼ(PLK)を阻害し、腫瘍、神経変性疾患、免疫系の活性化に関わる疾患の予防および／または治療に有用であることが報告されている。具体的な化合物としてピリミジン構造を有する化合物が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はなく、またPKCθ阻害活性に関する記述や移植における急性拒絶反応の抑制に有用であるとの記載はない。

30

【化 8】



式 (E)

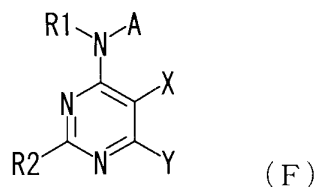
(式中の記号は当該公報参照。)

【0012】

特許文献6では、式(F)で示される化合物がG蛋白質共役型レセプター蛋白質88(GPR88)を阻害し、中枢疾患の予防および／または治療に有用であることが報告されている。具体的な化合物としてピリミジン構造を有する化合物が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はなく、またPKCθ阻害活性に関する記述や移植における急性拒絶反応の抑制に有用であるとの記載はない。

40

【化 9】



(式中のR1は水素等、Aは置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環アルキル、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル等を表す。その他の記号は当該公報参照。)

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】 国際公開第2004/067516号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第2006/014482号パンフレット

【特許文献3】 国際公開第2007/076247号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第2003/032997号パンフレット

【特許文献5】 国際公開第2004/043936号パンフレット

【特許文献6】 国際公開第2004/054617号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の課題は、PKCθ阻害活性を有する医薬、特に移植における急性拒絶反応の抑制用医薬組成物の有効成分として有用な2,4-ジアミノピリミジン化合物の提供である。

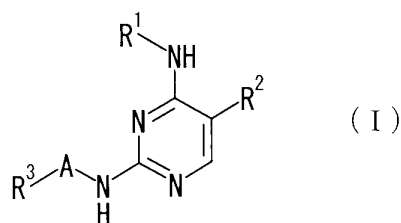
【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らは、PKCθ阻害活性を有する化合物について検討した結果、2,4-ジアミノピリミジンの2位アミノ基上にアラルキル等の構造を有し、さらに4位アミノ基上にアダマンチルアルキル等の構造を有することを特徴とする化合物又はその塩が、優れたPKCθ阻害活性を有することを知見し本発明を完成した。

即ち、本発明は、式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩、並びに、式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

【化10】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹は、

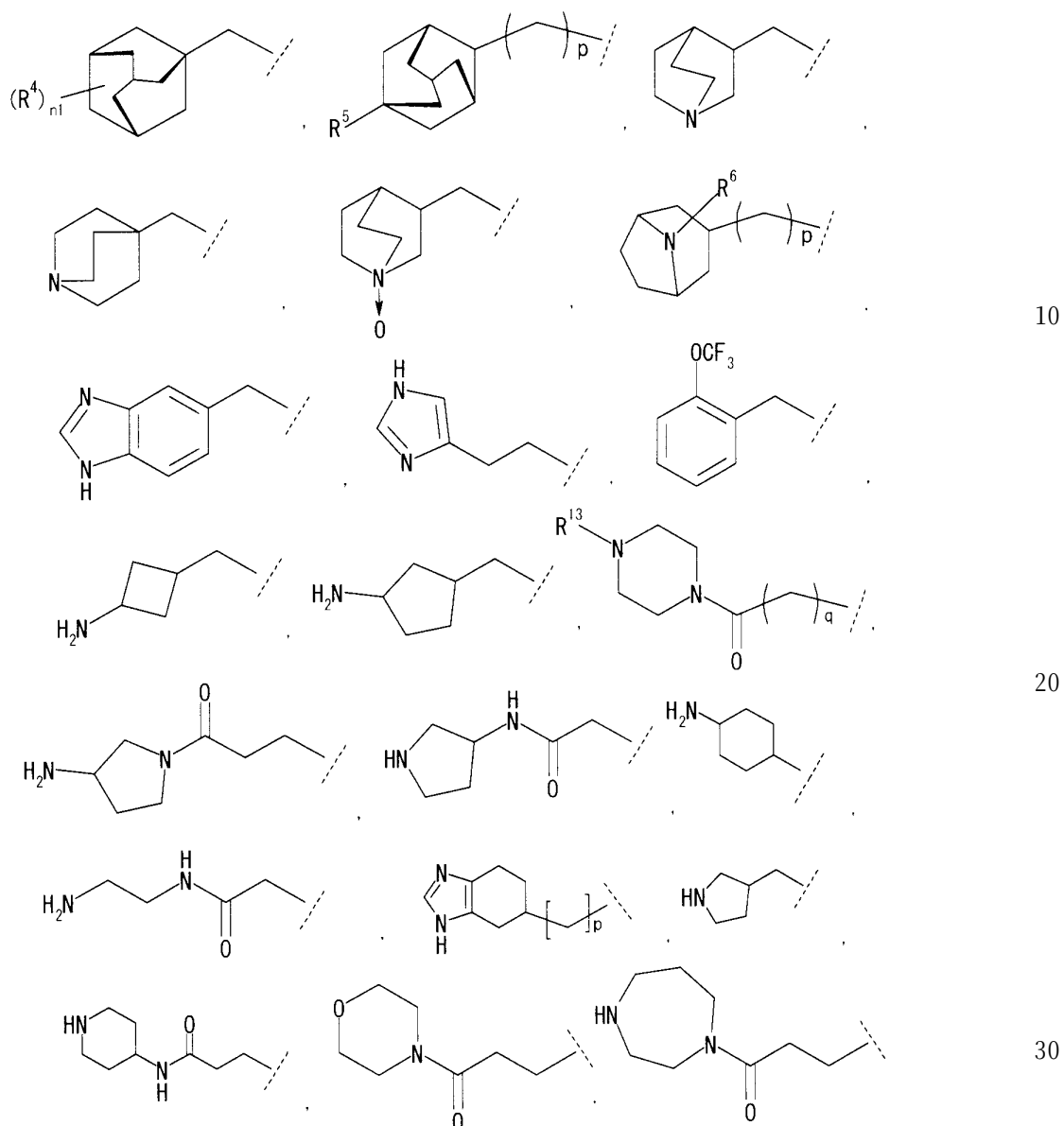
10

20

30

40

【化 1 1】



からなる群から選択されるいずれか1つの基を示し；

R^4 は、-OH、置換されていてもよいアミン又は-CH₂NH₂を示し；

$n1$ は、0又は1を示し；

R^5 は、-OH、(-OH又は-NH₂で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)又は-CNを示し；

R^6 は、-H又はアリールで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを示し；

p は、0又は1を示し；

q は、1、2、3又は4を示し；

R^{13} は、-H又はC₁₋₆アルキルを示し；

R^2 は、-CN、-CF₃、-NO₂又はハロゲンを示し；

A は、単結合又はC₁₋₆アルキレンを示し；

R^3 は、

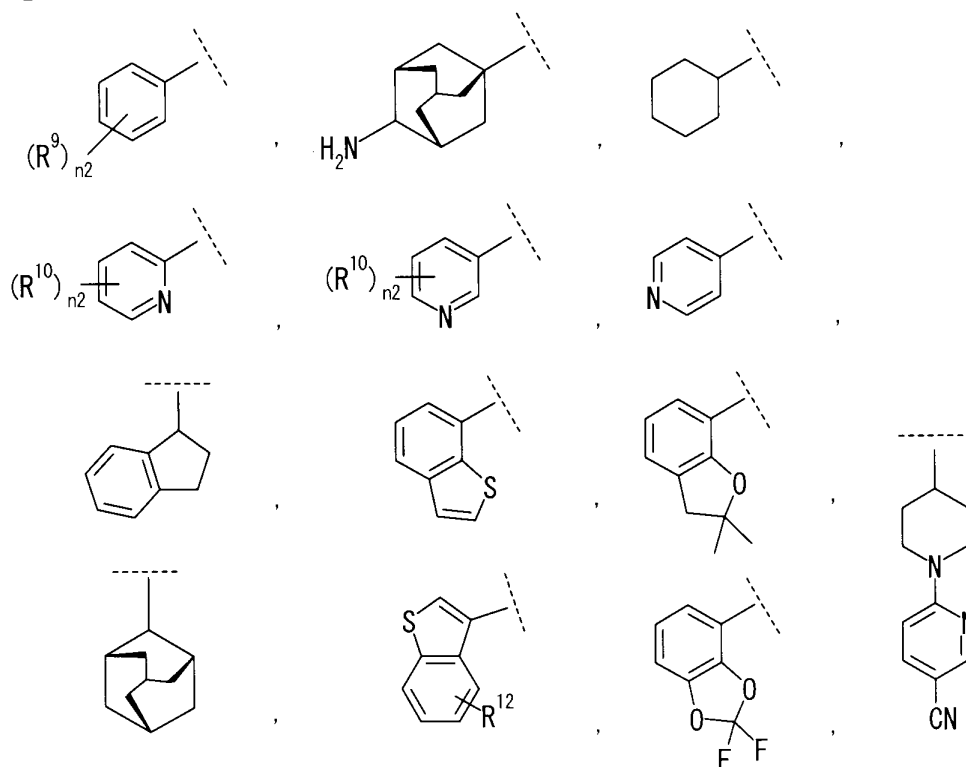
10

20

30

40

【化 1 2】



10

20

からなる群から選択されるいずれか1つの基を示し；

R^9 は、同一又は互いに異なって、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、シクロアルキル、 $-Q-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は置換されていてもよいアリールを示し；

Q は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-NHSO_2-$ を示し；

n_2 は、0、1、2又は3を示し；

R^{10} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-O-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S-(シクロアルキル)$ 又は $-OCF_3$ を示し；

R^{12} は、 $-H$ 又はハロゲンを示す。) 30

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

【0016】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する移植における急性拒絶反応の抑制用医薬組成物、即ち、式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する移植における急性拒絶反応抑制剤に関する。

さらに、本発明は、移植における急性拒絶反応抑制剤の製造のための式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用、並びに、式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなる移植における急性拒絶反応の抑制方法に関する。 40

【発明の効果】

【0017】

式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩は、PKC θ 阻害作用を有し、移植における急性拒絶反応の抑制剤として使用できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

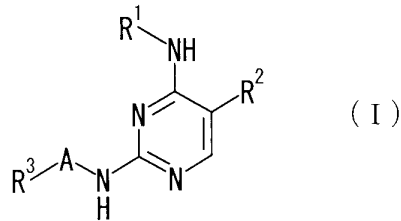
本発明により、以下が提供される。

[1]

式(I)の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

50

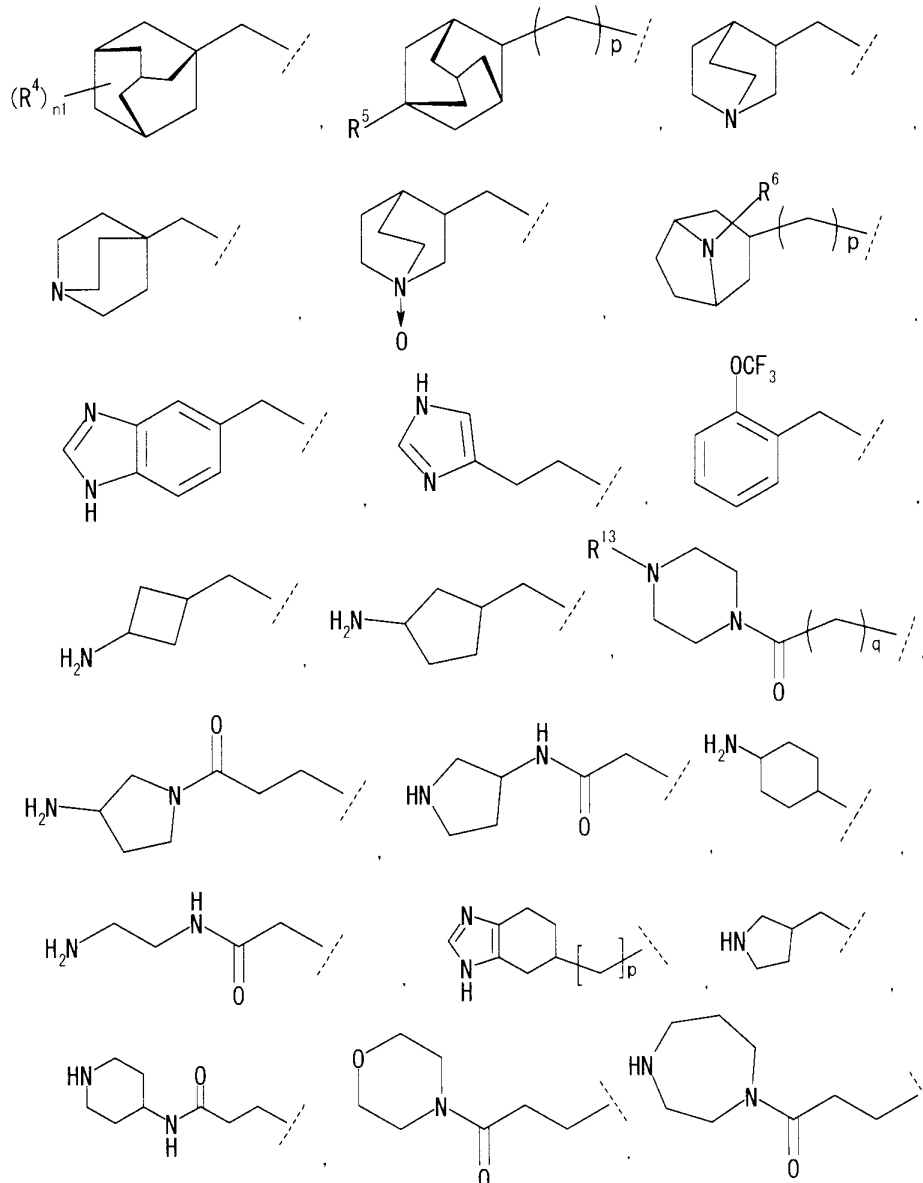
【化 1 3】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 は、

【化 1 4】



からなる群から選択されるいずれか1つの基を示し；

R^4 は、-OH、置換されていてもよいアミン又は- CH_2NH_2 を示し；

$n1$ は、0又は1を示し；

R^5 は、-OH、(-OH又は- NH_2 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は-CNを示し；

R^6 は、-H又はアリールで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し；

p は、0又は1を示し；

q は、1、2、3又は4を示し；

R^{13} は、-H又は C_{1-6} アルキルを示し；

10

20

30

40

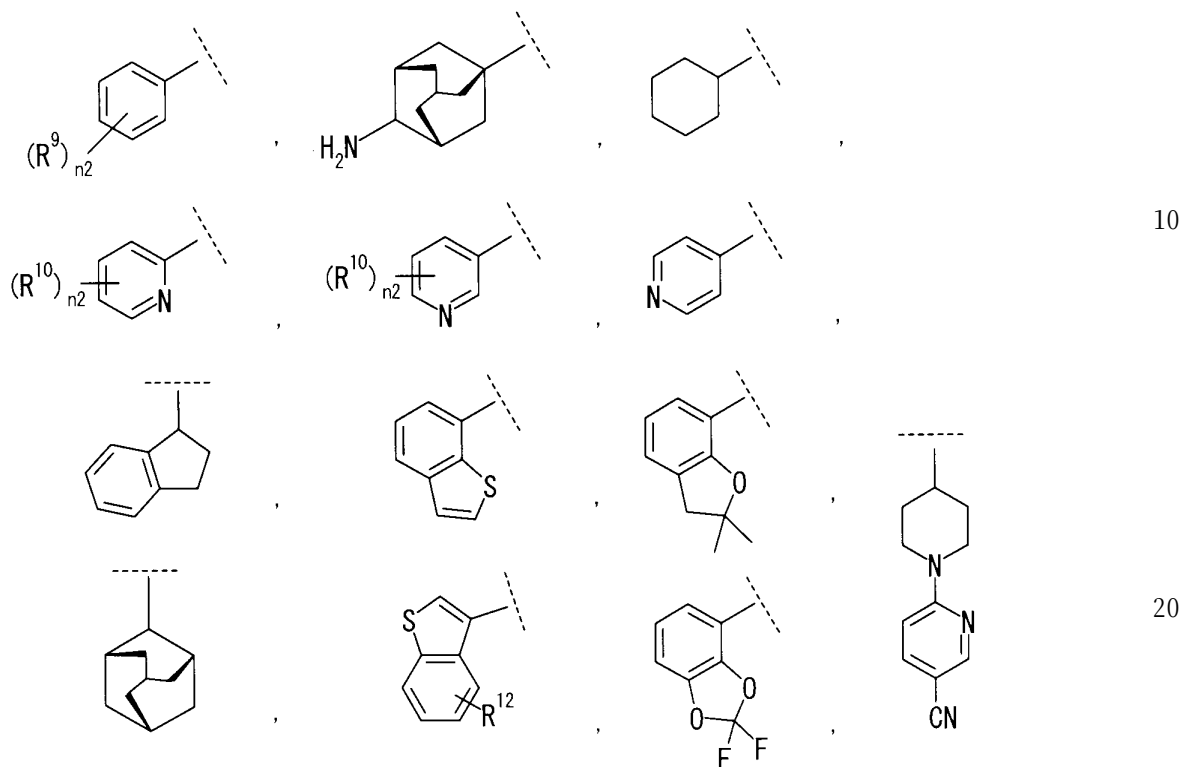
50

R^2 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 又はハロゲンを示し；

Aは、単結合又は C_{1-6} アルキレンを示し；

R^3 は、

【化 1 5】



からなる群から選択されるいずれか1つの基を示し；

R^9 は、同一又は互いに異なって、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、シクロアルキル、 $-\text{Q}-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル) 又は置換されていてもよいアリールを示し；

Qは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{NHSO}_2-$ を示し；

$n2$ は、0、1、2又は3を示し；

R^{10} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{S}-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{SO}-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{SO}_2-$ (C_{1-6} アルキル)、 $-\text{S}-$ (シクロアルキル) 又は $-\text{OCF}_3$ を示し；

R^{12} は、 $-\text{H}$ 又はハロゲンを示す。))

[2]

R^4 が $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ であり；

R^7 、 R^8 が、互いに同一または異なって、

(a) $-\text{H}$ ；

(b) C_{1-6} アルキル。ここで該 C_{1-6} アルキルは、以下の1)～12)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

1) $-\text{OH}$

2) 保護された $-\text{OH}$

3) ハロゲン

4) $-\text{COOH}$

5) $-\text{CONH}_2$

6) オキソ

7) アリール

8) ヘテロアリール

9) $-\text{OH}$ 、保護された $-\text{OH}$ 、($-\text{OH}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、($-\text{OH}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)- $\text{O}-$ 、及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいシクロアルキ

10

20

30

40

50

ル

10) -OH又は(-OH、-OCH₃、-CN又はハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル

11) (-OH又は-NH₂で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル)-CO-、及び、

12) (ヘテロシクロアルキル)-NH-CO-；

(c) シクロアルキル。ここで該シクロアルキルは、以下の1)～6)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

1) -OH

2) -NHR¹¹

3) ハロゲン

4) オキソ

5) -OHで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、及び、

6) (ハロゲン、-OH、-CH₂OH又は-COCH₃)で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；

(d) ヘテロシクロアルキル。ここで、該ヘテロシクロアルキルは以下の1)～11)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されてもよい。

1) (-OH、-OCH₃、-CN、ハロゲン又は-CONH₂)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル

2) シクロアルキル

3) アリール

4) ヘテロシクロアルキル

5) ヘテロシクロアルキル-CO-

6) -COCH₃

7) -CONH₂

8) -COCH₂OH

9) -COOCH₂CH₃

10) -SO₂CH₃

11) オキソ、及び

12) ハロゲン；

(e) アリール；

(f) ニコチノイル；

(g) -SO₂CH₃；

又は

(h) R⁷とR⁸がそれらが結合する窒素原子と一体となって、(-OH、-NH₂、-COOH、-COCH₃、-CONH₂および-CH₂OH)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい含窒素ヘテロシクロアルキルであり；

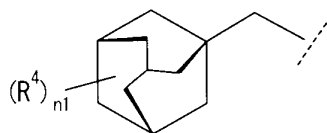
R¹¹が、-H、(ハロゲン又は-OH)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいシクロアルキル、-COCH₃で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル又は-COCH₃であり；

R¹⁴、R¹⁵が、互いに同一又は異なって、-H、C₁₋₆アルキル又はヘテロシクロアルキルである、[1]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[3]

R¹が

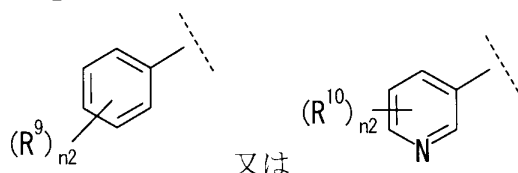
【化16】



であり、

R³が、

【化 17】



である、[2]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[4]

R^4 が $-NR^7R^8$ であり、

R^7 、 R^8 が、互いに同一または異なって、

(b) C_{1-6} アルキル。ここで該 C_{1-6} アルキルは、以下の1)~12)からなる群から選択される 1つ以上の基で置換されていてもよい。

1) -OH

2) メチル基で保護された-OH又は互いに近接する二つのOH基を有する場合はジメチルメチレン基又はベンジリデン基で保護された-OH

3) -F

4) -COOH

5) -CONH₂

6) オキソ

7) フェニル

8) ピリジル

9) -OH及び(-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)からなる群から選択される 1つ以上の基で置換されていてもよいシクロヘキシル

10) -OH又は(-OH、-OCH₃、-CN又は-Fで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)で置換されていてもよい(ピペリジニル又はピロリジニル)

11) (ピペラジニル)-CO-又は(-OH又は-NH₂で置換されていてもよいピペリジニル)-CO-、及び、

12) (ピペリジニル)-NH-CO- ;

又は

(c) シクロアルキル。ここで該シクロアルキルは、以下の1)~6)からなる群から選択される 1つ以上の基で置換されていてもよい。

1) -OH

2) -NHR¹¹

3) -F

4) オキソ

5) -OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、及び、

6) (ハロゲン、-OH、-CH₂OH又は-COCH₃)で置換されていてもよい(アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル)であり；

R^{11} が、-Hであり；

$n1$ が1であり；

R^2 が、-CN、-CF₃、-NO₂又は-Fであり；

Aが、 C_{1-6} アルキレンであり；

R^9 が、

(i) -F、-Cl又は-Br

(j) -OH又はハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(k) -OH、

(l) -CN、

(m) シクロプロピル、

(n) -Q-(ハロゲン、-OH、-OCH₃、-CN又は-CONH₂で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)

又は

10

20

30

40

50

(o)-CH₂NH₂で置換されていてもよいフェニルであり；

n₂が1である、[3]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[5]

R⁷、R⁸が、互いに同一または異なって、

(b)C₁₋₆アルキル。ここで該C₁₋₆アルキルは、以下の基で置換されていてもよい。

9)-OH、-CH₃、-CH₂OHからなる群から選択される1つ以上の基で置換されたシクロヘキシル、及び、

10)-OH又は(-OH、-OCH₃、-CN又は-Fで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)で置換されていてもよいピペリジニル；

又は

(c)シクロアルキル。ここで該シクロアルキルは、以下の1)、2)、5)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

1)-OH

2)-NHR¹¹、及び、

5)-OHで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり；

R¹¹が、-Hであり；

R²が、-CNであり；

Aが、メチレンであり；

R⁹が、

(i)-F、-Cl又は-Br

(j)-OH又は-Fで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル

(k)-OH、

(l)-CN、

(m)シクロプロピル、

(n)-Q-(ハロゲン、-OH、-OCH₃、-CN又は-CONH₂で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)

又は

(o)-CH₂NH₂で置換されていてもよいフェニルであり；

R¹⁰が、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-SOCH₃、-SO₂CH₃、-S-(シクロペンタン)又は-OCF₃である、[4]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[6]

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

[7]

[1]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、PKC θ 阻害剤。

[8]

[1]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、移植における急性拒絶反応の抑制用医薬組成物。

[9]

移植における急性拒絶反応抑制剤の製造のための[1]に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[10]

[1]に記載の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなる移植における急性拒絶反応の抑制方法。

【 0 0 1 9 】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中において、「C₁₋₆アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等である。

【 0 0 2 0 】

10

20

30

40

50

本明細書中において、「 C_{1-6} アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の C_{1-6} のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキレンであり、さらに別の態様としては、 C_{1-2} アルキレンであり、またさらに別の態様としては、メチレン、エチレンである。

【0021】

本明細書中において、「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを意味する。

【0022】

本明細書中において、「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等である。別の態様としては、 C_{3-8} シクロアルキルであり、さらに別の態様としては、 C_{3-6} シクロアルキルであり、またさらに別の態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

【0023】

本明細書中において、「アリール」とは、 C_{6-14} の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、例えばフェニル、ナフチルであり、別の態様としてはフェニルである。

【0024】

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

【0025】

「ヘテロ環」として以下の態様が挙げられる。

(1) 単環式飽和ヘテロ環

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

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および／または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル等；

(c) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えば、テトラヒドロ-2H-チオピラニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサチオラニル等；

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

【0026】

(2) 単環式不飽和ヘテロ環基

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

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

(c) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えば、チエニル、チエピニル、ジヒドロジチオ

10

20

30

40

50

ピラニル、ジヒドロジチオニル等；

(d) 1～2個の硫黄原子および1～2個の酸素原子を含むもの、具体的には、ジヒドロオキサチオピラニル等；

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

【0027】

(3) 縮合多環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニル等；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、トリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル等；

(c) 1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクト-7-イル等；

【0028】

(4) 縮合多環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、アクリジニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、フタラジニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル等；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル等；

(c) 1～3個の硫黄原子を含むもの、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチオピラニル、ジベンゾ[b, d]チエニル等；

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

(e) 1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、ジベンゾ[b, d]フラニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル等；
など。

【0029】

本明細書中において、「ヘテロシクロアルキル」とは、上記の「ヘテロ環」のうち、(1)に記載の単環式飽和ヘテロ環基及び(3)に記載の縮合多環式飽和ヘテロ環基であり、環原子である硫黄又は窒素が酸化され、オキシドやジオキシドを形成してもよい。別の態様としては、環原子である硫黄又は窒素が酸化され、オキシドやジオキシドを形成してもよい(1)に記載の単環式飽和ヘテロ環であり、さらに別の態様としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、テトラヒドロチオピラニルジオキシド、テトラヒドロ-2H-ピラニルである。

【0030】

本明細書中において、「含窒素ヘテロシクロアルキル」とは、上記「ヘテロ環」のうち、(1)(a)、(b)に記載の少なくとも1個の窒素原子を含んでいる単環式飽和ヘテロ環及び(3)(a)、(b)に記載の少なくとも1個の窒素原子を含んでいる縮合多環式飽和ヘテロ環基である。別の態様としては、(1)(a)、(b)に記載の少なくとも1個の窒素原子を含んでいる単環式飽和ヘテロ環であり、さらに別の態様としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。

【0031】

本明細書中において、「ヘテロアリール」とは、上記「ヘテロ環」の(2)単環式不飽和ヘテロ環基及び(4)縮合多環式不飽和ヘテロ環基のうち、芳香族性を有するヘテロ環基である。別の態様としては、(2)単環式不飽和ヘテロ環基のうち芳香族性を有するヘテロ環基(単環式ヘテロアリール)であり、さらに別の態様としては、ピリジルである。

【0032】

本明細書中において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個有していることを意味し、別の態様としては、無置換、若しくは置換基を1～3個有していることを意味する。また「置換された」とは、置換基を1～5個有していることを意味し、別の態様としては、置換基を1～3個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

10

【0033】

「保護された-OH」とは、当該OH基が、水酸基の保護のために一般的に用いられる保護基で保護されていることを意味する。別の態様としては、アシル基、エーテル基、シリルエーテル基又はアセタール基で保護されていることを意味し、さらに別の態様としては、メチル基、又は互いに近接する二つのOH基を有する場合はジメチルメチレン基又はベンジリデン基で保護されていることを意味する。

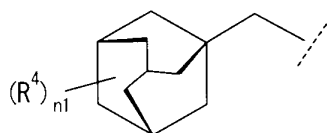
【0034】

本発明化合物(I)のある態様を以下に示す。

(1) R^1 が

20

【化18】



である化合物。

(2) R^4 が、-OH、 $-NR^7R^8$ 又は $-CH_2NH_2$ であり、別の態様としては、 $-NR^7R^8$ である(1)に記載の化合物。

(3) R^7 、 R^8 が、互いに同一または異なって、

30

(a)-H；

(b) C_{1-6} アルキル。ここで該 C_{1-6} アルキルは、以下の1)～12)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

1)-OH

2)保護された-OH、別の態様としては、メチル基で保護された-OH又は互いに近接する二つのOH基を有する場合はジメチルメチレン基又はベンジリデン基で保護された-OH

3)ハロゲン、別の態様としては、-F

4)-COOH

5)-CONH₂

6)オキソ

40

7)アリール、別の態様としては、フェニル

8)ヘテロアリール、別の態様としては、ピリジル

9)-OH、保護された-OH、(-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、ハロゲン、-CN、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、(-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)-O-及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、別の態様としては、-OH及び(-OHで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいシクロヘキシル、さらに別の態様としては、-OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ からなる群から選択される1つ以上の基で置換されたシクロヘキシル

10)-OH又は(-OH、 $-OCH_3$ 、-CN又はハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)で置

50

換されていてもよいヘテロシクロアルキル、別の態様としては、-OH又は(-OH、-OCH₃、-CN又はFで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)で置換されていてもよい(ピペリジニル又はピロリジニル)

11)(-OH又は-NH₂で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル)-CO-、別の態様としては、(ピペラジニル)-CO-又は(-OH又は-NH₂で置換されていてもよいピペリジニル)-CO-、及び、

12)(ヘテロシクロアルキル)-NH-CO-、別の態様としては、(ピペリジン)-NH-CO-；

(c)シクロアルキル、別の態様としてはシクロブチル又はシクロヘキシル。ここで、該シクロアルキルは、以下の1)~6)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

1)-OH

2)-NHR¹¹

3)ハロゲン、別の態様としては、-F

4)オキソ

5)-OHで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、別の態様としては、-CH₃又は-CH₂OH、及び、

6)(ハロゲン、-OH、-CH₂OH又は-COCH₃)で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、別の態様としては、(-F、-OH、-CH₂OH又は-COCH₃)で置換されていてもよい(アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル)；

(d)ヘテロシクロアルキル、別の態様としては、アゼチジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はテトラヒドロ-2H-チオピラニル。ここで、該ヘテロシクロアルキルは以下の1)~11)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

1)(-OH、-OCH₃、-CN、ハロゲン又は-CONH₂)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、別の態様としては、(-OH、-OCH₃、-CN、-F又は-CONH₂)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル

2)シクロアルキル、別の態様としてはシクロプロピル

3)アリール、別の態様としてはフェニル

4)ヘテロシクロアルキル、別の態様としてはテトラヒドロ-2H-ピラニル

5)ヘテロシクロアルキル-CO-、別の態様としては、モルホリニル-CO-

6)-COCH₃

7)-CONH₂

8)-COCH₂OH

9)-COOCH₂CH₃

10)-SO₂CH₃

11)オキソ、及び、

12)ハロゲン；

(e)アリール、別の態様としてはフェニル；

(f)ニコチノイル；

(g)-SO₂CH₃；

又は

(h)R⁷とR⁸がそれらが結合する窒素原子と一体となって、(-OH、-NH₂、-COOH、-COCH₃、-CONH₂および-CH₂OH)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい含窒素ヘテロシクロアルキル、別の態様としては(-OH、-NH₂、-COOH、-COCH₃、-CONH₂および-CH₂OH)からなる群から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい(アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はピペラジニル)

である(2)に記載の化合物。

(4)R¹¹が、-H、(ハロゲン又は-OH)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいシクロアルキル、-COCH₃で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル又は-COCH₃であり、別の態様としては、-H、(-F又は-OH)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、-Fで置換されていてもよいシクロアルキル、-COCH₃で置換されていても

10

20

30

40

50

よいヘテロシクロアルキル又は $-\text{COCH}_3$ であり、さらに別の態様としては、 $(-\text{F}$ 又は $-\text{OH})$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{F}$ で置換されていてもよいシクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、 $-\text{COCH}_3$ で置換されたピペリジニル又は $-\text{COCH}_3$ である(3)に記載の化合物。

(5) R^{14} 、 R^{15} が、互いに同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} アルキル又はヘテロシクロアルキルであり、別の態様としては、 $-\text{H}$ 、メチル、又はテトラヒドロ-2H-ピラニルである(3)に記載の化合物。

(6) n_1 が、1である(1)に記載の化合物。

(7) R^5 が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 又は $-\text{CN}$ である化合物。

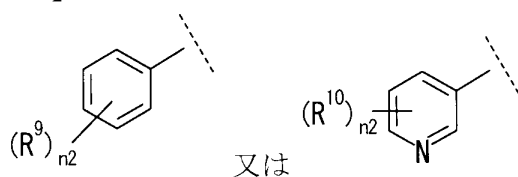
(8) R^6 が、 $-\text{H}$ 又はアリールで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、別の態様としては、 $-\text{H}$ 又はフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである化合物。

(9) R^2 が、 $-\text{CN}$ である化合物。

(10) A が、 C_{1-6} アルキレンであり、別の態様としては、メチレン又はエチレンであり、さらに別の態様としては、メチレンである化合物。

(11) R^3 が、

【化19】



である化合物。

(12) R^9 が、同一又は互いに異なって、

(i) ハロゲン、別の態様としては、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 又は $-\text{Br}$ ；

(j) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、別の態様としては、 $-\text{OH}$ 又はハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、さらに別の態様としては、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{F}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

(k) $-\text{OH}$ ；

(l) $-\text{CN}$ ；

(m) シクロアルキル、別の態様としてはシクロプロピル；

(n) $-\text{Q}-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、別の態様としては、 $-\text{Q}-$ (ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{CONH}_2$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)；

又は

(o) 置換されていてもよいアリール、別の態様としては $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ で置換されていてもよいアリール、さらに別の態様としては、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ で置換されていてもよいフェニル

である化合物であり、さらに別の態様としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 又は $-\text{SCH}_3$ ある(11)に記載の化合物。

(13) n_2 が、1である(11)に記載の化合物。

(14) R^{10} が、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-$ (シクロペンタン)又は $-\text{OCF}_3$ であり、別の態様としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{SCH}_3$ である(11)に記載の化合物。

(15) R^{12} が、 $-\text{H}$ 又は $-\text{Cl}$ である化合物。

(16) 上記(1)～(15)に記載の基のうち二以上の組み合わせである化合物。

【0035】

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

また、式(I)の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(I)の化合物の光学異性体の分離されたもの

10

20

30

40

50

、あるいはそれらの混合物も包含する。

【0036】

さらに、本発明は、式（I）で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、本発明化合物に変換される化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

【0037】

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

【0038】

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

【0039】

（製造法）

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

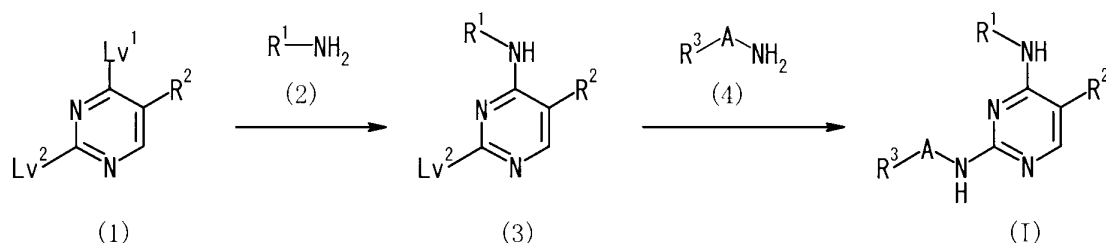
また、式（I）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（I）の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

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

【0040】

製法1

【化 20】



(式中、Lv¹、Lv²は脱離基を示す。以下同様。)

本製法は、化合物(1)とアミン化合物(2)の求核置換反応により化合物(3)を製造し、さらに得られた化合物(3)とアミン化合物(4)の求核置換反応により、本発明化合物(I)を製造する方法である。ここで、脱離基の例には、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、p-トルエンスルホニルオキシ基等が含まれる。

この反応では、化合物(1)と化合物(2)、もしくは化合物(3)と化合物(4)を等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～80℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。なお、先に化合物(1)と(4)を反応させた後、化合物(2)を反応させても良い。

〔文献〕

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

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

【0041】

製法2：その他の製法

さらに、式(I)で示されるいくつかの化合物は、以上のように得られた本発明化合物から公知のアミド化、アルキル化、還元的アミノ化、カルボニル基の水酸基への還元等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。例えば、以下の反応、後述の実施例に記載の方法、当業者にとって自明な方法、あるいはそれらの変法を適用することによって製造することができる。

【0042】

2-1：アミド化

カルボン酸化合物とアミン化合物をアミド化することにより、アミド化合物を得ることができる。

この反応では、カルボン酸化合物とアミン化合物とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリ

ル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤（例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、カルボン酸を反応性誘導体へ変換した後にアミン化合物と反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体とアミン化合物との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、 -20°C ～ 60°C で行うことができる。

〔文献〕

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

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

【0043】

2-2：アルキル化

アミン化合物を脱離基を有する化合物と反応させてアルキル化することにより、アルキルアミン化合物を得ることができる。

アルキル化は製法1と同様の方法で行うことができる。

【0044】

2-3：還元的アミノ化

カルボニル化合物と一級又は二級アミン化合物より調製されるイミン化合物を還元することにより、アミン化合物をアルキル化することができる。

この反応では、カルボニル化合物と一級又は二級アミン化合物とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、 -45°C ～加熱還流下、好ましくは 0°C ～室温において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。モレキュラーシーブス等の脱水剤、又は酢酸、塩酸、チタニウム(IV)イソプロポキシド錯体等の酸存在下で反応を行うことが好ましい場合がある。反応によっては、カルボニル化合物と一級又は二級アミン化合物との縮合によりイミンが生成し、安定な中間体として単離できる場合がある。そのような場合には、イミン中間体を単離した後、還元反応により目的物を得ることができる。また、前記還元剤での処理の代わりに、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、酢酸、塩酸等の酸の存在下又は非存在下で、還元触媒（例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等）を用いて反応を行うこともできる。この場合、反応を常圧から50気圧の水素雰囲気下で、冷却下から加熱下で行うことが好ましい。

〔文献〕

A. R. Katritzky及びR. J. K. Taylor著、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」、第2巻、Elsevier Pergamon、2005年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

【0045】

2-4：カルボニル基の水酸基への還元

カルボニル化合物を還元することによりアルコール化合物を得ることができる。

この反応では、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、カルボニル化合物を等量若しくは過剰量の還元剤で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム若しくはジイソブチルアルミニウムヒドリド等のヒドリド還元剤、ナトリウム、亜鉛、鉄等の金属還元剤、その他、下記文献中の還元剤が好適に用いられる。

10

〔文献〕

M. Hudlicky著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」
、ACS、1996年

R. C. Larock著、「Comprehensive Organic Transformations」、第2版、VCH Publishers
、Inc.、1999年

T. J. Donohoe著、「Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry
Primers 6)」、Oxford Science Publications、2000年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

【0046】

(原料化合物の製法)

20

本発明化合物の製造に使用する原料、つまりアミン化合物(2)、アミン化合物(4)は、例えば、後述の製造例に記載の方法、「製法2：その他の製法」に記載した公知の方法または当業者にとって自明な方法、あるいはそれらの変法等を適用することによって、入手可能な公知化合物から製造することができる。

【0047】

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

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

30

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

【0048】

式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

【0049】

試験方法1：ヒトPKC θ 酵素阻害活性測定

HTRF[®] KinEASE[™] S1キット(CIS bio)を使用して試験を実施した。384穴プレート(CORNING)へ薬液4 μ L、STK Substrate 1-biotin (final 250nM) およびFull-length human PKC θ (Carna Biosciences、final 31ng/mL) 混合液3 μ Lを入れて室温で30分静置後、ATP液 (final 30 μ M) 3 μ Lを分注し、酵素反応を室温で1時間行った。その後、Sa-XL665 (final 31.25nM) および抗体STK-Antibody-Cryptate (final 800倍希釈) を含む反応停止液10 μ Lを分注し、室温で1時間放置した。Discovery (PACKARD) にて620nm (Cryptate) および665nm (XL665) の蛍光強度を測定し、Vehicleを0%、Blankを100%抑制として、抑制率およびIC₅₀値を算出した。

40

試験結果を、表1に示す。Exは後記実施例化合物番号を示す。

【表 1】

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
11	1.0	169	0.36	302	14
28	1.3	170	110	303	0.065
41	14	178	7.6	318	0.86
43	0.44	183	29	319	4.0
48	54	187	3.8	321	0.25
57	15	189	1.7	340	1.4
60	1.1	194	6.5	341	1.7
70	1.9	195	3.3	342	0.48
74	0.65	196	3.9	344	0.48
76	2.3	200	0.28	348	0.41
107	5.4	204	11	357	1.2
115	3.5	205	0.83	363	0.58
125	89	208	1.6	371	0.70
126	100	211	0.96	372	1.22
139	13	219	0.4	383	1.6
140	2.5	240	0.064	387	77
145	1.6	246	0.31	388	3.3
150	5.3	264	1.9	390	2.1
156	67	284	0.28	401	0.65
165	2.3	292	10		

【0050】

試験方法 2：ヒト IL-2 産生抑制活性測定

i) プラスミドの調製

データベース記載の DNA 塩基配列に対応する Human IL-2 promoter 領域の DNA 断片 (445bp) をクローニングし、レポーター遺伝子アッセイ用 Vector である pGL3 basic に挿入し、pGL3-IL2-pro-43 を取得した。

ii) Jurkat 細胞の維持・継代

ヒト T 細胞系培養細胞である Jurkat, Clone E6-1 (ATCC No. TIB-152) を 10% FBS RPMI 1640 (シグマ) を培地として、37°C、5% CO₂、飽和湿度条件下にて培養し、confluent の約 90% 状態になった時点で、継代を行った。

iii) トランスフェクションおよび播種

血球計数板を用いて細胞数を計測後、細胞濃度が 2.5×10^7 cells/mL になるように、10% FBS RPMI 1640 (シグマ) を用いて細胞懸濁液を調製し、pGL3-IL2-pro-43 10 µg を混合した。次いで、調製した各 plasmid 混合液に 2.5×10^7 cells/mL に調製した Jurkat 細胞を 400 µL 加えて混ぜ、Gene Pulsor^R Cuvette (BIO-RAD) に全量添加した。Gene Pulsor^R II (BIO-RAD) により 300V, 975 µF にて plasmid を導入し、plasmid 導入済み Jurkat 細胞全量を、10% FBS RPMI 1640 2.5 mL に軽く懸濁した後、96 well plate (Corning Coster) に 50 µL/well にて播種し、37°C、5% CO₂、飽和湿度条件下で、約 10 時間培養した。

iv) ヒト IL-2 産生抑制活性の測定

薬物溶液を 25 µL/well ずつ添加し、さらに抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体 (Pharmingen) (ともに終濃度 1 µg/mL の 1000 倍液) を 10% FBS RPMI 1640 で 250 倍希釈した混合液を 25 µL/well ずつ添加した。これを、37°C、5% CO₂、飽和湿度条件下で、約 14 時間培養した。アッセイは duplicate にて実施した。

Bright-GloTM Luciferase Assay System (Promega) 付属の基質溶液を 100 µL/well ずつ加え、穏やかに混和した。マルチラベルカウンター (ARVO SX、WALLAC) を反応温度：25 °C、Shaking Duration：1sec、Measurement time：1sec に設定し、各 96 wells plate の測

定wellを設定して、Firefly luciferase活性を測定した。

【0051】

試験方法3：チトクロームP450(CYP3A4)酵素阻害活性測定

i)阻害試験I(残存率Iの算出)

96穴プレートを用いて、基質2 μ M(ミダゾラム)、試験化合物5 μ M及びヒト肝ミクロソーム(0.1mg protein/mL)を0.1mM EDTA、1mM NADPHを含む100mMリン酸緩衝液(pH7.4)、総量150 μ L中で37℃で20分間インキュベーションした。その後アセトニトリル80%含有水溶液130 μ Lを加えて反応を停止した。その後サンプルをLC/MS/MSで分析し、下記の数式1を用いて残存率Iを算出した。

(数式1)

10

残存率 I (%) = $A_{i,I} / A_{o,I} \times 100$

$A_{i,I}$ =阻害試験Iで試験化合物存在下における反応後の代謝物の生成量

$A_{o,I}$ =阻害試験Iで試験化合物非存在下における反応後の代謝物の生成量

ii)阻害試験II(残存率IIの算出)

96穴プレートを用いて、試験化合物5 μ M及びヒト肝ミクロソーム(0.1mg protein/mL)を0.1mM EDTA、1mM NADPHを含む100mMリン酸緩衝液(pH7.4)総量145 μ L中で、37℃で30分間インキュベーションした。その後、基質であるミダゾラム2 μ Mを添加して総量を150 μ Lにし、37℃で20分間インキュベーションした。インキュベーション後、アセトニトリル80%含有水溶液130 μ Lを加えて反応を停止し、サンプルをLC/MS/MSで分析し、下記の式2を用いて残存率IIを算出した。

20

(数式2)

残存率 II (%) = $A_{i,II} / A_{o,II} / (A_{i,I} / A_{o,I}) \times 100$

$A_{i,II}$ =阻害試験IIで試験化合物存在下における反応後の代謝物の生成量

$A_{o,II}$ =阻害試験IIで試験化合物非存在下における反応後の代謝物の生成量

試験結果を、表2に示す。Exは後記実施例化合物番号を示す。

【表 2】

Ex	I (%)	II (%)	Ex	I (%)	II (%)
41	80	102	251	75	85
43	76	99	252	85	80
62	87	81	258	88	90
68	82	90	263	91	87
95	84	81	266	83	99
107	77	84	281	89	83
115	75	90	282	81	91
119	77	80	290	85	88
169	83	89	303	75	88
195	88	82	314	85	84
196	86	87	315	85	86
200	95	85	316	85	84
209	79	92	321	90	92
210	77	94	329	92	95
212	81	85	339	78	94
216	92	90	340	91	83
219	76	94	343	78	91
220	82	85	344	89	84
228	79	91	345	94	81
229	80	95	352	94	81
232	88	94	370	81	85
238	75	81	372	78	84
248	88	82	401	84	89
249	82	83			

【0052】

以上の各試験の結果、式（I）の化合物はPKC θ 阻害作用を有し、またCYP阻害が低減されていることから、移植における急性拒絶反応の抑制剤等に有用であることは明らかである。

【0053】

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

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

【0054】

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

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロツ

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

【0055】

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

10

【0056】

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

20

【0057】

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

30

【0058】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001~100 mg/kg程度であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、吸入の場合は、体重当たり約0.0001~1 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

【0059】

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

40

【実施例】

【0060】

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

50

【0061】

また、実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。
 PEx：製造例番号、Ex：実施例番号、Str：構造式（構造式中に、例えばHClの記載がある場合は、その化合物が塩酸塩であることを意味し、2HClの記載がある場合は、その化合物が2塩酸塩であることを意味する。）、rel：相対配置（PEx又はExの番号の下にrelの記載がある場合は、Strの欄に記載した構造式におけるアダマンタン骨格部分の立体表記が相対配置を表していることを意味する。）、Syn：製造法（数字のみの場合は同様に製造した実施例番号を、数字の前にPがある場合は同様に製造した製造例番号をそれぞれ示す。）、Dat：物理化学的データ、NMR1：DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、NMR2：CDCl₃中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、NMR3：D₂O中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、FAB+：FAB-MS（陽イオン）、ESI+：ESI-MS（陽イオン）、ESI-：ESI-MS（陰イオン）、TEA：トリエチルアミン、TFA：トリフルオロ酢酸、THF：テトラヒドロフラン、DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、DME：ジメトキシエタン、DMI：1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、MeOH：メタノール、EtOH：エタノール、EtOAc：酢酸エチル、MeCN：アセトニトリル、HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、WSC：3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、DEAD：ジエチルアゾジカルボキシレート、DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン、MCPBA：m-クロロ過安息香酸、LAH：水素化アルミニウムリチウム、Pd/C：パラジウム炭素、TLC1：TLC分析（条件：展開溶媒；MeOH/クロロホルム=1/9、シリカゲルプレート（シリカゲル60 F254, Merck））、TLC2：TLC分析（条件：展開溶媒；ヘキサン/EtOAc=1/1、アミノシリカゲルプレート（TLCプレート(NH), FUJI SILYSIA））、TLC3：TLC分析（条件：展開溶媒；EtOAc、アミノシリカゲルプレート（TLCプレート(NH), FUJI SILYSIA））、HPLC：HPLC分析、rt：保持時間。

【0062】

また、物理化学的データ中にHPLCの保持時間（HPLC:rt）を記載したものがあるが、用いたHPLC分析条件は以下の通りである。

（分析条件）

カラム：YMC-Pack ODS-AM (S-5 μm, 12nm) (150x4.6mm I.D.)、カラム温度：40℃、検出方法：UV(254nm)、流速：1mL/min、溶出液A：アセトニトリル、溶出液B：pH3緩衝液（0.05M NaH₂PO₄水溶液にリン酸を加えてpH3に調整）

タイムプログラム：

時間（分） 0 20 30

A液(%) 10 60 60

B液(%) 90 40 40

【0063】

製造例 1

rel-[(1R,3S,5S)-5-({(ベンジルオキシ)カルボニル}アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]酢酸(250mg)のトルエン(3ml)溶液にTEA(127 μl)とジフェニルリン酸アジド(196 μl)を順次加え、80℃にて1時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合液にヨウ化銅(I)(69mg)とtert-ブタノール(3ml)を順次加え、80℃にて1時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc）にて精製することにより、ベンジル tert-ブチル [(1S,3R,5S)-トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-1,4-ジイルビス(メチレン)]ビスrel-カルバマートを113mg得た。

【0064】

製造例 2

氷冷下、60%水素化ナトリウム（オイル懸濁品、25.5mg）のTHF(1ml)懸濁液にホスホ酢酸トリエチル(0.128ml)を滴下し、10分間攪拌した。反応混合液に同温度にてベンジル rel-[(1S,3R,5S)-4-オキソアダマンタン-1-イル]メチル}カルバマート(100mg)を分割添加し、反応混合液を室温にて1時間攪拌した。反応混合液にEtOAcと水を加え、有機層を分

取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、rel-(2E)-[(1R,3S,5R)-5-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デク-2-イリデン]酢酸エチルを120mg得た。

【0065】

製造例 3

tert-ブチル rel-{(1R,2S,3S,5S)-5-[(2-[(3-プロモベンジル)アミノ]-5-シアノピリミジン-4-イル}アミノ)メチル]アダマンタン-2-イル}カルバマート(136mg)のDME(2.7ml)溶液に(3-アミノメチルフェニル)ボロン酸 塩酸塩(89.8mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(41.5mg)、炭酸ナトリウム(101.6mg)、水(0.34ml)を加え、窒素気流下、140℃にて6時間攪拌した。反応混合液に(3-アミノメチルフェニル)ボロン酸 塩酸塩(89.8mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.479ml)を加え、140℃にてさらに4時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({2-({3'-(アミノメチル)ビフェニル-3-イル}メチル}アミノ)-5-シアノピリミジン-4-イル}アミノ)メチル]アダマンタン-2-イル]カルバマートを126.6mg得た。

【0066】

製造例 4

N-(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)グリシン tert-ブチルエステル(616mg)のジクロロメタン(6.16ml)溶液にトリフルオロ酢酸(3.4ml)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液にジイソプロピルエーテルを加えた。析出した固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することでN-(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)グリシン トリフルオロ酢酸塩を484mg得た。

【0067】

製造例 6

1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(8.5g)のTHF(85ml)溶液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(5.3ml)と(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸(1.1g)を加え、24時間加熱還流した。反応混合液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(4.4ml)と(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸(10.1g)を追加し、さらに12時間加熱還流した。反応混合液をEtOAcと水の混合液に注入し、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの混合物(7.46g)を得た。

【0068】

製造例 7

氷冷下、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(200mg)とTEA(0.12ml)のジクロロメタン(4ml)溶液にクロロ蟻酸ベンジル(0.11ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をEtOAcで希釈し、0.1M塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除き、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、ベンジル rel-({(1S,3R,4S,5S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマートを295.0mg得た。

【0069】

製造例 9

氷冷下、rel-1-[(1'R,3'S,5'S)-5'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.^{1,3,7}]デカン]-5'-イル]メタンアミン(2.15g)のTHF(21.5ml)懸濁液にクロロ蟻酸ベンジル(1.92ml)と1M水酸化ナトリウム水溶液(13.5ml)を順次滴下した。反応混合液を室温まで昇温し、室温にて3時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈後、硫酸水素ナトリウム水溶液にてpH3にし、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することにより、ベンジル rel-[(1'R,3'S,5'S)-5'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.^{1,3,7}]デカン]-5'-イルメチル]カルバマートを2.66g得た。

【0070】

製造例10

メタンスルホン酸{トランス-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブチル}メチル(80.7mg)とアジ化ナトリウム(93.9mg)のDMF(0.81ml)と水(0.081ml)の懸濁液を120°Cで40分間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAcで希釈し、水、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除き、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル [トランス-3-(アジドメチル)シクロブチル]カルバマートを63.1mg得た。

【0071】

製造例11

tert-ブチル [トランス-3-(アジドメチル)シクロブチル]カルバマート(270mg)のMeOH(13.5ml)溶液に10%Pd/C(50%含水晶、81mg)を加え、水素雰囲気下、常圧にて室温で40分間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、MeOHで洗浄後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH-濃アンモニア水)にて精製することにより、tert-ブチル [トランス-3-(アミノメチル)シクロブチル]カルバマートを120.5mg得た。

【0072】

製造例12

N-(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)グリシン トリフルオロ酢酸塩(30mg)のDMF(0.9ml)溶液にtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(25.0mg)、HOBT(9.3mg)、WSC(24.2mg)を順次加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、tert-ブチル (2-{[N-(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)グリシル]アミノ}エチル)カルバマートを10mg得た。

【0073】

製造例19

氷冷下、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートとピリジン(1.4ml)のジクロロメタン(50ml)溶液に無水トリフルオロ酢酸(2.5ml)のジクロロメタン(20ml)溶液を加え、同温度で30分間攪拌した。ピリジン(0.128ml)、トリフルオロ酢酸無水物(0.225ml)をさらに加え、氷冷下30分間攪拌した。氷冷下、反応混合液に水を加えて攪拌後、EtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマートを7.0g得た。

【0074】

製造例20、21

rel-(1R,3S,5R,7S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}アダマンタン-1-カルボン酸(12g)のジクロロメタン(120ml)溶液に塩化オキサリル(4.8ml)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下濃縮し、トルエンを加え、さらに減圧下濃縮した。得られた残渣を1,4-ジオキサン(12ml)に溶解し、氷冷下、28%アンモニア水(110g)に滴

10

20

30

40

50

下した。反応混合液をEtOAcにて抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にMeOHを加えて固体を析出させ、濾取した。濾液を減圧下濃縮し、再度MeOHで固体を析出させ、濾取した。濾液を減圧下濃縮し、再々度MeOHで固体を析出させ、濾取した。得られた固体を減圧下乾燥することでベンジル rel-[(1R,2R,3S,5S)-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル]カルバマート(2.9g)を得た。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル]カルバマートを1.9g得た。

【0075】

製造例23

tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル]アダマンタン-2-イル]カルバマート(4.6g)のMeOH(46ml)と水(23ml)の混合溶液に炭酸カリウム(16.9g)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでtert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを3.78g得た。

【0076】

製造例24

氷冷下、窒素気流下でベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-カルバモイルアダマンタン-2-イル]カルバマート(500mg)のTHF(5.0ml)溶液に1.17M ボラン-テトラヒドロフラン錯体のTHF溶液(3.9ml)を滴下し、3時間加熱還流した。反応混合液を氷冷後、注意深く水を滴下し、ジクロロメタン-炭酸カリウム水溶液に攪拌下注入した。有機層を分取し、さらにジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを530mg得た。

【0077】

製造例27

氷冷下、イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル(1.88g)のDMF(28ml)溶液にカリウム tert-ブトキシド(970mg)を少量ずつ加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 3-(プロモメチル)-4-クロロフェニル(1.90g)のDMF(10ml)溶液を氷冷下滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、酢酸 3-[[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-クロロフェニルを2.79g得た。

【0078】

製造例28

アルゴン雰囲気下、[2-(ベンジルオキシ)フェニル]メタノール(20.2g)のクロロホルム(160ml)溶液に室温にて塩化チオニル(13.8ml)のクロロホルム(40ml)溶液をゆっくりと加えた。室温にて90分間攪拌した後、減圧下揮発性物質を留去することにより1-(ベンジルオキシ)-2-(クロロメチル)ベンゼンを得た。次に、アルゴン雰囲気下、イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル(41.0g)のDMF(500ml)溶液に室温にてカリウム tert-ブトキシド(21.2g)を加えた。同温にて70分間攪拌した後、1-(ベンジルオキシ)-2-(クロロメチル)ベンゼンのDMF(60ml)溶液を加えた。同温にて15時間攪拌した後、水を加えてさらに90分間攪拌した。析出物を濾取して水で洗浄した後、減圧下乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、[2-(ベンジルオキシ)ベンジル]イミド二炭酸ジ-tert-ブチルを34.5g得た。

【0079】

製造例29

rel-4-([(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル)アミノ)-2-[[2-(トリ

10

20

30

40

50

フルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(30mg)のDMF(0.6ml)溶液に、DIPEA(22 μ l)、プロモ酢酸エチル(5.8 μ l)を加え、60°Cにて攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-N-[(1R, 2S, 3S, 5S)-5-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]グリシン エチルエステル(26.1mg)を得た。

【0080】

製造例31

(2-ヒドロキシベンジル)イミド二炭酸ジ-tert-ブチル(500mg)のDMF(5.0ml)溶液に2-ブ
ロモアセトアミド(320mg)、炭酸カリウム(641mg)およびヨウ化カリウム(385mg)を加え、8
0°Cにて3時間攪拌した。室温まで放冷後、水を加えて析出する生成物を濾取することにより、[2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)ベンジル]イミド二炭酸ジ-tert-ブチルを546mg得た。

【0081】

製造例36

tert-ブチル (5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバマート(1.0g)のTHF(3.0ml)とEtO
H(6.0ml)の混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム(192.5mg)を加え、室温にて攪拌した。反
応終了後、反応混合液に水を加えてEtOAcで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカ
ラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル [5-(ヒ
ドロキシメチル)-2-メトキシベンジル]カルバマートを1.09g得た。

【0082】

製造例37

4-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(2.2g)の1,3-ジメチル
イミダゾリジン-2-オン溶液にDIPEA(4.13ml)、tert-ブチル rel-[(1R, 2S, 3S, 5S)-5-(アミ
ノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(3.99g)を加え、室温にて攪拌した。反応終
了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲ
ルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert
-ブチル rel-[(1R, 2S, 3S, 5S)-5-({[5-シアノ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル
]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを4.76g得た。

【0083】

製造例54

氷冷下、2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボニトリル(1.00g)のDMF(15ml)溶液に2-(メチ
ルチオ)ベンジルアミン(881mg)のDMF(5ml)溶液およびDIPEA(1.2ml)を滴下し、同温度で1
時間攪拌した。2-(メチルチオ)ベンジルアミン(44mg)のDMF(2ml)溶液を追加し、室温にて
さらに1時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、分液した。有機層を水、飽和食塩
水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去
し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製すること
により、4-クロロ-2-{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニ
トリルを709mg得た。

【0084】

製造例100、101

氷-食塩水浴で冷却した2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(300mg)のDMF
(6.0ml)溶液にDIPEA(252.9 μ l)と1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メタンアミン(2
77.5mg)を加え-20°Cで攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水
、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶
媒を留去することで、4-クロロ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(トリフルオ
ロメチル)ピリミジン-2-アミンと2-クロロ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(

トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミンの混合物を507mg得た。

【0085】

製造例102、103

4-クロロ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミンと2-クロロ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミンの混合物(90mg)のDMF(1.0ml)溶液にDIPEA(84.3 μ l)、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(79.9mg)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートの粗精製物とベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({4-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートの粗精製物を得た。得られたそれぞれの粗精製物をさらにシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(100mg)とベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({4-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(50mg)を得た。

10

20

【0086】

製造例104

ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({5-シアノ-2-(メチルスルフィニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(50mg)の1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン(1.0ml)溶液に、3-ブロモアニリン(0.114ml)、4M塩化水素ジオキサン溶液(2.6 μ l)を加え、100℃にて3時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合液に水を加えて析出した固体を濾取し、水とヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することで、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({2-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-5-シアノピリミジン-4-イル}アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを46mg得た。

30

【0087】

製造例105

rel-[(1R,3S,5S)-5-({(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]酢酸エチル(300mg)のMeOH(6.0ml)溶液に、4M水酸化リチウム水溶液(1.2ml)を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈後、硫酸水素カリウム水溶液を加えてpH2とし、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでrel-[(1R,3S,5S)-5-({(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]酢酸を264.6mg得た。

【0088】

製造例106

rel-(1R,3S,5R,7S)-4-({(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}アダマンタン-1-カルボン酸メチル(15g)の1,4-ジオキサン(75ml)とMeOH(75ml)の混合溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(87.4ml)を加え、60℃にて4時間攪拌した。反応混合液を室温まで放冷後、10%硫酸水素カリウム水溶液にてpH4とし、EtOAcにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでrel-(1R,3S,5R,7S)-4-({(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}アダマンタン-1-カルボン酸を12g得た。

40

【0089】

製造例107

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(1.2g)のTHF(100ml)懸濁液に1-(テトラヒ

50

ドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルと1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチルエステルの混合物(7.0g)のTHF(100ml)溶液を-10℃以下で滴下し、氷冷下1時間攪拌した。水素化リチウムアルミニウム(0.8g)を分割して追加し、氷冷下でさらに30分間攪拌した。同温度で水(6.0ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(6.0ml)、水(3.0ml)を順次加え、室温にて30分間攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮することで[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタノールと[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メタノールの混合物を5.48g得た。

【0090】

製造例108

氷冷下、rel-(2E)-[(1R,3S,5R)-5-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デク-2-イリデン]酢酸エチル(350mg)のMeOH(6.0ml)溶液に窒素雰囲気下、塩化ニッケル(II)(23.7mg)を加え、水素化ホウ素ナトリウムを分割添加後、同温度にて1時間、室温にて3時間攪拌した。反応混合液に水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでrel-[(1R,3S,5S)-5-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]酢酸エチルを310mg得た。

【0091】

製造例109

rel-(1R,3S,5R,7S)-4-オキソアダマンタン-1-カルボン酸メチル(500mg)のジクロロメタン(7.5ml)溶液にベンジルアミン(0.262ml)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(763mg)を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え攪拌の後、ジクロロメタンで抽出し有機層を分取した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-(1R,3S,5R,7S)-4-(ベンジルアミノ)アダマンタン-1-カルボン酸メチルを757mg得た。

【0092】

製造例112、113

ベンジル rel-[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}カルバマート(760mg)のジクロロメタン(22.8ml)溶液に、4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキサノン(1.22ml)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.02g)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、先ずベンジル rel-({(1R,3S,4R,5R)-4-[(シス-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマートを674.8mg溶出し、続いてベンジル rel-({(1R,3S,4R,5R)-4-[(トランス-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマートを435.8mg溶出した。

得られた生成物の立体配置は、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて後で溶出される化合物(ベンジル rel-({(1R,3S,4R,5R)-4-[(トランス-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマート)を原料として製造例134で得られたrel-トランス-4-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]アミノ}シクロヘキサノールを実施例45に供し、得られた生成物のHPLC保持時間(15.1 min)が実施例42(トランスアルコール体)と一致したことにより決定した。

【0093】

製造例117

氷冷下、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-({[5-シアノ-2-(メチルスルファニル)ピ

10

20

30

40

50

リミジン-4-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(4.7g)のジクロロメタン(50ml)溶液に75%MCPBA(含水晶)(2.77g)を加え、同温度で攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-([5-シアノ-2-(メチルスルフィニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}メチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを5.02g得た。

【0094】

製造例120、121

氷冷下、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-([5-シアノ-2-([2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ}メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマート(147mg)のジクロロメタン(5.0ml)溶液に75%MCPBA(含水晶、69.6mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加えてEtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAcで開始し、途中でクロロホルム-MeOHに変更)にて精製することにより、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-([5-シアノ-2-([2-(メチルスルフィニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ}メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマート(123.9mg)とtert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-([5-シアノ-2-([2-(メチルスルホニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ}メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマート(28.1mg)を得た。

【0095】

製造例122

氷冷下、LAH(88mg)のTHF(20ml)懸濁液にtert-ブチル 3-シアノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(550mg)を加え、室温で4時間攪拌した。氷冷下、水を加えてEtOAcで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下、溶媒留去することによりtert-ブチル3-(アミノメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを600mg得た。

【0096】

製造例123

{2-[2-(メトキシメトキシ)エトキシ]ベンジル}イミド二炭酸ジ-tert-ブチル(288mg)のメタノール(1.4ml)溶液に4M塩化水素ジオキサン溶液(3.5ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去することにより、2-[2-(アミノメチル)フェノキシ]エタノール塩酸塩を140mg得た。

【0097】

製造例124

氷冷下、ベンジル rel-([1S,3R,4S,5S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマート(295.0mg)のジクロロメタン(3.54ml)溶液にトリフルオロ酢酸(3.54ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、EtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除き、減圧下溶媒を留去してベンジル rel-([1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}カルバマートを242.8mg得た。

【0098】

製造例126

[2-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]イミド二炭酸ジ-tert-ブチル(341mg)の1,4-ジオキサン(1.7ml)溶液に室温にて4M塩化水素ジオキサン溶液(3.5ml)を加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去することにより、1-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メタンアミン塩酸塩を155mg得た。

【0099】

製造例132

10

20

30

40

50

tert-ブチル (2-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}エチル)カルバマート (900mg) のジクロロメタン (18ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2.89ml) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合液を減圧下濃縮後、残渣にトルエンを加え再度減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥した。得られた固体をEtOHに懸濁し、1M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、次いで1M塩酸でpH7に調整後、クロロホルムで抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することでN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]メタンスルホンアミドを95mg得た。

【0100】

製造例 133

氷冷下、ベンジル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマート (7.0g) のEtOH (175ml) 溶液にジ-tert-ブチル ジカーボネート (5.58g)、10%Pd/C (50%含水品、7.0g)、シクロヘキサ-1,4-ジエン (15.9ml) を順次加え、室温にて1時間撹拌した。触媒を濾過除去後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc) にて精製することにより、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマートを4.67g得た。

【0101】

製造例 134

ベンジル rel-({(1R,3S,4R,5R)-4-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマート (380mg) のMeOH (11.4ml) 溶液に10%Pd/C (50%含水品、76mg) を加え、水素雰囲気下、常圧にて35°Cで2.5時間撹拌した。触媒をセライトで濾別し、MeOHで洗浄後、濾液を減圧下濃縮し、rel-トランス-4-{[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]アミノ}シクロヘキサノールを263.8mg得た。

【0102】

製造例 137

酢酸 3-{[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-クロロフェニル (2.79g) のメタノール (56ml) 溶液に炭酸カリウム (1.45g) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、析出物を濾取することにより、(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)イミド二炭酸ジ-tert-ブチルを2.15g得た。

【0103】

製造例 138

rel-4-{[(1'R,3'S,5'S)-5'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン]-5'-イルメチル]アミノ}-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル (385mg) のTHF (23.1ml) と水 (30.8ml) の混合溶液にトシル酸一水和物 (1.42g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えアルカリ性とした後、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc) にて精製することにより、rel-4-({[(1S,3R,5S)-4-オキソアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを300mg得た。

【0104】

製造例 139

ベンジル rel-[(1'R,3'S,5'S)-5'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン]-5'-イルメチル]カルバマート (2.5g) のTHF (25ml) と水 (25ml) の混合溶液にトシル酸一水和物 (6.65g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えてアルカリ性とした後、EtOAcで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去することで、ベンジル rel-{[(1S,3R,5S)-4-オキソアダマンタン-1-イル]メチル}カルバマートを2.26g得た。

10

20

30

40

50

【0105】

製造例140

ベンジル rel-({(1R,3S,4R,5R)-4-[(トランス-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマート(446mg)のTHF(8.92ml)溶液に1M テトラブチルアンモニウム フルオリドのTHF溶液(2.54ml)を加え、70°Cで5.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を除いて減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOHで開始し、途中でクロロホルム-MeOH-濃アンモニア水に変更)により精製し、ベンジル rel-({(1R,3S,4R,5R)-4-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)カルバマートを385.1mg得た。

10

【0106】

製造例142

2-{[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンと2-{[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの混合物(3.99g)のEtOH(79.8ml)とTHF(79.8ml)の混合溶液にヒドラジーン水和物(2.14ml)を加え、加熱還流した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンで希釈し、1M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)、次いでシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、1-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタンアミンと1-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メタンアミンの混合物を0.42g得た。

20

【0107】

製造例143

rel-(1R,3S,5R,7S)-4-(ベンジルアミノ)アダマンタン-1-カルボン酸メチル(720mg)のEtOH(7.2ml)と水(0.72ml)の混合溶液に10%Pd/C(50%含水品、144mg)と蟻酸アンモニウム(455mg)を加え、30分間加熱還流した。反応混合液を室温まで放冷後、セライトにて触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮することでrel-(1R,3S,5R,7S)-4-アミノアダマンタン-1-カルボン酸メチルを482mg得た。

30

【0108】

製造例144

[2-(ベンジルオキシ)ベンジル]イミド二炭酸ジ-tert-ブチル(34.5g)のメタノール(170ml)およびTHF(170ml)溶液に10%Pd/C(3.5g)を加え、水素雰囲気下、常圧にて14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより、(2-ヒドロキシベンジル)イミド二炭酸ジ-tert-ブチルを27.0g得た。

【0109】

製造例145

酢酸 4-クロロ-3-メチルフェニル(2.06g)の四塩化炭素(20.6ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(1.99g)および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(366mg)を加え、1時間加熱還流した。反応液に水を加え、EtOAcで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキササン-EtOAc)で精製することにより、酢酸 3-(ブロモメチル)-4-クロロフェニルを1.87g得た。

40

【0110】

製造例146

tert-ブチル (2-メトキシベンジル)カルバマート(25.0g)のMeCN(200ml)溶液にN-ブロモコハク酸イミド(19.7g)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合液にN-ブロモコハク酸イミド(10.0g)を追加し、さらに室温にて8時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮後、残

50

渣をEtOAcで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン)にて精製することにより、tert-ブチル (5-ブロモ-2-メトキシベンジル)カルバマートを9.55g得た。

【0111】**製造例147**

tert-ブチル (5-ブロモ-2-メトキシベンジル)カルバマート(5.0g)のDMF(50ml)溶液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド(222mg)、トリフェニルホスフィン(83mg)、炭酸水素ナトリウム(1.61g)を加え、一酸化炭素雰囲気下、常圧にて110℃で加熱撹拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、水、炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル (5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバマートを1.69g得た。

10

【0112】**製造例148**

氷冷下、[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタノールと[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メタノールの混合物(2.0g)のトルエン(40ml)溶液にコハク酸イミド(1.52g)、トリフェニルホスフィン(2.71g)、DEAD(1.62ml)を加え、同温度で3時間撹拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、2-{[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンと2-{[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの混合物を4.12g得た。

20

【0113】**製造例149**

氷冷下、tert-ブチル [トランス-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]カルバマート(60mg)とTEA(0.066ml)のジクロロメタン(4ml)溶液にメタンスルホン酸クロリド(0.035ml)を加え、同温で30分間撹拌した。反応液をEtOAcで希釈し、水、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除き、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、メタンスルホン酸{トランス-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロブチル}メチルを83.3mg得た。

30

【0114】**製造例150**

氷冷下、tert-ブチル [2-(4-アミノフェニル)エチル]カルバマート(1.5g)のクロロホルム(15ml)溶液に、TEA(0.973ml)とメタンスルホン酸クロリド(0.540ml)を順次加え、室温にて3時間撹拌した。TEA(1.326ml)とメシルクロリド(0.737ml)を順次追加し、室温にてさらに3時間撹拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル (2-{4-[(メチルスルホン)アミノ]フェニル}エチル)カルバマートを1.03g得た。

40

【0115】**製造例154**

氷冷下、tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート(400mg)とDIPEA(0.30ml)のジクロロメタン(6ml)溶液にクロロアセチルクロリド(0.175ml)を加え、同温度で30分間、室温で2.5時間撹拌した。反応混合物にEtOAcと0.5M塩酸を加えて分液後、有機層を水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-

50

EtOAc)にて精製することによりtert-ブチル [1-(クロロアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバマートを545mg得た。

【0116】

製造例202

6-クロロニコチノニトリル(400mg)とtert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート(693mg)のDMF(4.8ml)溶液に炭酸カリウム(598mg)を加え、120℃で2時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加えて分液後、有機層を水(3回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、析出する粉末を濾取した。EtOAcにて洗浄後、乾燥し、tert-ブチル [1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]カルバマートを504mg得た。

10

【0117】

製造例238

氷冷下、4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(3-{[tert-ブチルジメチル)シリル]オキシプロピル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(65mg)のMeOH(1.3mL)溶液に35%ホルマリン水溶液(34mg)および水素化シアノホウ素ナトリウム(27mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水(5mL)を加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、アミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキササン-EtOAc)にて精製し、4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(3-{[tert-ブチルジメチル)シリル]オキシプロピル)(メチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを60mg得た。

20

【0118】

製造例239、240

rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(100mg)のEtOAc(1.0ml)溶液にtert-ブチル (4-オキシシクロヘキシル)カルバマート(67.7mg)とチタニウム(IV)イソプロポキシド(250 μl)を加え、室温にて20分間攪拌した。次いで、反応混合液に酸化白金(12mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて220分間攪拌した。反応混合液に水、EtOAcを順次加えて攪拌し、不溶物をセライトで濾去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をEtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキササン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル rel-(cis-4-{[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]アミノ}シクロヘキシル)カルバマート(86.6mg)を先ず溶出し、続いてtert-ブチル rel-(trans-4-{[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]アミノ}シクロヘキシル)カルバマート(28.4mg)を溶出した。

30

【0119】

製造例241

氷冷下、(4-メトキシピリジン-3-イル)メタノール(58mg)のクロロホルム(0.6ml)溶液に塩化チオニル(0.046ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、3-(クロロメチル)-4-メトキシピリジンを65mg得た。

40

【0120】

製造例245

氷冷下、tert-ブチル 5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシラート(100mg)のMeOH(3mL)溶液に塩化コバルト(II) 6水和物(192mg)と水素化ホウ素ナトリウム(61mg)をゆっくり加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1M塩酸(1mL)を加え、不溶物をセライトで濾去した。濾液をクロロホルム(10mL)で洗浄し、水層に1M塩酸(4mL)

50

を加えて減圧濃縮し、1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)メチルアミン 2塩酸塩を72mg得た。

【0121】

製造例246

tert-ブチル (2-ビニルベンジル)カルバマート (30mg)のアセトン(0.15ml)ー水(0.075ml)溶液に4%四酸化オスミウム水溶液(41mg)および4-メチルモルホリン N-オキシド(23mg)を室温で加えた。同温で2時間攪拌した後、氷冷下で10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル [2-(1,2-ジヒドロキシエチル)ベンジル]カルバマートを24mg得た。

10

【0122】

製造例260

氷冷下、tert-ブチル 5-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシラート(500mg)のTHF(5mL)溶液にトリフルオロ酢酸無水物(0.32mL)とピリジン(0.32mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水(10mL)を加え、EtOAc(40mL)で抽出した。有機層を水(10mL)および飽和食塩水(10mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を除いて減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製し、tert-ブチル 5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシラートを380mg得た。

20

【0123】

製造例261

氷冷下、2-(メチルスルファニル)ニコチノニトリル(382mg)のMeOH(6ml)溶液に塩化コバルト(II)6水和物(1.69g)を加え、水素化ほう素ナトリウム(346mg)を同温度で少量ずつ加えた。室温で3時間攪拌した後、析出物をセライトにより濾去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣に1M塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した。水層に28%アンモニア水を加えて塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、1-[2-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]メチルアミンを237mg得た。

【0124】

製造例262

氷冷下、rel-4-([{(1S,3R,4S,5S)-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-([2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のTHF(2ml)とトルエン(3ml)の混合溶液にコハク酸イミド(19.8mg)、トリフェニルホスフィン(29.8mg)、DEAD(17.8 μl)を加え、室温にて攪拌した。コハク酸イミド(33.4mg)、トリフェニルホスフィン(74.4mg)、DEAD(44.5 μl)、THF(2ml)、トルエン(1ml)を追加し、室温にてさらに攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水(3回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、rel-4-([{(1S,3R,4S,5S)-4-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)アゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-イル}メチル]アミノ)-2-([2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル)を70.7mg得た。

30

40

【0125】

製造例263

氷冷下、rel-(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-カルボン酸(100mg)の1,4-ジオキサン(0.7ml)懸濁液に1M水酸化ナトリウム水溶液(0.62ml)を加え、同温度で10分間攪拌して溶解した。氷冷下、ジ-tert-ブチル ジカーボネート(115mg)の1,4-ジオキサン(0.1ml)溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。氷冷下、1M塩酸(0.74ml)を加えてEtOAcで抽出し、水(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮すると結晶が析出したので、乾固する前にヘキサン(3ml)で懸濁し、濾取してrel

50

-(1S,3R,4S,5S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アダマンタン-1-カルボン酸を111.1mg得た。

【0126】

製造例267

ドライアイス-アセトン浴で冷却した(メトキシメチル)(トリフェニル)ホスホニウムクロリド(164.57g)のTHF(500ml)懸濁液に、窒素気流下、-55℃以下でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(濃度1.65M、281.3ml)を滴下した。滴下後、反応混合液を昇温させ、室温にて1時間攪拌した。攪拌後、反応混合液を氷冷し、4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサノン(20.51g)のTHF(205ml)溶液を滴下した。滴下後、反応混合液を室温まで昇温し、15時間攪拌した。反応混合液に水およびEtOAcを順次加えて攪拌した後、有機層を分取した。水層をさらにEtOAcで抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、4-(メトキシメチレン)-1-メチルシクロヘキサノール(21.37g)を得た。

10

【0127】

製造例269

tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アジドメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマート(300mg)のTHF(3ml)溶液にトリフェニルホスフィン(300mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水(1.8ml)を加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(先ずEtOAcのみで副生成物を溶出した後、溶出溶媒をMeOH/クロロホルム/28%NH₃aq.(1/9/0.1)に変更)にて精製することによりtert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを270mg得た。

20

【0128】

製造例286

tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマート(100mg)と2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン(280mg)のDMI(0.8ml)溶液にDIPEA(0.127ml)を加え、165℃でマイクロウェーブを4時間照射した。反応液をEtOAcで希釈し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(5-フルオロ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]カルバマートを78.3mg得た。

30

【0129】

製造例288

氷冷下、tert-ブチル [(2-クロロピリジン-3-イル)メチル]カルバマート(450mg)のDMF溶液(2ml)にシクロペンタンチオール(0.65ml)および水素化ナトリウム(ミネラルオイル約40%添加、220mg)を加えた。室温で4時間攪拌した。次いで反応液を氷冷し、シクロペンタンチオール(0.40ml)と水素化ナトリウム(ミネラルオイル約40%添加、140mg)を追加し、室温で2時間攪拌した。再び反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、tert-ブチル {[2-(シクロペンチルスルホニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバマートを400mg得た。

40

【0130】

製造例289

室温で、rel-(1S,3R,4S,5S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アダマンタン-1-カルボン酸(99.0mg)のDME(0.99ml)懸濁液にN-メチルモルホリン(0.044ml)を加えて溶解した。氷冷下、クロロ炭酸イソブチル(0.052ml)を滴下し、同温度で40分間攪拌した。析出した

50

白色不溶物を濾去し、DME(0.5ml)で洗浄した。濾液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(25.3mg)を加え、次いでMeOH(0.495ml)をゆっくりと滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応液を氷冷し、EtOAcで希釈した。1M塩酸(1.0ml)を加えて酸性にし、有機層を分取した。有機層を水(2回)、飽和重曹水、水、次いで飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮後、残渣をEtOAcに溶解し、0.1ml程度まで減圧濃縮した。ヘキサン(1.5ml)を少しずつ加えて結晶化し、結晶を濾取してtert-ブチル rel-[(1R,2S,3S,5S)-5-(ヒドロキシメチル)アダマンタン-2-イル]カルバマートを77.3mg得た。

【0131】

10

製造例294

rel-(1R,3S,5R,7S)-4-オキソアダマンタン-1-カルボン酸(1.0g)をアンモニアのMeOH溶液(濃度8M、20ml)に溶解し、10%Pd/C (50%含水量、100mg)を加え、3気圧の水素雰囲気下、25℃で10時間攪拌した。大量に析出した生成物を水(20ml)で溶解し、触媒をセライトで濾去した。MeOHを減圧留去した残渣にアセトニトリル(30ml)を滴下して室温で1時間攪拌した。析出物を濾取し、MeCN(10ml)で洗浄後、45℃で減圧乾燥してrel-(1S,3R,5S)-4-アミノアダマンタン-1-カルボン酸をトランス体とシス体の比率が3.5 : 1の混合物として982mg得た。

【0132】

20

製造例316

rel-(1S,3R,5S)-4-アミノアダマンタン-1-カルボン酸(トランス体とシス体の比率が3.5 : 1の混合物、100mg)を水(4ml)に懸濁し、75℃で30分間攪拌した。攪拌しながら室温に戻し、MeCN(4ml)をゆっくり滴下した後、同温度で30分間攪拌した。析出物を濾取し、アセトニトリル(1ml)で洗浄後、45℃で減圧乾燥してrel-(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-カルボン酸を50.0mg得た。

【0133】

製造例322、323

4-(メトキシメチレン)-1-メチルシクロヘキサノール(5.0g)のMeCN(50ml)溶液に、水(8.6ml)とTFA(3.6ml)を順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合液を飽和重曹水にて中性に調節した後、EtOAcで4回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製し、まずシス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサノールカルバルデヒド(2.37g)を溶出し、次いでトランス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサノールカルバルデヒド(2.7g)を溶出した。

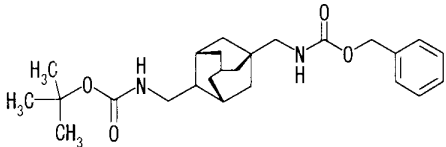
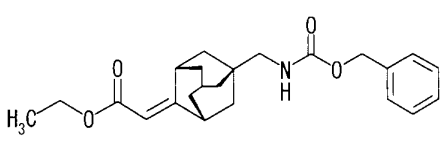
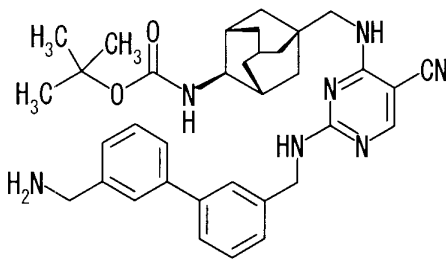
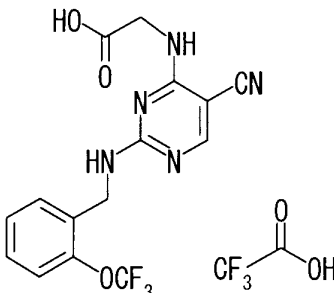
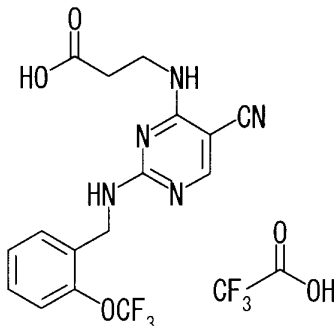
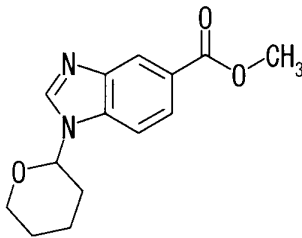
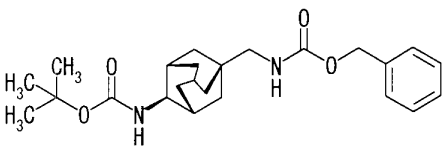
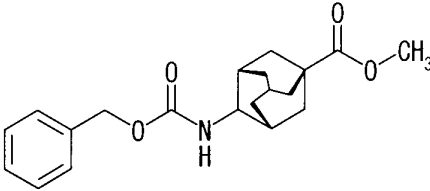
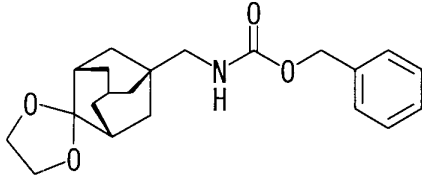
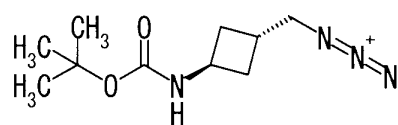
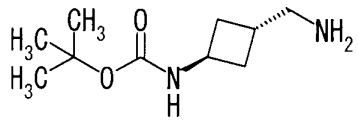
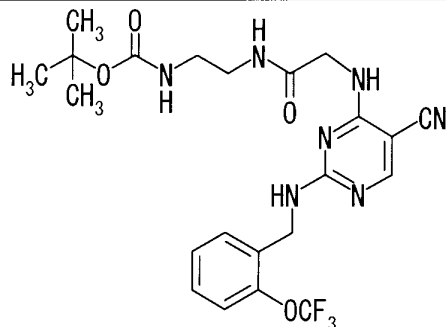
30

【0134】

上記製造例の方法と同様にして、各製造例化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。各製造例化合物の構造と、製法及び物理化学的データを以下の表に示す。

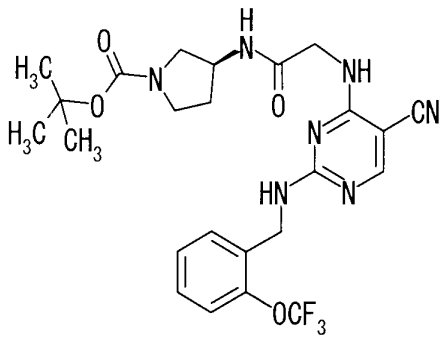
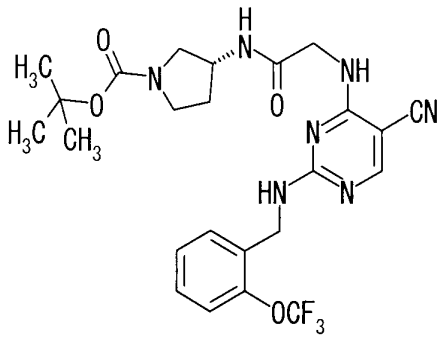
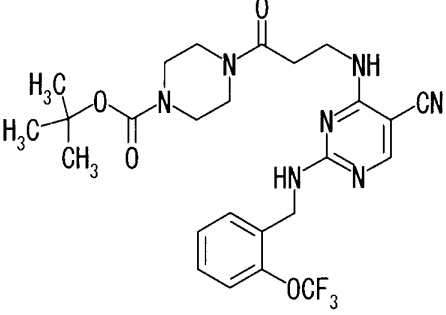
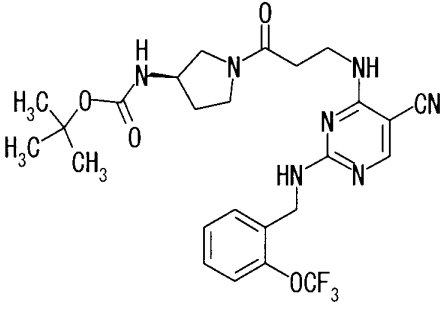
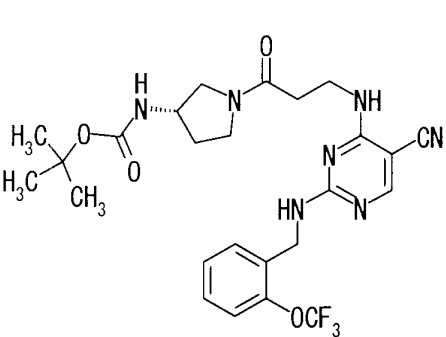
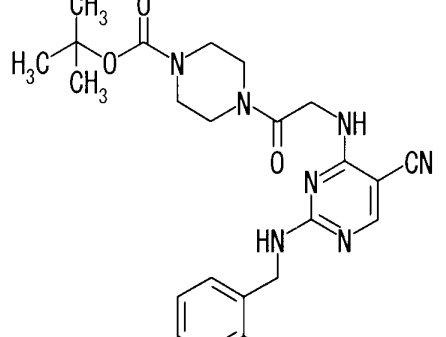
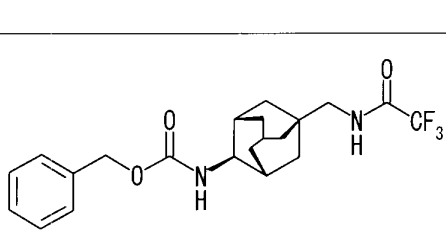
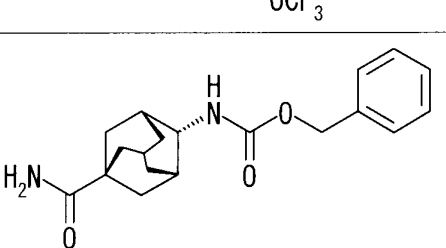
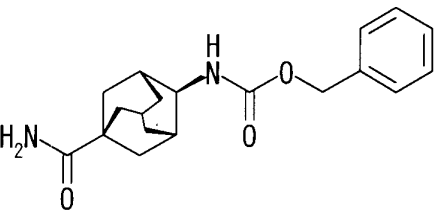
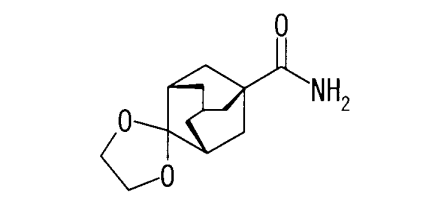
【0135】

【表 3】

PEx	Str	PEx	Str
1 rel		2 rel	
3 rel		4	
5		6	
7 rel		8 rel	
9 rel		10	
11		12	

【0136】

【表 4】

PEx	Str	PEx	Str
13		14	
15		16	
17		18	
19 rel		20 rel	
21 rel		22 rel	

【 0 1 3 7 】

【表 5】

PEx	Str	PEx	Str
23 rel		24 rel	
25 rel		26 rel	
27		28	
29 rel		30 rel	
31		32	
33		34	

【 0 1 3 8 】

【表 6】

PEx	Str	PEx	Str
35		36	
37 rel		38	
39		40 rel	
41 rel		42	

10

20

30

【0139】

【表 7】

PEx	Str	PEx	Str
43 rel		44	
45		46 rel	
47 rel		48 rel	
49 rel		50 rel	

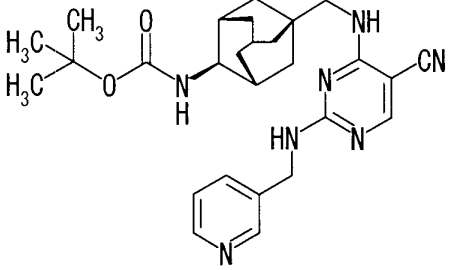
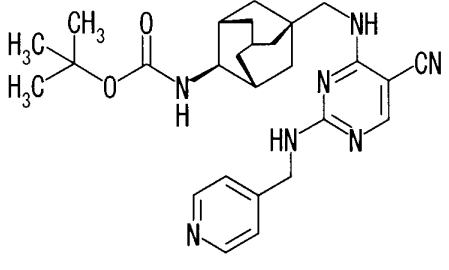
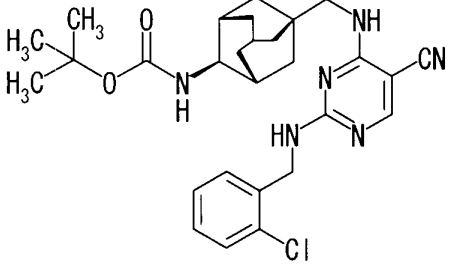
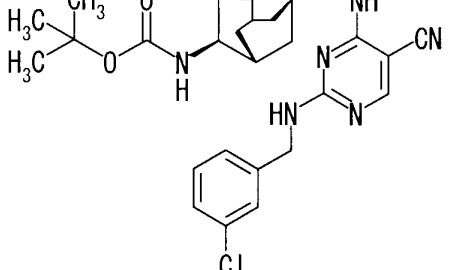
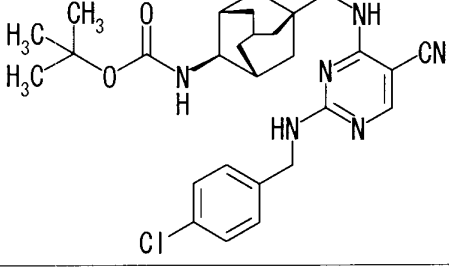
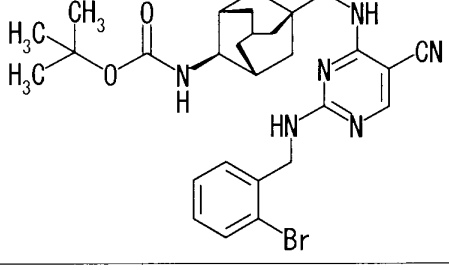
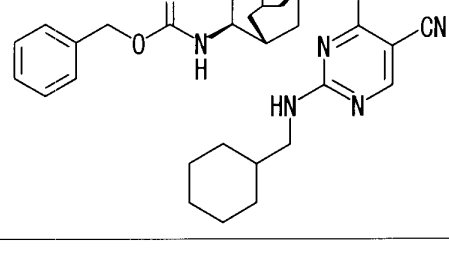
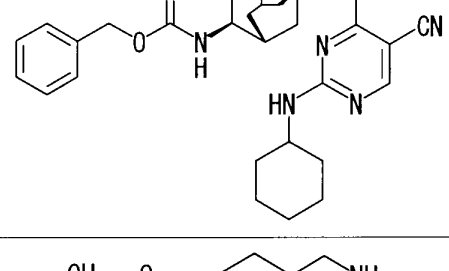
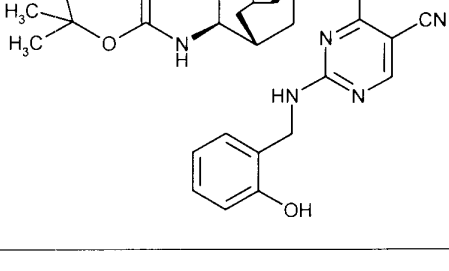
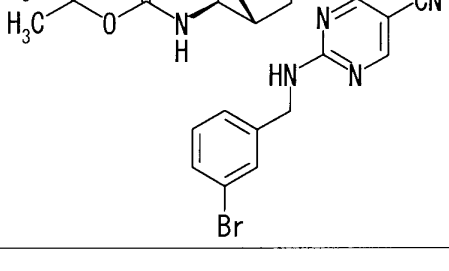
【 0 1 4 0 】

【表 8】

PEx	Str	PEx	Str
51		52	
53		54	
55 rel		56 rel	
57 rel		58 rel	
59 rel		60 rel	

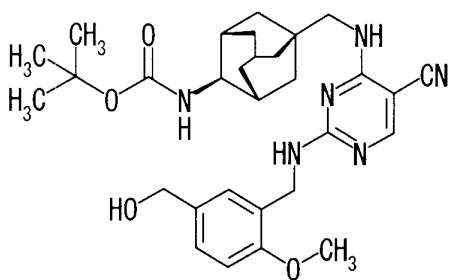
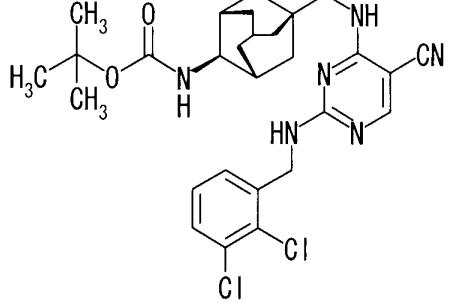
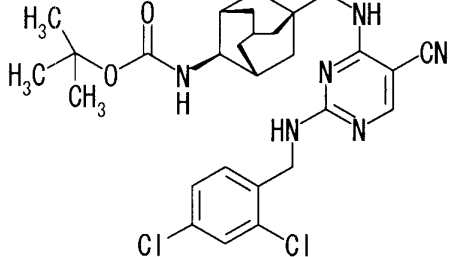
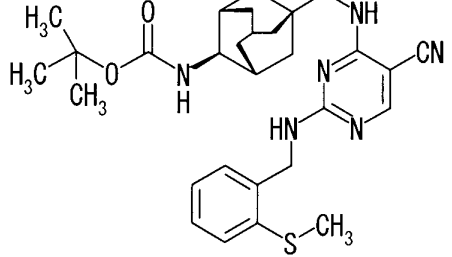
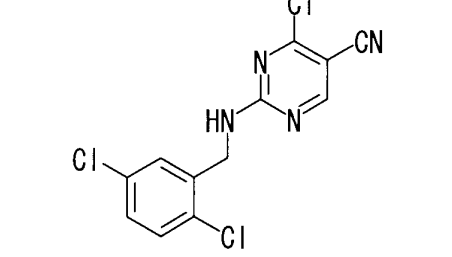
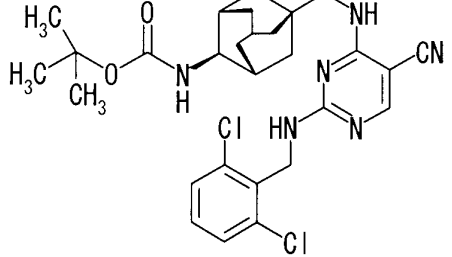
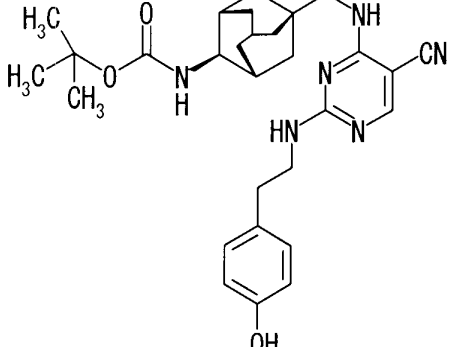
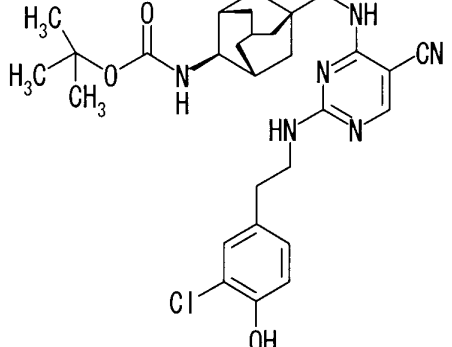
【 0 1 4 1 】

【表 9】

PEx	Str	PEx	Str
61 rel		62 rel	
63 rel		64 rel	
65 rel		66 rel	
67 rel		68 rel	
69 rel		70 rel	

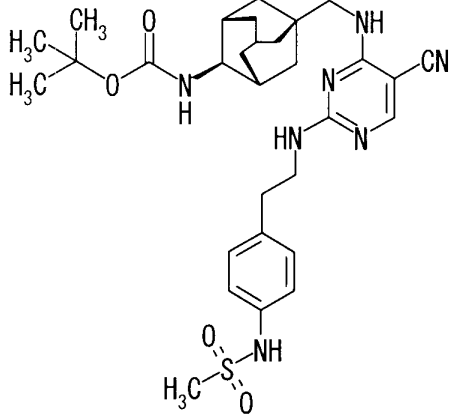
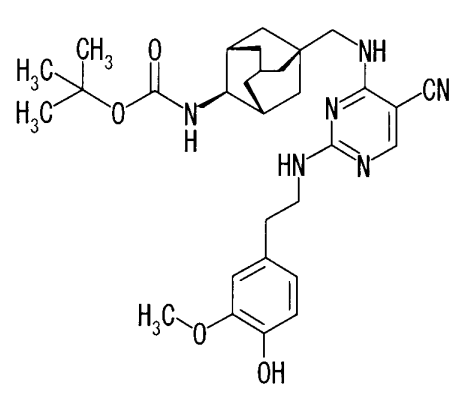
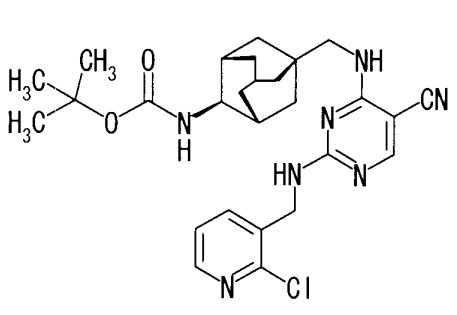
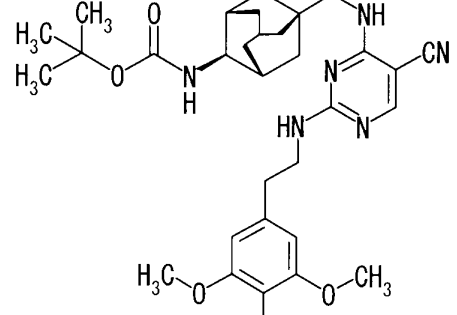
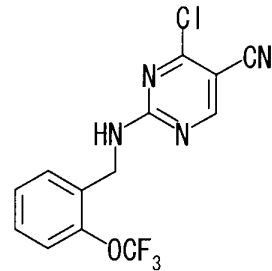
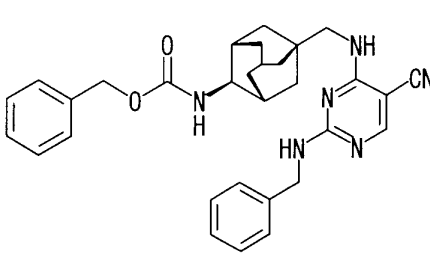
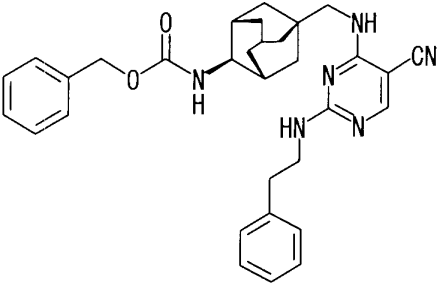
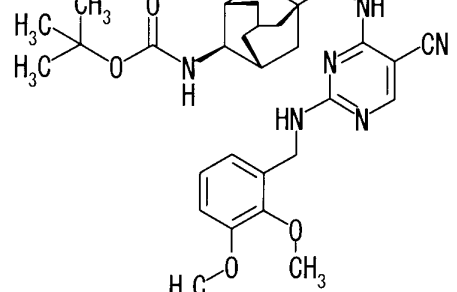
【 0 1 4 2 】

【表 10】

PEx	Str	PEx	Str
71 rel		72 rel	
73 rel		74 rel	
75		76 rel	
77 rel		78 rel	

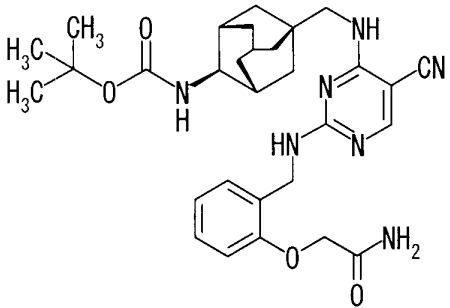
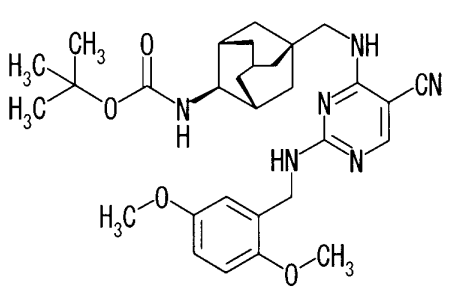
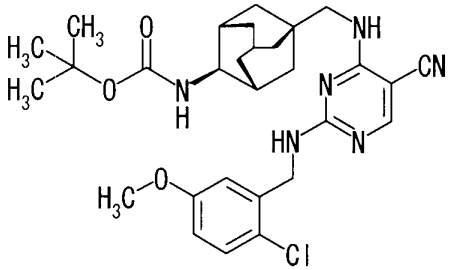
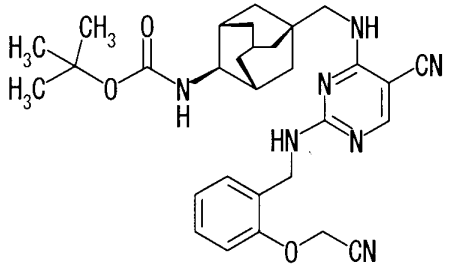
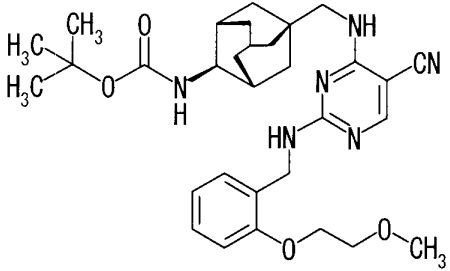
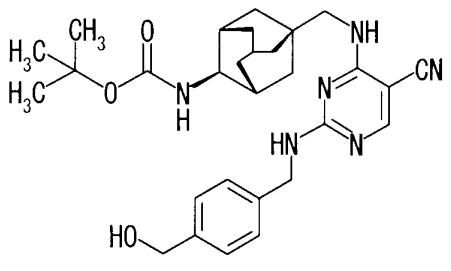
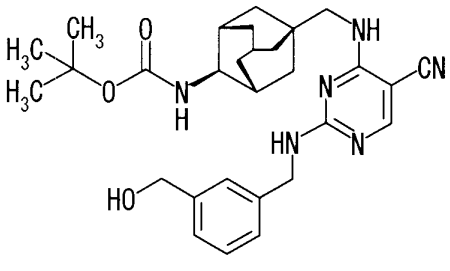
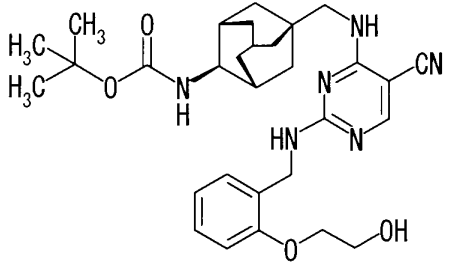
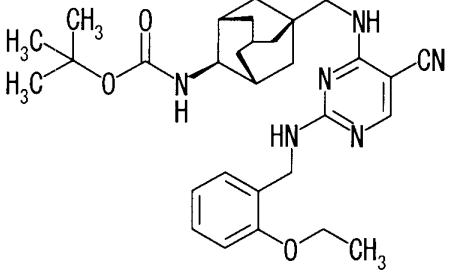
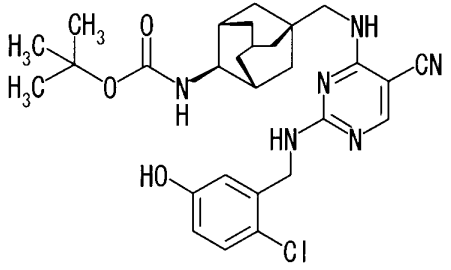
【0143】

【表 1 1】

PEx	Str	PEx	Str
79 rel		80 rel	
81 rel		82 rel	
83		84 rel	
85 rel		86 rel	

【 0 1 4 4】

【表 1 2】

PEx	Str	PEx	Str
87 rel		88 rel	
89 rel		90 rel	
91 rel		92 rel	
93 rel		94 rel	
95 rel		96 rel	

【 0 1 4 5 】

10

20

30

40

【表 1 3】

PEx	Str	PEx	Str
97 rel		98	
99		100	
101		102 rel	
103 rel		104 rel	
105 rel		106 rel	

【 0 1 4 6 】

10

20

30

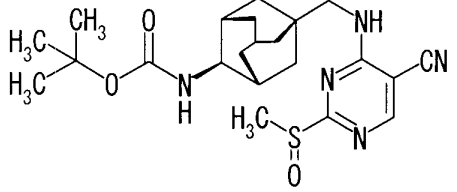
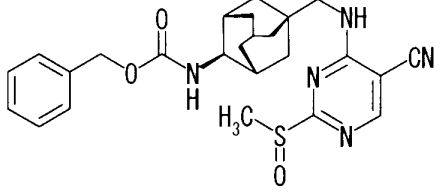
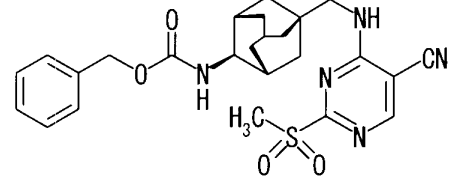
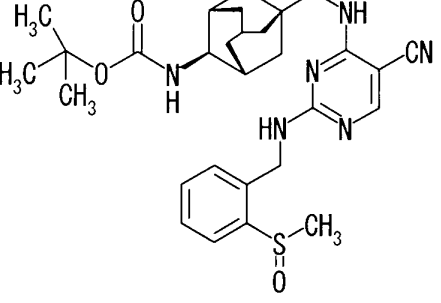
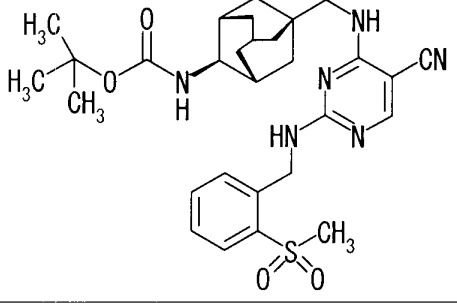
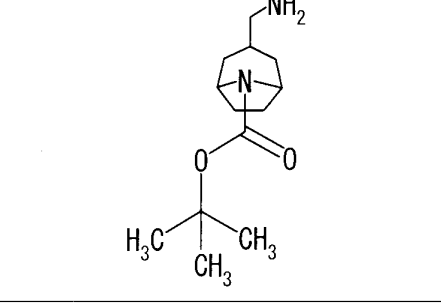
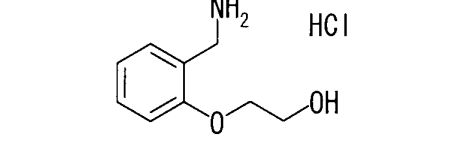
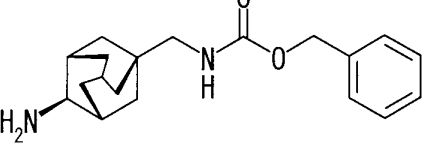
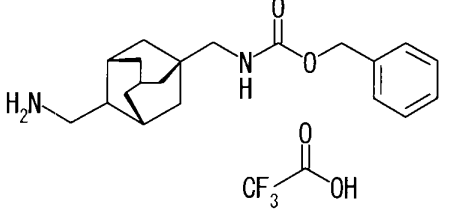
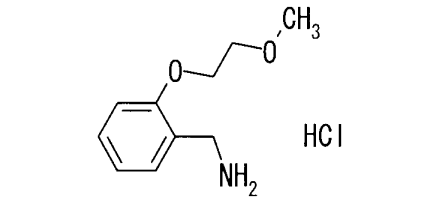
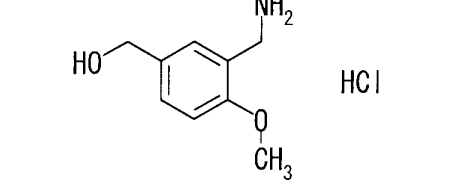
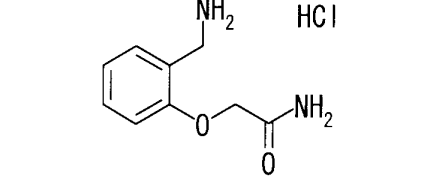
40

【表 1 4】

PEx	Str	PEx	Str
107		108 rel	
109 rel		110 rel	
111 rel		112 rel	
113 rel		114 rel	
115 rel		116 rel	

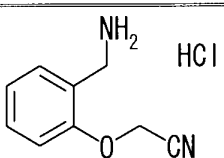
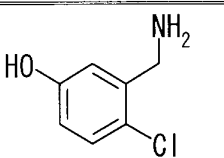
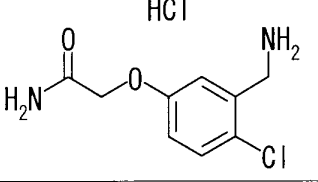
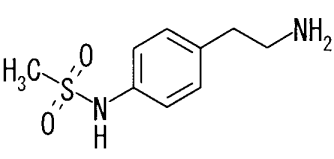
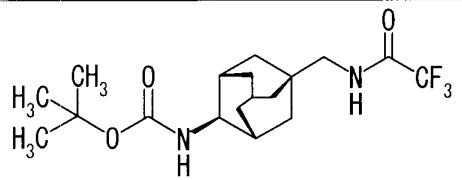
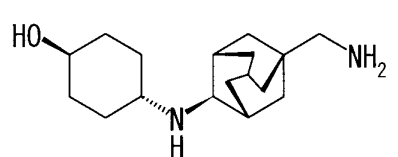
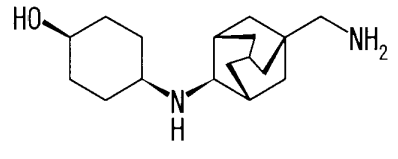
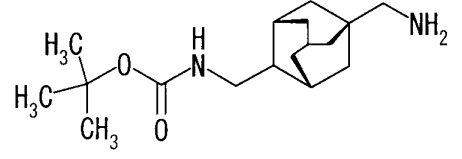
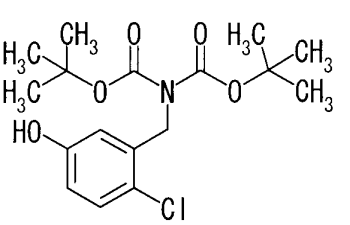
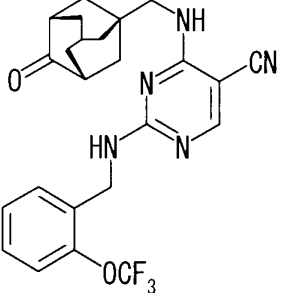
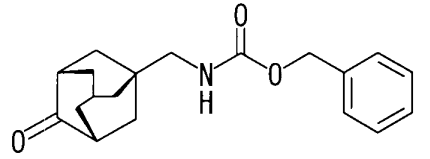
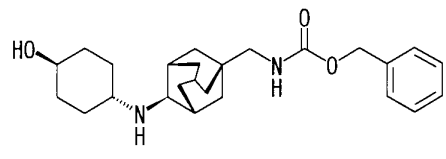
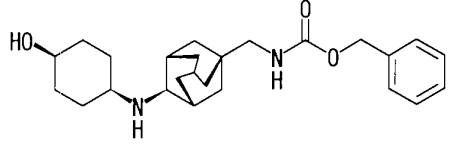
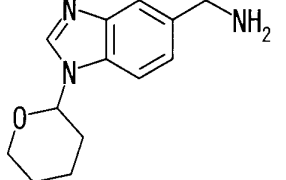
【 0 1 4 7 】

【表 15】

PEx	Str	PEx	Str
117 rel		118 rel	
119 rel		120 rel	
121 rel		122	
123		124 rel	
125 rel		126	
127		128	

【0148】

【表 1 6】

PEx	Str	PEx	Str
129		130	
131		132	
133 rel		134 rel	
135 rel		136 rel	
137		138 rel	
139 rel		140 rel	
141 rel		142	

【表 1 7】

PEx	Str	PEx	Str
143 rel		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152 rel	
153		154	

10

20

30

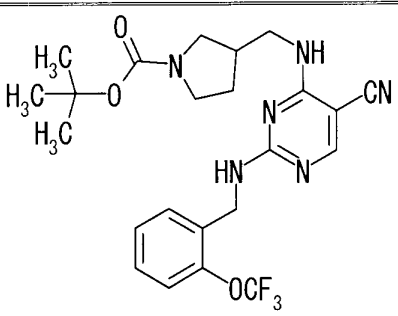
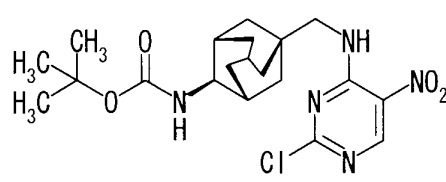
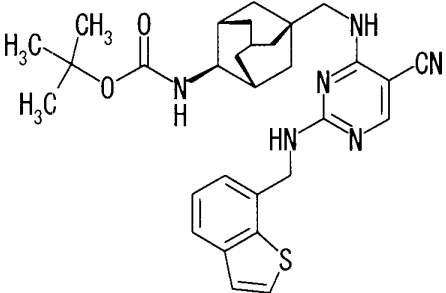
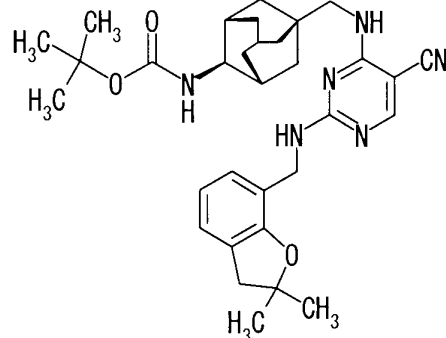
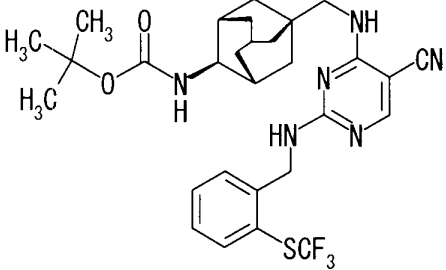
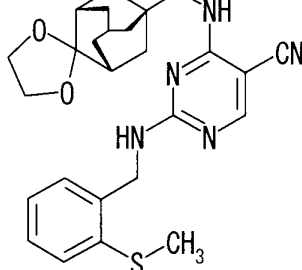
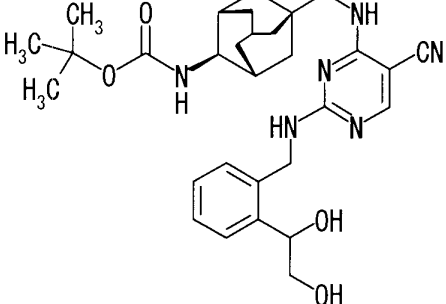
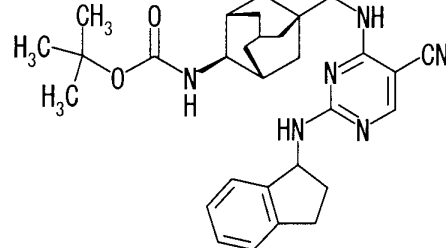
40

【表 1 8】

PEx	Str	PEx	Str
155		156	
157		158	
159		160	
161 rel		162 rel	
163 rel		164 rel	
165		166 rel	

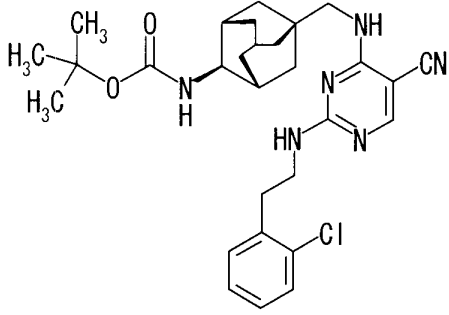
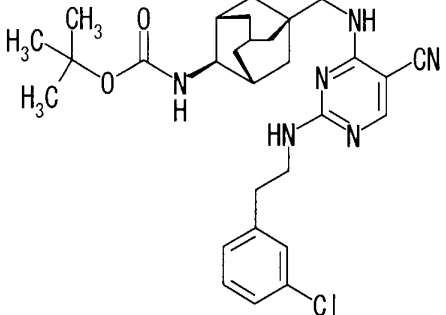
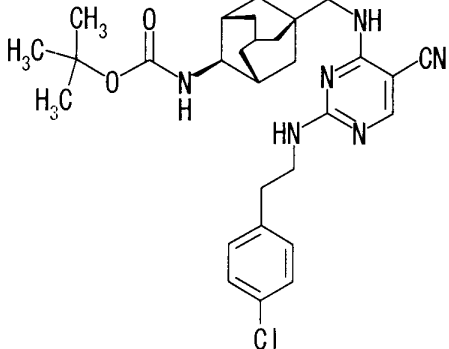
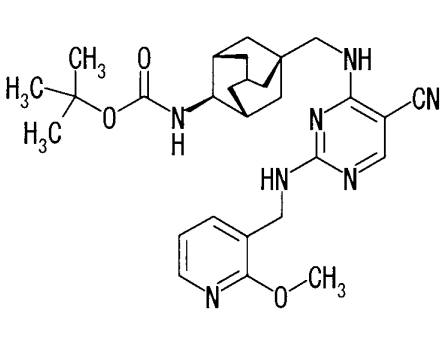
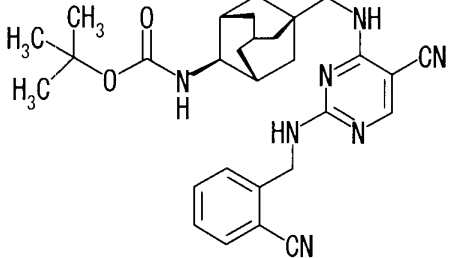
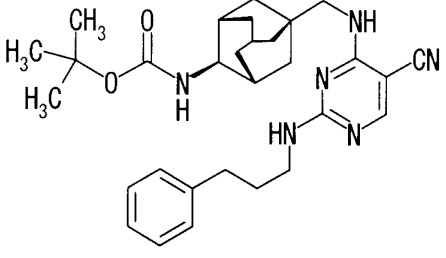
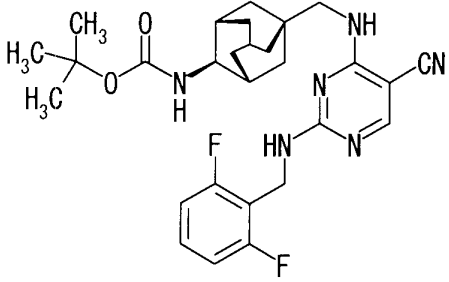
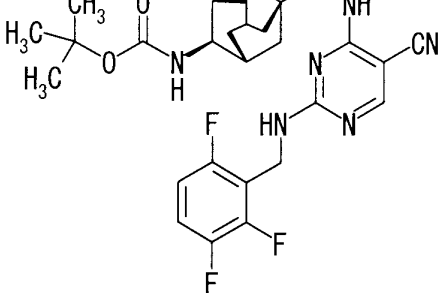
【 0 1 5 1 】

【表 19】

PEx	Str	PEx	Str
167		168 rel	
169 rel		170 rel	
171 rel		172 rel	
173 rel		174 rel	

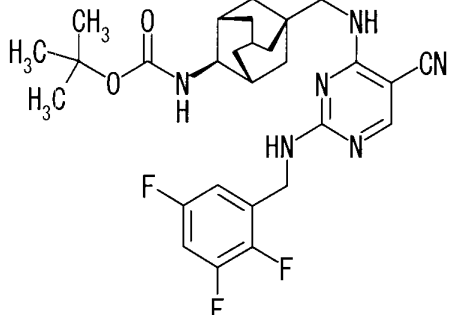
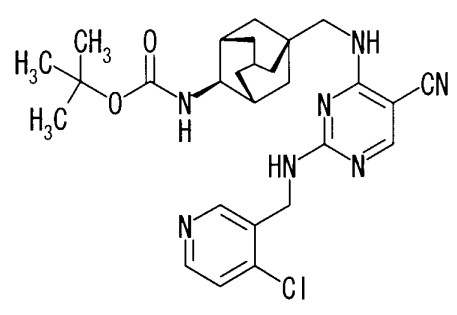
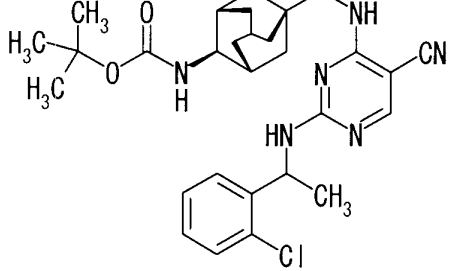
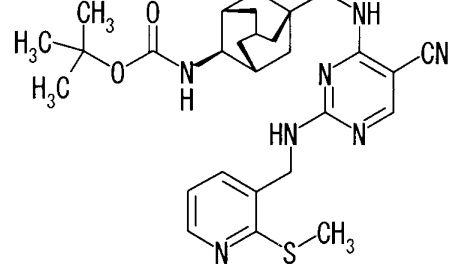
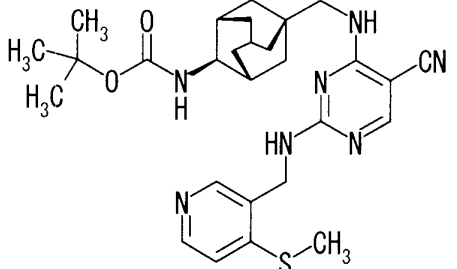
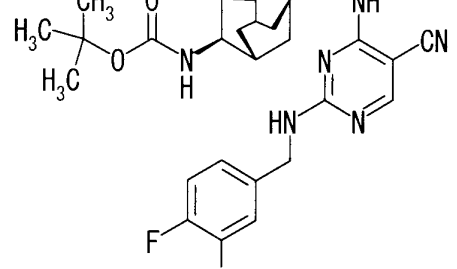
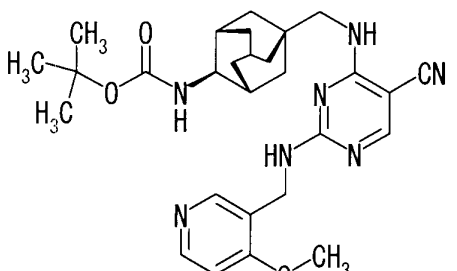
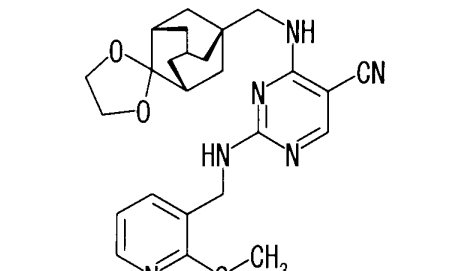
【0152】

【表 20】

PEx	Str	PEx	Str
175 rel		176 rel	
177 rel		178 rel	
179 rel		180 rel	
181 rel		182 rel	

【0153】

【表 2 1】

PEx	Str	PEx	Str
183 rel		184 rel	
185 rel		186 rel	
187 rel		188 rel	
189 rel		190 rel	

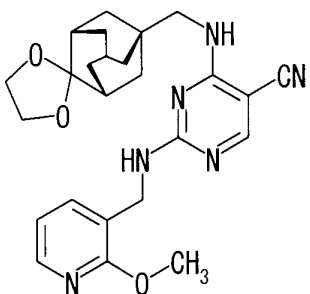
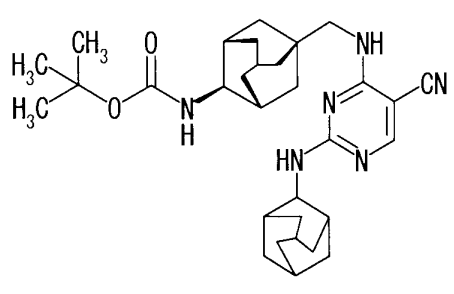
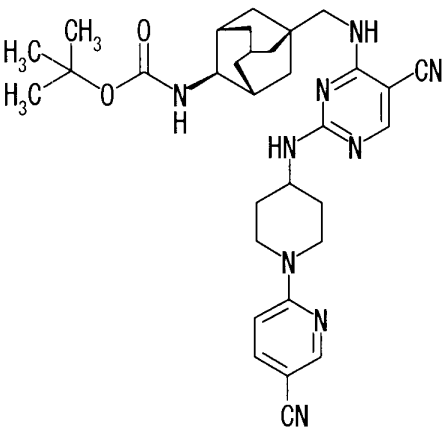
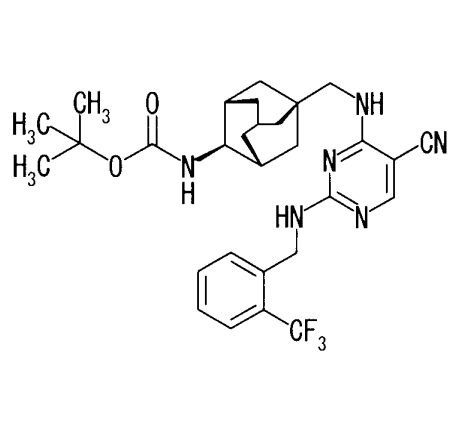
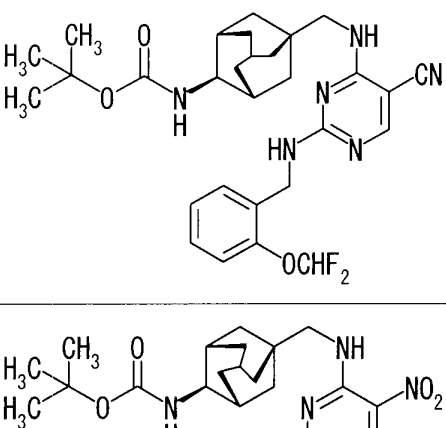
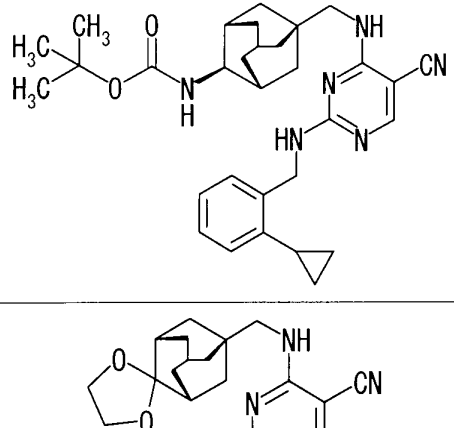
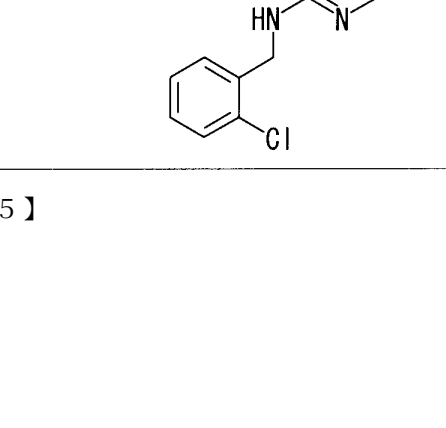
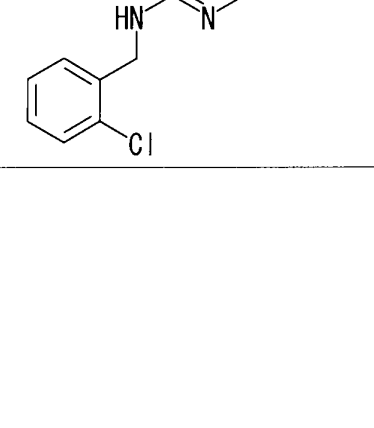
【 0 1 5 4 】

10

20

30

【表 2 2】

PEx	Str	PEx	Str
191 rel		192 rel	
193 rel		194 rel	
195 rel		196 rel	
197 rel		198 rel	

【 0 1 5 5】

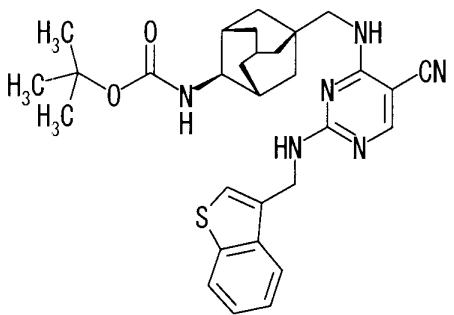
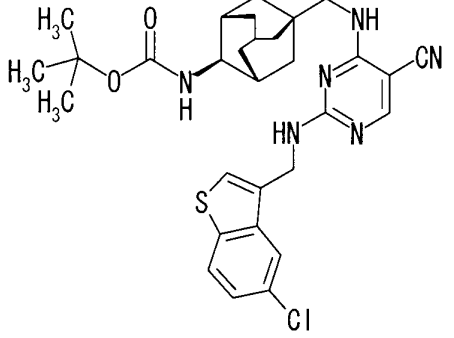
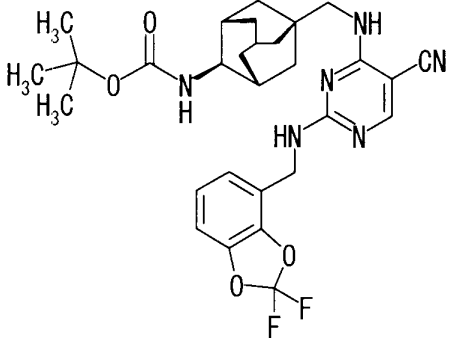
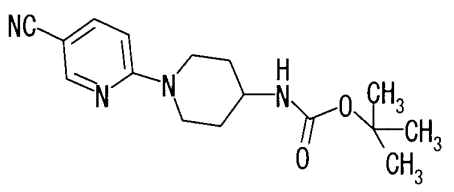
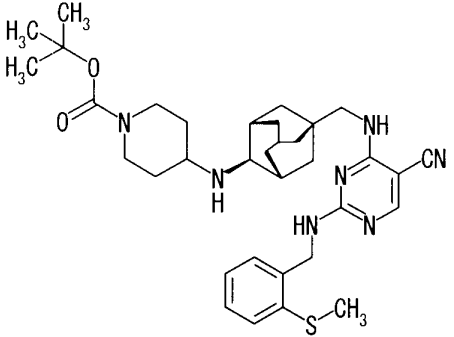
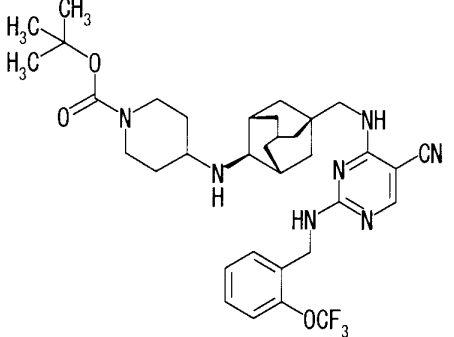
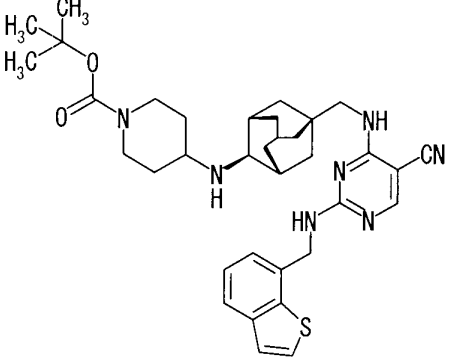
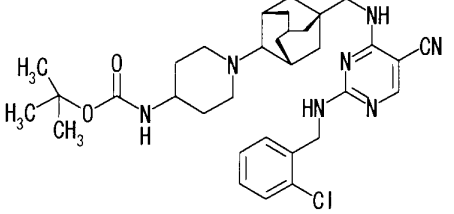
10

20

30

40

【表 2 3】

PEx	Str	PEx	Str
199 rel		200 rel	
201 rel		202	
203 rel		204 rel	
205 rel		206 rel	

【0 1 5 6】

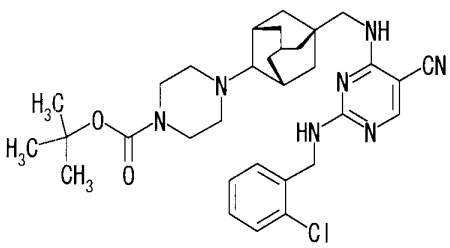
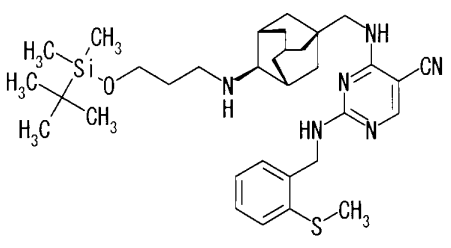
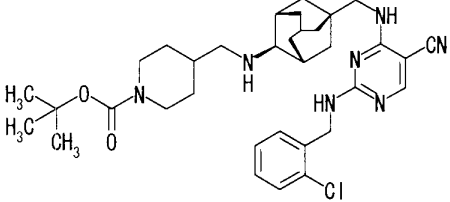
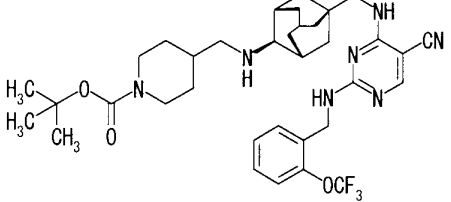
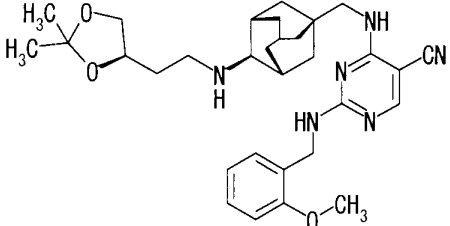
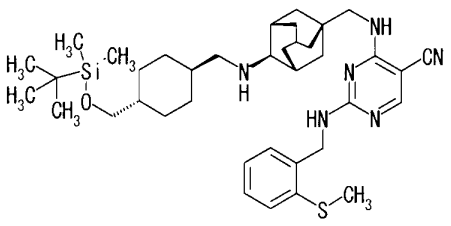
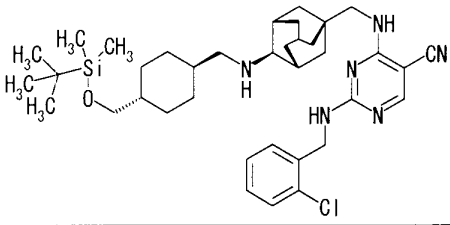
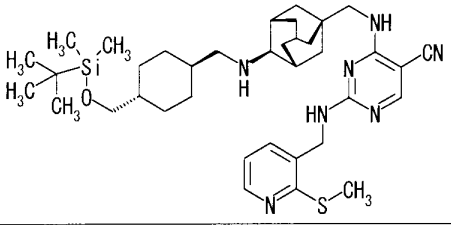
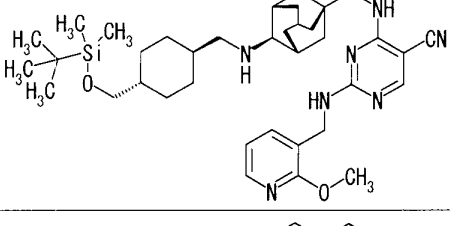
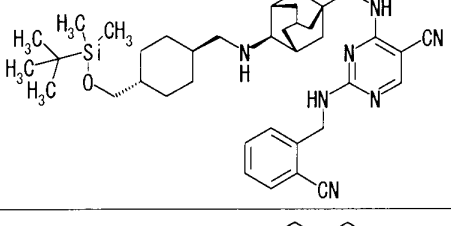
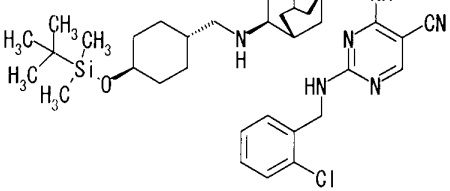
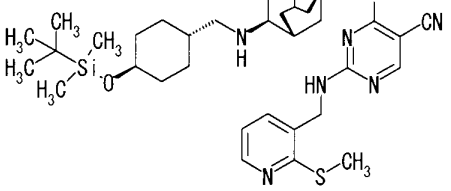
10

20

30

40

【表 2 4】

PEx	Str	PEx	Str
207 rel		208 rel	
209 rel		210 rel	
211 rel		212 rel	
213 rel		214 rel	
215 rel		216 rel	
217 rel		218 rel	

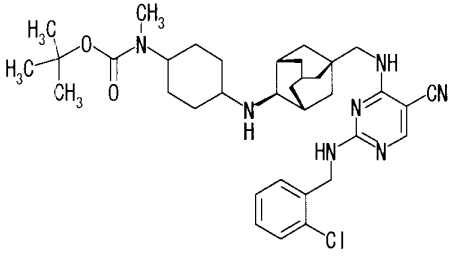
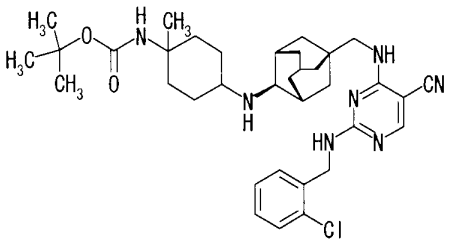
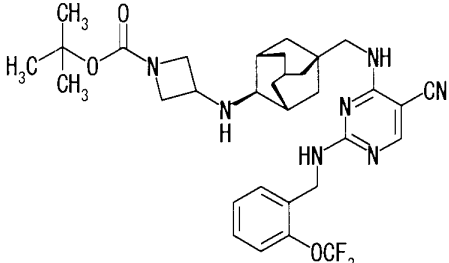
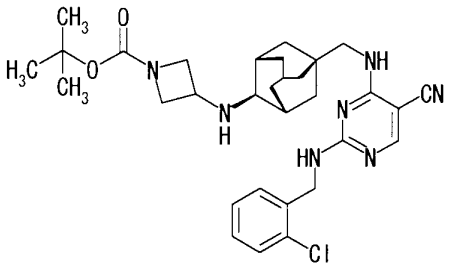
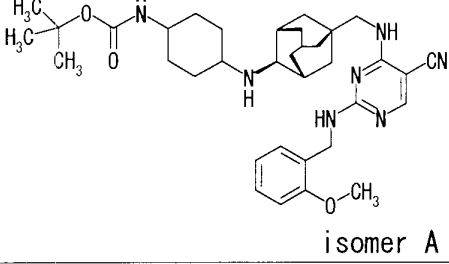
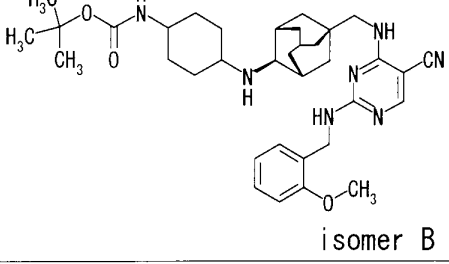
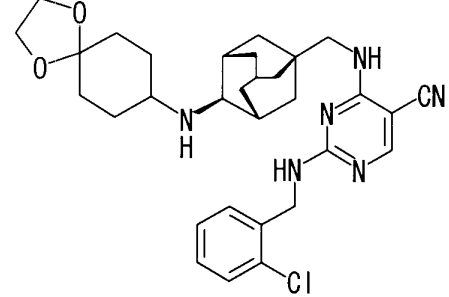
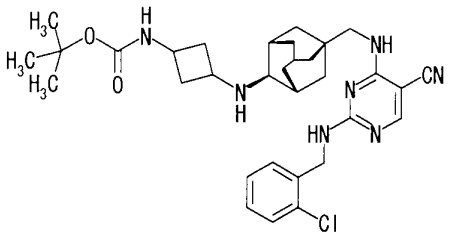
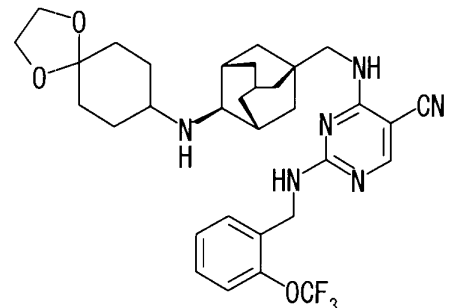
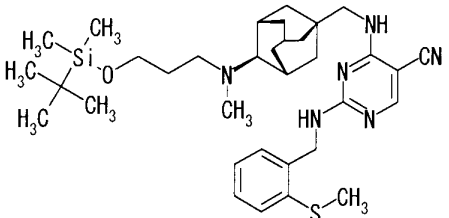
【 0 1 5 7 】

【表 25】

PEx	Str	PEx	Str
219 rel		220 rel	
221 rel		222 rel	
223 rel		224 rel	
225 rel		226 rel	
227 rel		228 rel	

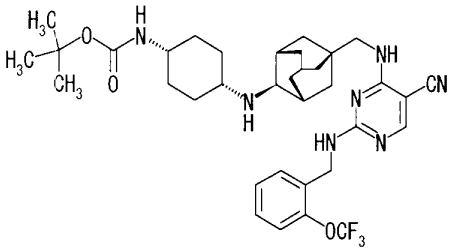
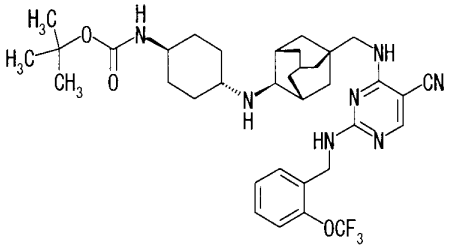
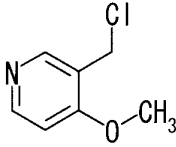
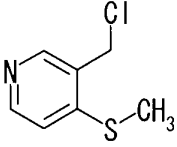
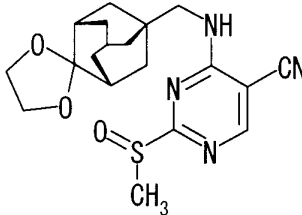
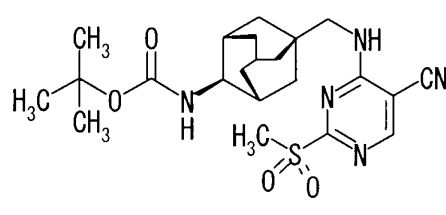
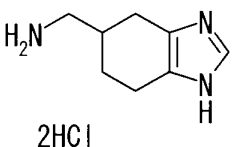
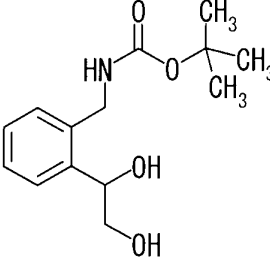
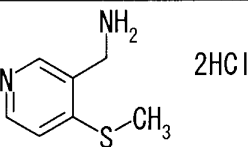
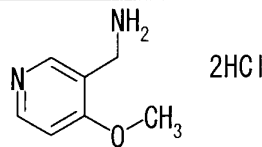
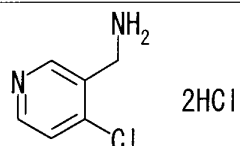
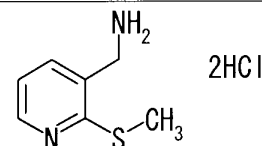
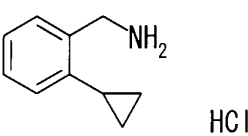
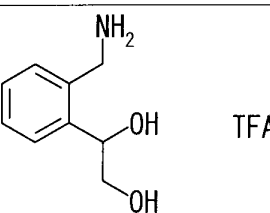
【0158】

【表 2 6】

PEx	Str	PEx	Str
229 rel	 isomer B	230 rel	
231 rel		232 rel	
233 rel	 isomer A	234 rel	 isomer B
235 rel		236 rel	
237 rel		238 rel	

【 0 1 5 9 】

【表 27】

PEx	Str	PEx	Str
239 rel		240 rel	
241		242	
243 rel		244 rel	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

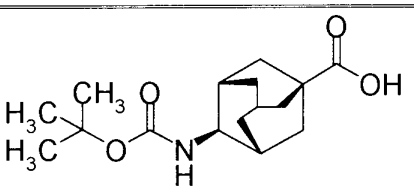
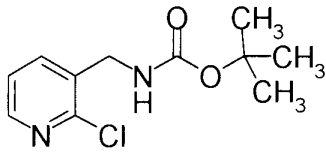
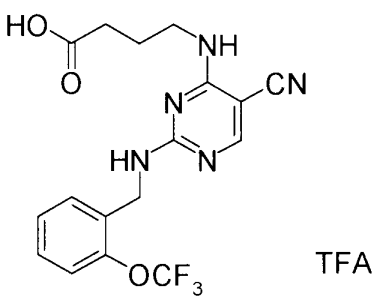
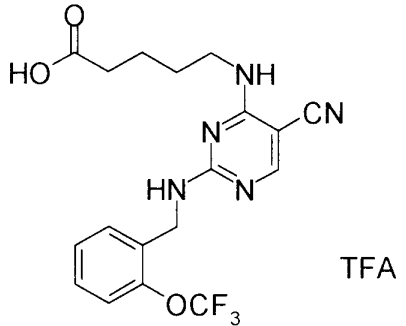
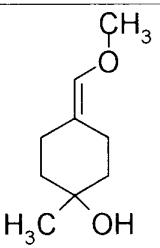
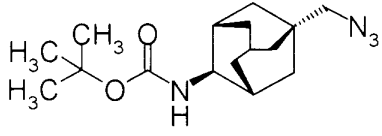
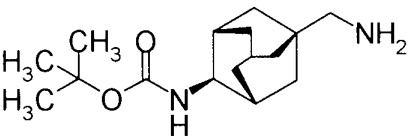
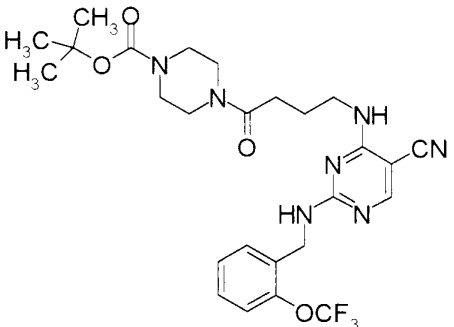
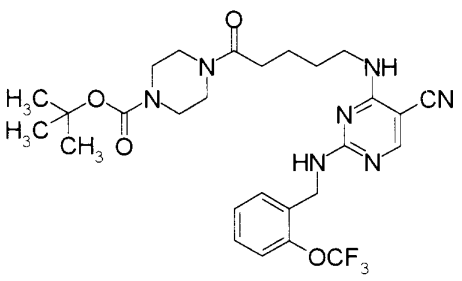
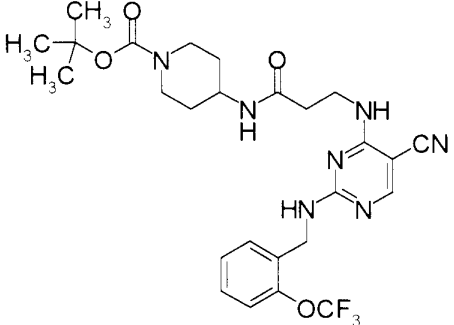
【0160】

【 0 1 6 1 】

PEx	Str	PEx	Str
253		254 rel	
255 rel		256 rel	
257 rel		258 rel	
259 rel		260	
261		262 rel	

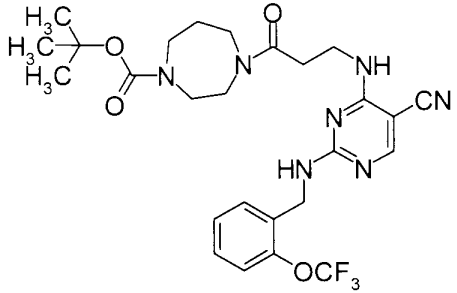
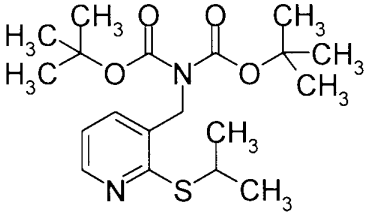
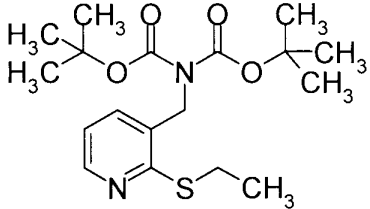
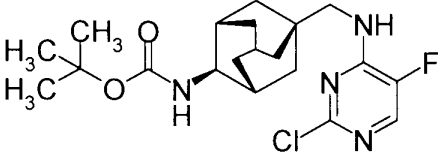
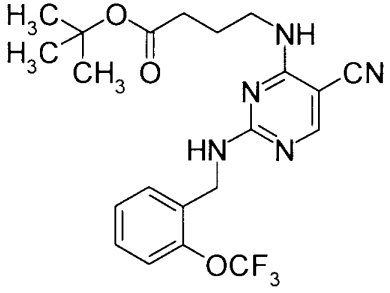
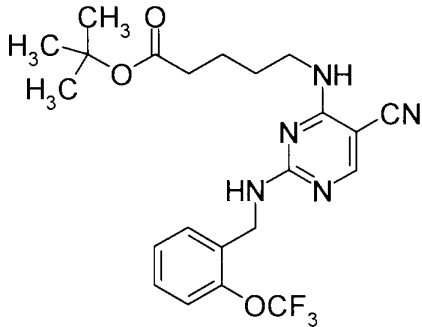
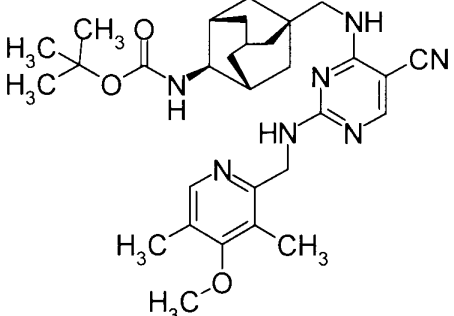
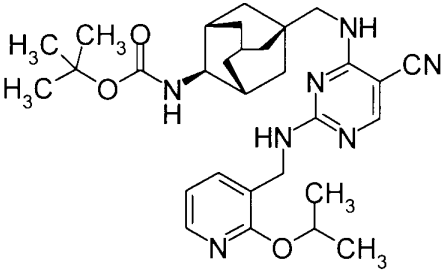
40

【表 2 9】

PEx	Str	PEx	Str
263 rel		264	
265		266	
267		268 rel	
269 rel		270	
271		272	

【 0 1 6 2 】

【表 30】

PEx	Str	PEx	Str
273		274	
275		276 rel	
277		278	
279 rel		280 rel	

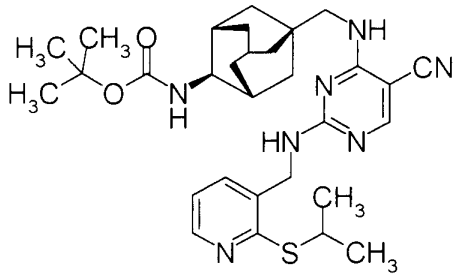
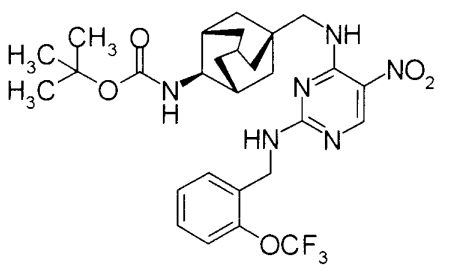
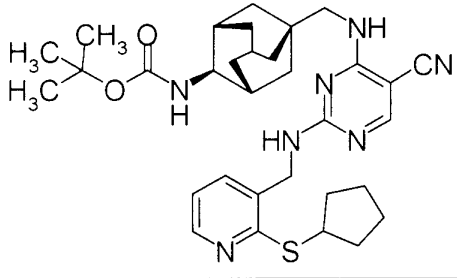
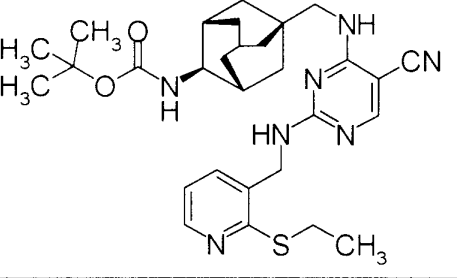
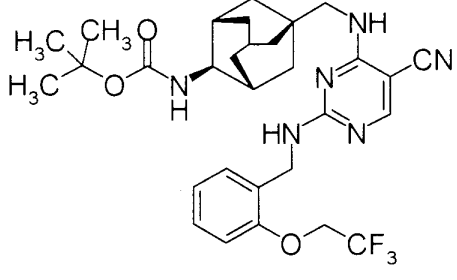
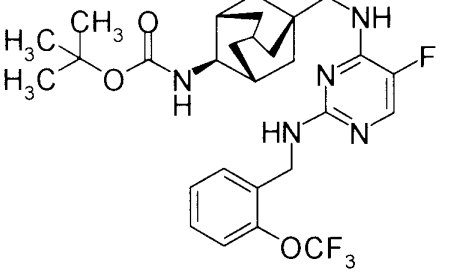
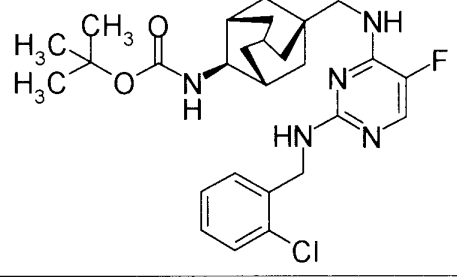
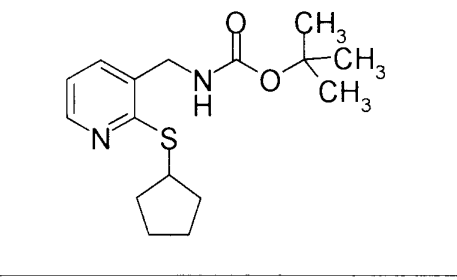
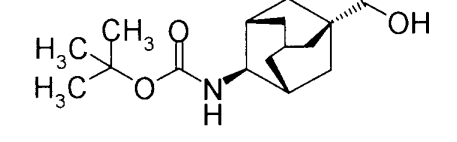
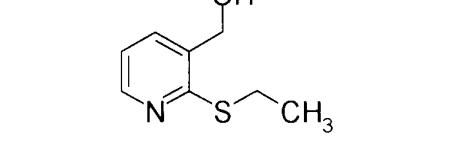
【0163】

10

20

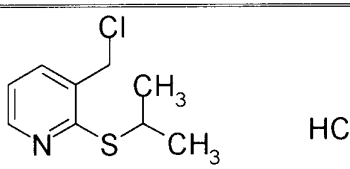
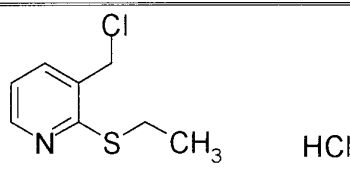
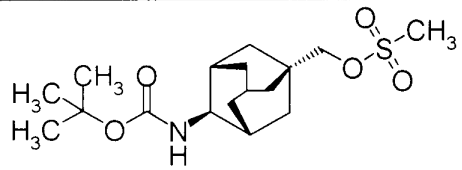
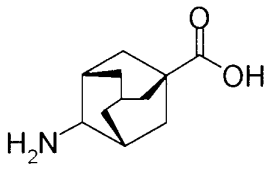
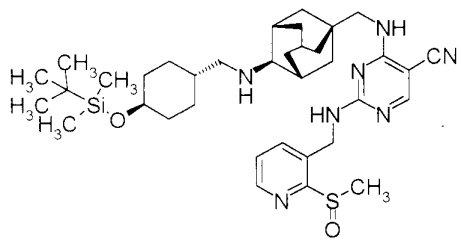
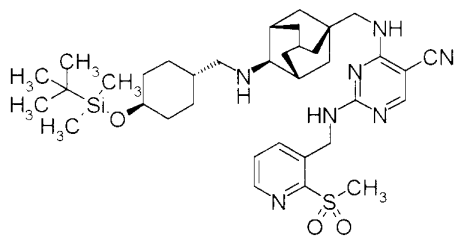
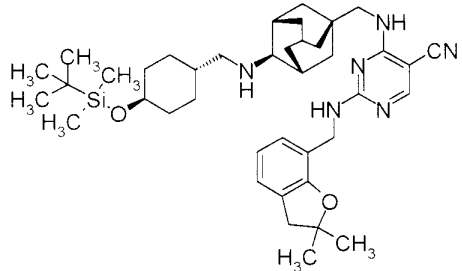
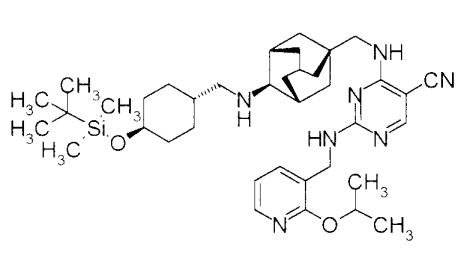
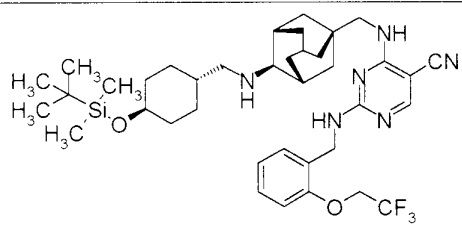
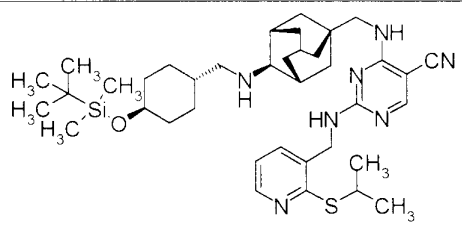
30

【表 3 1】

PEx	Str	PEx	Str
281 rel		282 rel	
283 rel		284 rel	
285 rel		286 rel	
287 rel		288	
289 rel		290	

【 0 1 6 4 】

【表 3 2】

PEx	Str	PEx	Str
291		292	
293 rel		294 rel	
295 rel		296 rel	
297 rel		298 rel	
299 rel		300 rel	

【 0 1 6 5 】

【表 3 3】

PEx	Str	PEx	Str
301 rel		302 rel	
303 rel		304 rel	
305 rel		306 rel	
307 rel		308 rel	
309 rel		310 rel	
311 rel		312 rel	

10

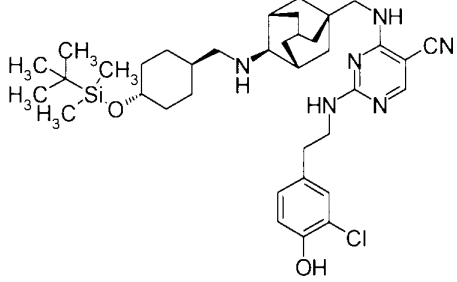
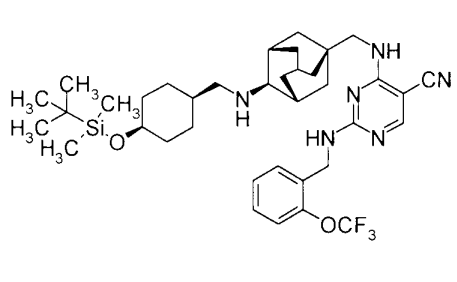
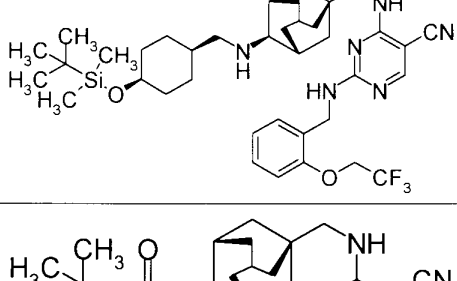
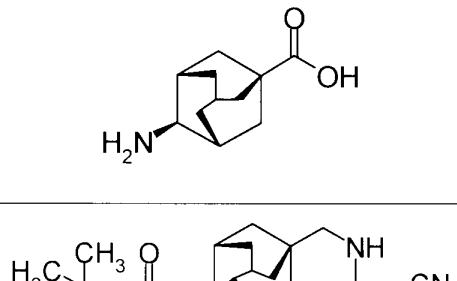
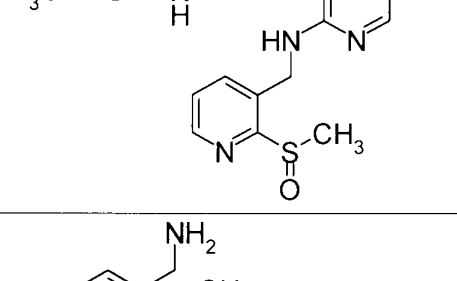
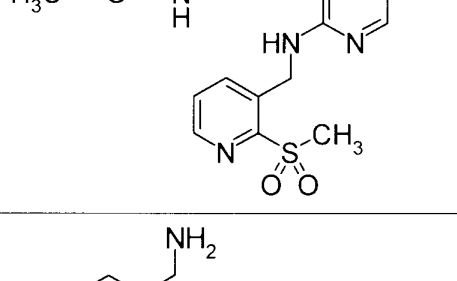
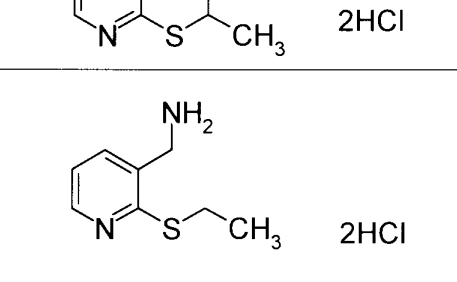
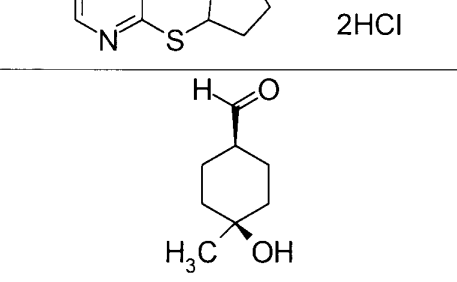
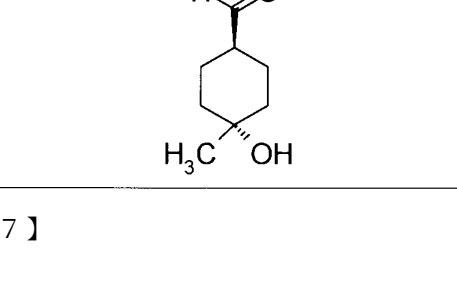
20

30

40

【0166】

【表 3 4】

PEx	Str	PEx	Str
313 rel		314 rel	
315 rel		316 rel	
317 rel		318 rel	
319		320	
321		322	
323			

【0 1 6 7】

【表 3 5】

PEx	Syn	Dat	PEx	Syn	Dat
1	P1	ESI+:451	2	P2	ESI+:384
3	P3	ESI+:594	4	P4	ESI+:368
5	P4	ESI+:382	6	P6	ESI+:283
7	P7	ESI+:437	8	P7	ESI+:344
9	P9	ESI+:358	10	P10	ESI+:249
11	P11	ESI+:223	12	P12	ESI+:510
13	P12	ESI+:536	14	P12	ESI+:536
15	P12	ESI+:572	16	P12	ESI+:572
17	P12	ESI+:572	18	P12	ESI+:558
19	P19	ESI+:411	20	P20	ESI+:351
21	P21	ESI+:351	22	P20	ESI+:238
23	P23	ESI+:281	24	P24	ESI+:315
25	P24	ESI+:315	26	P24	ESI+:224
27	P27	ESI+:422, 424	28	P28	FAB+:414
29	P29	ESI+:559	30	P29	ESI+:559
31	P31	ESI+:403	32	P31	ESI+:385
33	P31	ESI+:404	34	P31	ESI+:434
35	P31	ESI+:437, 439	36	P36	ESI+:290
37	P37	ESI+:430	38	P37	ESI+:529
39	P37	ESI+:555	40	P37	ESI+:607
41	P37	ESI+:607	42	P37	ESI+:424
43	P37	ESI+:516	44	P37	ESI+:507
45	P37	ESI+:507	46	P37	ESI+:464
47	P37	ESI+:474, 476	48	P37	ESI+:613, 615, 617
49	P37	ESI+:621	50	P37	ESI+:587
51	P37	ESI+:460	52	P37	ESI+:524
53	P37	ESI+:493	54	P54	ESI+:313, 315
55	P54	ESI+:531	56	P54	ESI+:519
57	P54	ESI+:597	58	P54	ESI+:503
59	P54	ESI+:519	60	P54	ESI+:490
61	P54	ESI+:490	62	P54	ESI+:490
63	P54	ESI+:523, 525	64	P54	ESI+:523, 525
65	P54	ESI+:523, 525	66	P54	ESI+:567, 569
67	P54	ESI+:529	68	P54	ESI+:515
69	P54	ESI+:505	70	P54	ESI+:589, 591
71	P54	ESI+:549	72	P54	ESI+:579, 581, 583
73	P54	ESI+:579, 581, 583	74	P54	ESI+:535

【 0 1 6 8 】

【表 3 6】

PEx	Syn	Dat	PEx	Syn	Dat
75	P54	no data	76	P54	ESI+:557, 559, 561
77	P54	ESI+:519	78	P54	ESI+:553, 555
79	P54	ESI+:596	80	P54	ESI+:549
81	P54	ESI+:524, 526	82	P54	ESI+:579
83	P54	ESI+:351, 353	84	P54	no data
85	P54	no data	86	P54	ESI+:571
87	P54	ESI+:584	88	P54	ESI+:571
89	P54	ESI+:575, 577	90	P54	ESI+:566
91	P54	ESI+:563	92	P54	ESI+:541
93	P54	ESI+:541	94	P54	ESI+:571
95	P54	ESI+:555	96	P54	ESI+:561, 563
97	P54	ESI+:618, 620	98	P54	ESI+:301, 303
99	P54	ESI+:297, 299	100	P100	ESI+:372, 374
101	P101	ESI+:372, 374	102	P100	ESI+:650
103	P100	ESI+:650	104	P104	ESI+:587, 589
105	P105	ESI+:380	106	P106	ESI+:352
107	P107	ESI+:255	108	P108	ESI+:408
109	P109	ESI+:300	110	P109	ESI+:661
111	P109	ESI+:677	112	P112	ESI+:527
113	P113	ESI+:527	114	P112	ESI+:649
115	P112	ESI+:611	116	P112	ESI+:606, 608
117	P117	ESI+:468	118	P117	ESI+:480
119	P117	ESI+:496	120	P120	ESI+:551
121	P121	ESI+:589	122	P122	no data
123	P123	ESI+:168	124	P124	ESI+:315
125	P124	ESI+:329	126	P126	ESI+:182
127	P126	ESI+:168	128	P126	ESI+:181
129	P126	NMR1:3.91-4.01 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.09-7.14 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.30-7.51 (2H, m), 8.27- 8.45 (3H, m)	130	P126	ESI+:158, 160
131	P126	ESI+:215, 217	132	P132	ESI+:215
133	P133	ESI-:375	134	P134	ESI+:279
135	P134	ESI+:279	136	P134	ESI+:295
137	P137	ESI+:380, 382	138	P138	ESI+:472
139	P139	ESI+:314	140	P140	ESI+:413

【0169】

【表 3 7】

PEx	Syn	Dat	PEx	Syn	Dat
141	P140	ESI+: 413	142	P142	ESI+: 232
143	P143	ESI+: 210	144	P144	FAB+: 324
145	P145	ESI+: 285, 287, 289	146	P146	ESI+: 338, 340
147	P147	ESI+: 288	148	P148	ESI+: 362
149	P149	ESI+: 302	150	P150	ESI+: 337
151	P3	ESI+: 270	152	P4	ESI+: 481, 483
153	P20、P21	ESI+: 288	154	P154	ESI+: 299, 301
155	P154	ESI+: 299, 301	156	P154	ESI+: 285, 287
157	P27	ESI+: 355	158	P27	ESI+: 339
159	P27	ESI+: 365, 367	160	P27	ESI+: 377
161	P29	ESI+: 537, 539	162	P29	ESI+: 663, 665
163	P29	ESI+: 663, 665	164	P29	ESI+: 649, 651
165	P37	ESI+: 156	166	P37	ESI+: 373
167	P37	ESI+: 515	168	P37	ESI+: 460, 462
169	P54	ESI+: 545	170	P54	ESI+: 559
171	P54	ESI+: 611	172	P54	ESI+: 478
173	P54	ESI+: 571	174	P54	ESI+: 537
175	P54	ESI+: 559, 561	176	P54	ESI+: 559, 561
177	P54	ESI+: 559, 561	178	P54	ESI+: 542
179	P54	ESI+: 536	180	P54	ESI+: 539
181	P54	ESI+: 547	182	P54	ESI+: 565
183	P54	ESI+: 565	184	P54	ESI+: 546, 548
185	P54	ESI+: 559, 561	186	P54	ESI+: 558
187	P54	ESI+: 536	188	P54	ESI+: 547
189	P54	ESI+: 520	190	P54	ESI+: 501
191	P54	ESI+: 485	192	P54	ESI+: 533
193	P54	ESI+: 584	194	P54	ESI+: 557
195	P54	ESI+: 555	196	P54	ESI+: 529
197	P54	ESI+: 565, 567	198	P54	ESI+: 466, 468
199	P54	ESI+: 567	200	P54	ESI+: 601, 603
201	P54	ESI+: 569	202	P202	ESI+: 325
203	P109	ESI+: 618	204	P109	ESI+: 656
205	P109	ESI+: 628	206	P109	ESI+: 606, 608
207	P109	ESI+: 592, 594	208	P112、P113	ESI+: 607
209	P112、P113	ESI+: 620, 622	210	P112、P113	ESI+: 670
211	P112、P113	ESI+: 547	212	P112、P113	ESI+: 675
213	P112、P113	ESI+: 663, 665	214	P112、P113	ESI+: 676

10

20

30

40

【表 3 8】

PEx	Syn	Dat	PEx	Syn	Dat
215	P112、P113	ESI+:660	216	P112、P113	ESI+:654
217	P112、P113	ESI+:649, 651	218	P112、P113	ESI+:662
219	P112、P113	ESI+:646	220	P112、P113	ESI+:640
221	P112、P113	ESI+:699	222	P112、P113	ESI+:485, 487, 489
223	P112、P113	ESI+:683	224	P112、P113	ESI+:681
225	P112、P113	ESI+:655	226	P112、P113	ESI+:620, 622; TLC2:Rf=0.5
227	P112、P113	ESI+:620, 622; TLC2:Rf=0.45	228	P112、P113	ESI+:634, 636; TLC1:Rf=0.8
229	P112、P113	ESI+:634, 636; TLC1:Rf=0.7	230	P112、P113	ESI+:634, 636
231	P112、P113	ESI+:650	232	P112、P113	ESI+:578, 580
233	P112、P113	ESI+:616; TLC2:Rf=0.5	234	P112、P113	ESI+:616; TLC2:Rf=0.45
235	P112、P113	no data	236	P112、P113	ESI+:592, 594
237	P112、P113	no data	238	P238	ESI+:621
239	P239、P240	ESI+:670; TLC2:Rf=0.5	240	P239、P240	ESI+:670; TLC2:Rf=0.45
241	P241	ESI+:158, 160	242	P241	ESI+:174, 176
243	P117	ESI+:389	244	P117	ESI+:484
245	P245	ESI+:152	246	P246	ESI+:290
247	P126	ESI+:155	248	P126	ESI+:139
249	P126	ESI+:143, 145	250	P126	ESI+:155
251	P126	ESI+:148	252	P132	ESI+:168
253	P132	ESI+:203	254	P138	ESI+:434
255	P138	ESI+:457	256	P138	ESI+:441
257	P138	ESI+:422, 424	258	P138	no data
259	P138	no data	260	P260	ESI+:270
261	P261	ESI+:155	262	P262	ESI+:658
263	P263	ESI+:318	264	P263	NMR1:1.40 (9H, s), 4.11–4.28 (2H, m), 7.38–7.76 (2H, m), 7.64–7.76 (1H, m), 8.25–8.33 (1H, m)
265	P4	ESI+:395	266	P4	ESI-:408

【0 1 7 1】

10

20

30

40

【表 3 9】

PEx	Syn	Dat	PEx	Syn	Dat
267	P267	NMR2: 1. 23 (3H, s), 1. 43-1. 50 (2H, m), 1. 56-1. 64 (2H, m), 1. 88-1. 94 (1H, m), 2. 14-2. 23 (2H, m), 2. 33-2. 39 (1H, m), 3. 54 (3H, s), 5. 78 (1H, s)	268	P10	ESI+: 329
269	P269	ESI+: 281	270	P12	ESI-: 562
271	P12	ESI-: 576	272	P12	ESI+: 563
273	P12	ESI+: 563	274	P27	ESI+: 383
275	P27	ESI+: 369	276	P37	ESI+: 411, 413
277	P37	ESI-: 450	278	P37	ESI+: 466
279	P54	ESI+: 548	280	P54	ESI+: 548
281	P54	ESI+: 564	282	P54	ESI+: 593
283	P54	ESI+: 591	284	P54	ESI+: 550
285	P54	ESI+: 587	286	P286	ESI+: 566
287	P286	ESI+: 516, 518	288	P288	ESI+: 309
289	P289	ESI+: 304	290	P289	ESI+: 170
291	P241	ESI+: 202, 204	292	P241	ESI+: 188, 190
293	P149	ESI+: 382	294	P294	ESI+: 196
295	P112、P113	ESI+: 678	296	P112、P113	ESI+: 694
297	P112、P113	ESI+: 689	298	P112、P113	ESI+: 675
299	P112、P113	ESI+: 713	300	P112、P113	ESI+: 691
301	P112、P113	ESI+: 624, 626	302	P112、P113	ESI+: 662
303	P112、P113	ESI+: 719	304	P112、P113	ESI+: 669, 671
305	P112、P113	ESI+: 649, 651	306	P112、P113	ESI+: 646
307	P112、P113	ESI+: 692	308	P112、P113	ESI+: 642, 644
309	P112、P113	ESI+: 677	310	P112、P113	ESI+: 676
311	P112、P113	ESI+: 705, 707	312	P112、P113	ESI+: 695
313	P112、P113	ESI+: 679, 681	314	P112、P113	ESI+: 699
315	P112、P113	ESI+: 713	316	P316	NMR3: 1. 66-1. 75 (2H, m), 1. 82-1. 95 (6H, m), 1. 95-2. 08 (3H, m), 2. 12-2. 20 (2H, m), 3. 50-3. 55 (1H, m)

【 0 1 7 2 】

【表 40】

PEx	Syn	Dat	PEx	Syn	Dat
317	P120	ESI+:574	318	P120	ESI+:568
319	P126	ESI+:183	320	P126	ESI+:209
321	P126	ESI+:169	322	P322、P323	NMR2:1.26(3H, s), 1.40-1.48(2H, m), 1.68-1.86(6H, m), 2.13-2.19(1H, m), 9.64(1H, s)
323	P322、P323	NMR2:1.22(3H, s), 1.46-1.73(6H, m), 1.92-1.99(2H, m), 2.30-2.36(1H, m), 9.69(1H, s)			

10

【0173】

実施例 1

rel-1-[(1R,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]-D-プロリン ベンジルエステル(100mg)のEtOH(5ml)溶液に10%Pd/C(50%含水晶、20mg)を加え、水素雰囲気下、常圧にて室温で攪拌した。反応終了後、セライト濾過にて触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を分取用アルミナ薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-1-[(1R,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]-D-プロリンを74.4mg得た。

20

【0174】

実施例 3

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のDMF(0.2ml)溶液にヨードベンゼン(14.2 μ l)、酢酸セシウム(50.8mg)、ヨウ化銅(I)(20.2mg)を加え、マイクロウェーブ照射下、90℃にて24時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを5.1mg得た。

30

【0175】

実施例 4

氷冷下、rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のDMF(1.0ml)溶液にDIPEA(27.7 μ l)、塩化アセチル(10.3 μ l)を順次加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-N-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]アセトアミドを46mg得た。

40

【0176】

実施例 5

rel-(4R)-1-[(1R,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}アミ

50

ノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]-4-ヒドロキシ-D-プロリン(23mg)のDMF(0.5ml)溶液に、塩化アンモニウム(6.3mg)、HOBt(15.9mg)、WSC(18.3mg)を順次加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(THF)、次いでアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-(4R)-1-[(1R,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]-4-ヒドロキシ-D-プロリンアミドを10mg得た。

【0177】

10

実施例 6

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のDMF(1.0ml)溶液に、ニコチン酸(14.3mg)、HOBt(15.7mg)、WSC(18.1mg)を順次加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、rel-N-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]ニコチンアミドを58mg得た。

【0178】

20

実施例 7

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(2.5ml)溶液に、炭酸ナトリウム(44.8mg)、1,3-ジブロモプロパン(43.2 μ l)を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃にて30分間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アゼチジン-1-イルアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを45mg得た。

30

【0179】

実施例 16

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(30mg)のDMF(0.6ml)溶液に、DIPEA(22.1 μ l)、2-ブromoエタノール(4.5 μ l)を加え、60℃で加熱撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)、次いで分取用アルミナ薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル]アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを25mg得た。

40

【0180】

実施例 32

4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のDMF(1ml)溶液に(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(47.7mg)および炭酸カリウム(29.2mg)を加え、70℃で12時間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)で精製し、4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2,2-ジメチ-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル]アミノ}アダマン

50

タン-1-イル}メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを21mg得た。

【0181】

実施例36

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル}メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のEtOH(1.0ml)とTHF(0.5ml)混合溶液にオキシラン-2-イルメタノール(8.2 μ l)を加え、室温にて24時間攪拌した。オキシラン-2-イルメタノール(82.1 μ l)を追加し、室温にてさらに48時間攪拌した。反応混合液をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを25mg得た。

10

【0182】

実施例39

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル}メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)の1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン(1.0ml)溶液に、DIPEA(36.9 μ l)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(18.3 μ l)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液をそのままシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを55mg得た。

20

【0183】

実施例40

4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル}メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)の1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン(0.5ml)溶液に2,2-ビス(ブromoメチル)プロパン-1,3-ジオール(221.8mg)および炭酸カリウム(146.3mg)を加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)により精製し、[(1S,3R,4S,5S)-4-[3,3-ビス(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル-アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを5mg得た。

30

【0184】

実施例41および42

rel-4-[(1R,3S,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルの立体異性体混合物(39mg)を逆相液体クロマトグラフィー(溶出液:0.2%蟻酸/MeOHと水の混合液)で分離分取精製することにより、rel-4-[(1R,3S,4R,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルの蟻酸塩とrel-4-[(1R,3S,4S,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルの蟻酸塩をそれぞれ単一異性体として得た。次いで、それらの蟻酸塩をそれぞれアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、rel-4-[(1R,3S,4R,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを19.1mg、rel-4-[(1R,3S,4S,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを10.4mg得た。

40

【0185】

50

実施例 4 3

rel-trans-4-{{[(1R,2S,3S,5S)-5-(アミノメチル)アダマンタン-2-イル]アミノ}シクロヘキサノール(80mg)の1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン(1.0ml)溶液に、DIPEA(0.20ml)、4-クロロ-2-{{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(108.6mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合液をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-{{[(1R,3S,4R,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル]アミノ}-2-{{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル}を73.4mg得た。

【0186】

10

実施例 6 3

rel-N-[(1R,2S,3S,5S)-5-{{[(5-シアノ-2-{{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル]アミノ}メチル}アダマンタン-2-イル]グリシン エチルエステル(24mg)のTHF(2.4ml)溶液に、4M水酸化リチウム水溶液(0.1ml)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液に1M塩酸(0.4ml)を加えて攪拌後、反応混合液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加えて固体を濾取後、減圧下乾燥した。得られた固体にEtOAcとジイソプロピルエーテルを加えて懸濁後、固体を濾取し、減圧下乾燥することによりrel-N-[(1R,2S,3S,5S)-5-{{[(5-シアノ-2-{{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル]アミノ}メチル}アダマンタン-2-イル]グリシン}を11.0mg得た。

【0187】

20

実施例 6 4

rel-4-{{[(1S,3R,5S)-4-オキソアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ}-2-{{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(40mg)のジクロロメタン(0.8ml)溶液に、trans-4-アミノシクロヘキサノール(14.7mg)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(53.9mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-{{[(1R,3S,5R)-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル]アミノ}-2-{{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル}を18mg得た。

【0188】

30

実施例 6 8

rel-4-{{[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ}-2-{{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のジクロロメタン(3.5ml)溶液に4-ヒドロキシシクロヘキサノン(39.4mg)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(146.3mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-{{[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル]アミノ}-2-{{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル}を60.6mg得た。

【0189】

40

実施例 1 0 5

rel-4-{{[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル]アミノ}-2-{{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のMeOH(2ml)溶液に37%ホルマリン水溶液(28.4 μl)と水素化シアノホウ素ナトリウム(8.3mg)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-{{[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-

50

ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを37.6mg得た。

【0190】

実施例117

rel-4-({[(1S,3R,5S)-4-オキソアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(30mg)のMeOH(3ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(13.5mg)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合物をEtOAcで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-({[(1S,3R,5S)-4-ヒ

10

【0191】

実施例118および119

氷冷下、rel-2-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-オキソシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(40mg)のTHF(2ml)溶液に、窒素雰囲気下で0.97M臭化メチルマグネシウムのTHF溶液(0.40ml)を滴下し、同温度で3時間攪拌した。反応混合液に水を加えてEtOAcで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH-2

20

8%アンモニア水)にて精製することにより、先ずrel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-[(2-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル (isomer A) を4.3mg、次いでrel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-[(2-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル (isomer B) を5.3mg得た。

【0192】

実施例120

4-[(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルメチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(40mg)のジクロロメタン(1ml)溶液に、氷冷下77%MCPBA(含水晶、21mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)で精製し、4-[(1-オキシド-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルメチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを19mg得た。

30

【0193】

実施例121

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(88mg)のジクロロメタン(2ml)溶液に75%MCPBA(含水晶、106.1mg)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加えてEtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)、次いで分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを8.8mg得た。

40

【0194】

実施例122

50

4-[(3-endo)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]アミノ}-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(16mg)のMeOH(1ml)溶液に蟻酸アンモニウム(100mg)と触媒量の10%Pd/C(50%含水晶)を加え、6時間加熱還流した。反応混合液を室温まで放冷した後、触媒を除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、4-[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]アミノ}-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを8.0mg得た。

【0195】

10

実施例123

tert-ブチル rel-{(1R,2S,3S,5S)-5-[(2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-5-シアノピリミジン-4-イル]アミノ)メチル}アダマンタン-2-イル}カルバマート(70mg)のジクロロメタン(1ml)溶液にトリフルオロ酢酸(0.135ml)を加え室温にて終夜攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、室温にて3時間攪拌した。析出した固体を濾取して水洗後、減圧下乾燥することでrel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリルを55mg得た。

【0196】

20

実施例170

tert-ブチル 3-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル]アミノ)メチル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートジオキサン(0.6ml)溶液に4M塩化水素ジオキサン溶液(0.28ml)を加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、4-[(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル 2塩酸塩を56mg得た。

【0197】

実施例175

4-([1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のEtOH(3ml)溶液に1M塩酸(1ml)を加え、60℃にて24時間攪拌した。反応混合液に1M塩酸(1ml)を追加し、60℃にてさらに24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にEtOAcとEtOHを加えた。析出した固体を濾取し、EtOAcで洗浄後、減圧下乾燥することで4-[(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル 2塩酸塩を53.1mg得た。

30

【0198】

実施例176

ベンジル rel-{(1R,2S,3S,5S)-5-[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル]アミノ)メチル}アダマンタン-2-イル}カルバマート(55mg)のMeOH(3ml)溶液に10%Pd/C(50%含水晶、15mg)を加え、水素雰囲気下、常圧にて室温で6時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を分取用アルミナ薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを20.0mg得た。

40

【0199】

実施例186

ベンジル rel-{(1R,2S,3S,5S)-5-[(5-シアノ-2-[(2,5-ジクロロベンジル)アミノ]ピリミジン-4-イル]アミノ)メチル}アダマンタン-2-イル}カルバマート(45mg)の酢酸(1.5ml)溶液に48%臭化水素酸(1.5ml)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をEtOAcで溶解し、炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

50

リウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-[(2,5-ジクロロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリルを18mg得た。

【0200】

実施例188

rel-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2-フェニル-1,3-ジオキサン-4-イル)メチル]アミノ}アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-5-カルボニトリル(54mg)のTHF(1.5ml)溶液に1M塩酸(1.5ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、飽和重曹水を加えた。析出物を濾取し、減圧下乾燥することによって得られた固体をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2,4-ジヒドロキシブチル)アミノ]アダマンタン-1-イル]メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを41.2mg得た。

【0201】

実施例191

rel-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)アミノ]アダマンタン-1-イル]メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(55mg)のTHF(1.0ml)溶液に1M塩酸(1.0ml)を加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液を減圧下濃縮後、残渣にジクロロメタンを加え減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することで、rel-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル 2塩酸塩を50.5mg得た。

【0202】

実施例203

氷冷下、rel-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-アミノアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のDMF(1.0ml)溶液にDIPEA(27.7 μ l)とメタンスルホンクロリド(8.6 μ l)を順次加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-N-[(1R,2S,3S,5S)-5-{[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル}アダマンタン-2-イル]メタンスルホンアミドを31mg得た。

【0203】

実施例206

氷冷下、rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-([[(1S,3R,5S)-4-ピペラジン-1-イルアダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(18mg)のDMF(360 μ l)溶液に、トリエチルアミン(3.6 μ l)、無水酢酸(7.6 μ l)を順次加え室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液をEtOAcで希釈し、水(3回)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、rel-4-([[(1S,3R,5S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリルを16.2mg得た。

【0204】

実施例207

rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-[(2-クロロエチル)アミノ]アダマンタン-1-イル]メチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(27.0mg)と(2S)-ピロリジン-2-イルメタノール(7.9mg)のDMF(0.27ml)溶液にヨウ化カリウム(13.8mg)とDIPEA(0.0

2ml)を加え、75℃で2時間攪拌後、(2S)-ピロリジン-2-イルメタノール(1.1mg)を追加して同温度でさらに2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-({[(1R,3R,4S,5S)-4-({2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)エチル}アミノ)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを25.4mg得た。

【0205】

実施例220

rel-4-[(1R,3S,4R,5R)-4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル]メチル)アミノ]-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(30mg)のDMI(1.0ml)溶液に、DIPEA(80.4μl)と2-ブromoエタノール(8.2μl)を加え、120度にて加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、そのままアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-({[(1R,3S,4R,5R)-4-[(cis-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]シクロヘキシル}アミノ)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを17.6mg得た。

【0206】

実施例235

rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4-オキソシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル]メチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(50mg)のジクロロメタン(3.0ml)溶液に4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(30.4mg)、トリエチルアミン(26.7μl)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(61.2mg)を順次加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを13.1mg得た。

【0207】

実施例281

rel-4-[(1R,3S,4R,5R)-4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル)アミノ]アダマンタン-1-イル]メチル)アミノ]-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(40mg)のジクロロメタン(2.0ml)溶液に1-アセチルピペリジン-4-オン(21.7mg)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(48.9mg)を順次加え、室温にて攪拌した。反応終了後、反応混合液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-({[(1R,3S,4R,5R)-4-[(cis-4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}アミノ)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリルを54mg得た。

【0208】

実施例338

rel-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-({[trans-4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロヘキシル]メチル}アミノ)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-[(2-シアノベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(68mg)のMeOH(1.4ml)懸濁液に1M塩酸(0.6ml)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をクロロホルムで希釈し、氷冷下飽和重曹水を加えた。混合物をクロロホルム-MeOH(10:1)混合溶媒で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、rel-2-[(2-シアノベンジル)アミノ]-4-({[(1S,3R,4S,5S)-4-({[trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]メチル}アミノ)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを49.4mg得た。

【0209】

実施例351

氷冷下、4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(3-{[tert-ブチルジメチル]シリル}オキシプロピル)(メチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(55mg)のTHF(2mL)溶液に1M テトラブチルアンモニウム フルオリドのTHF溶液(0.20mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、そのままアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(メチルスルファニル)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを25mg得た。

10

【0210】

実施例353

rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)アゼチジン-1-イル]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル(64mg)のEtOH(1.28ml)とTHF(1.28ml)の混合溶液にヒドラジン-水和物(18.9μl)を加え、加熱還流した。不溶物を濾過除去後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にクロロホルムを加え、水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリルを14mg得た。

20

【0211】

実施例356

rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(ピペリジン-4-イルメチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリル(40mg)のDMI溶液(1ml)に1-フルオロ-3-ヨードプロパン(18mg)とDIPEA(0.017ml)を加え、100℃で1時間マイクロウェーブを照射した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、そのままアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製することにより、rel-2-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イルメチル]メチル}アミノ)アダマンタン-1-イル}メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを20mg得た。

30

【0212】

実施例376

氷冷下、tert-ブチル 4-{4-[(5-シアノ-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ブタノイル}ピペラジン-1-カルボキシレート(205mg)のジクロロメタン(4.1ml)溶液にTFA(0.75ml)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、氷冷下、炭酸カリウム水溶液を加え、室温で攪拌した。析出した固体をろ取し、乾燥後、アミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製した。所望の化合物を含むフラクションを濃縮し、残渣に4M塩化水素 酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮乾固することにより4-{4-オキソ-4-(ピペラジン-1-イル)ブチル}アミノ}-2-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル 2塩酸塩を65.6mg得た。

40

【0213】

実施例412

rel-4-[(1S,3R,4S,5S)-4-[(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)アミノ]アダマンタン-1-イル}メチル)アミノ]-2-{[2-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(140mg)のTHF溶液(3ml)に1M塩酸(2ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、飽和重曹水を加えてEtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下

50

溶媒を留去し、残渣をアミノシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製することにより、rel-2-([2-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-4-([[(1S,3R,4S,5S)-4-{[(4-オキソシクロヘキシル)メチル]アミノ}アダマンタン-1-イル]メチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを100mg得た。

【0214】

上記実施例の方法と同様にして、各実施例化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。各実施例化合物の構造と、製法及び物理化学的データを以下の表に示す。

【0215】

【表41】

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

【0216】

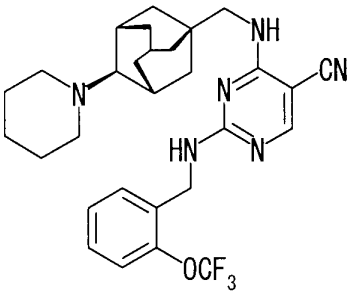
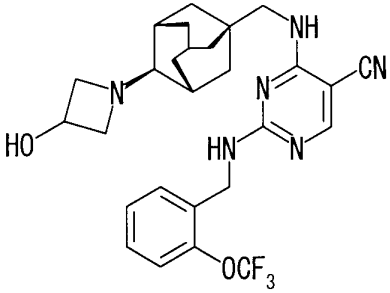
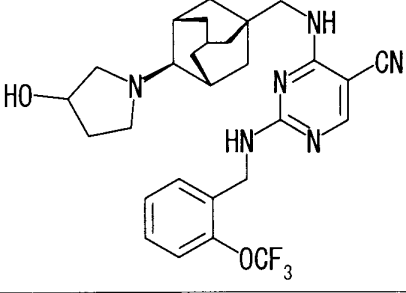
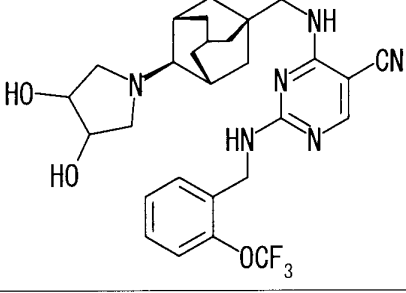
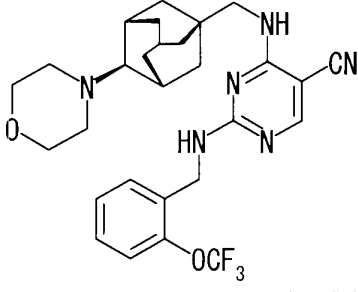
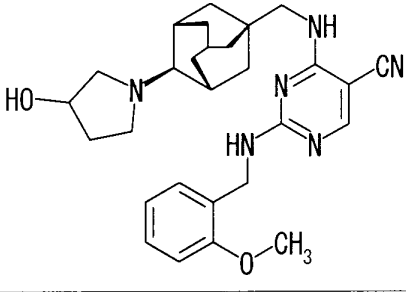
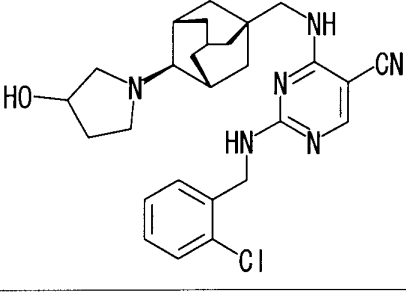
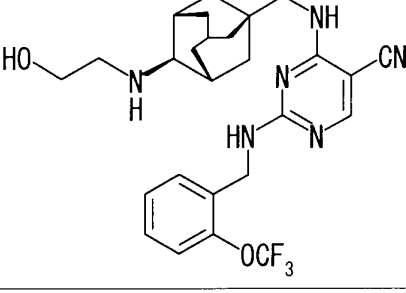
10

20

30

40

【表 4 2】

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

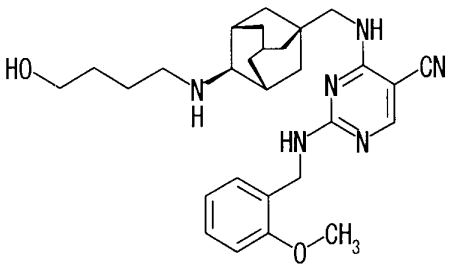
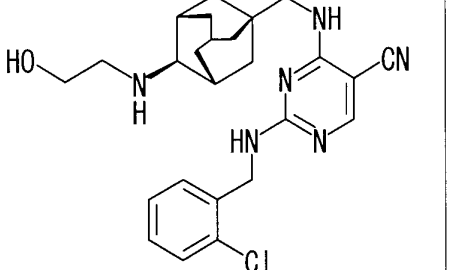
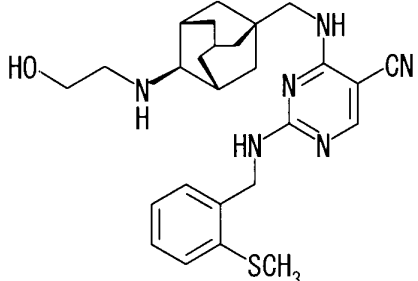
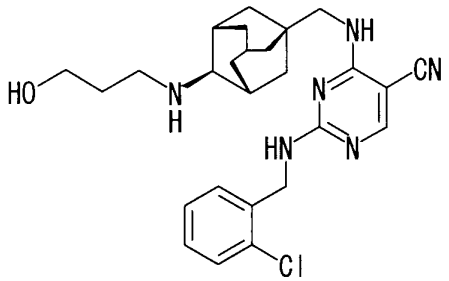
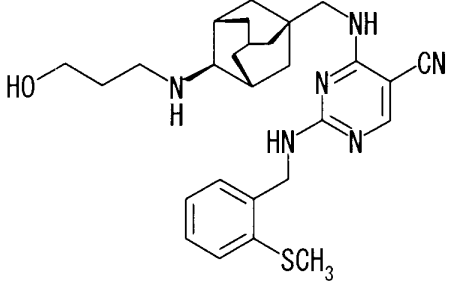
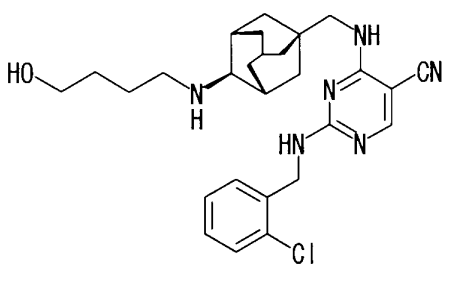
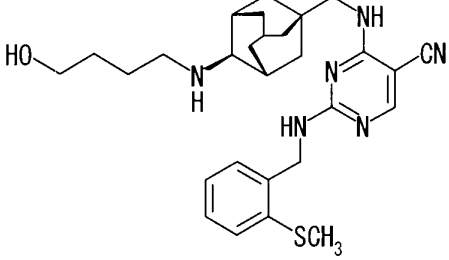
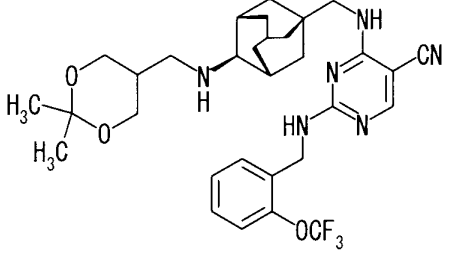
【 0 2 1 7 】

【表 4 3】

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

【 0 2 1 8 】

【表 4 4】

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

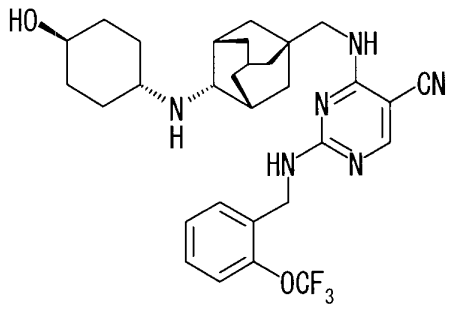
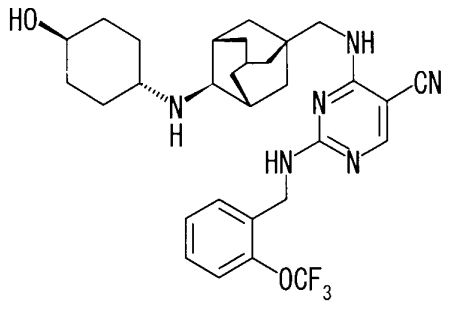
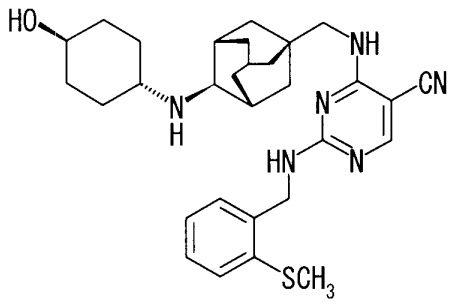
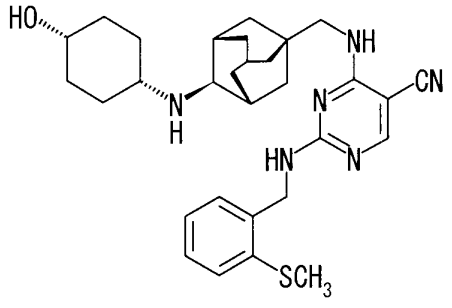
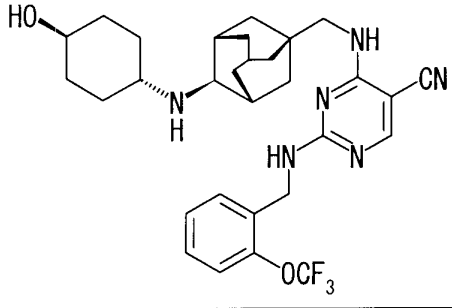
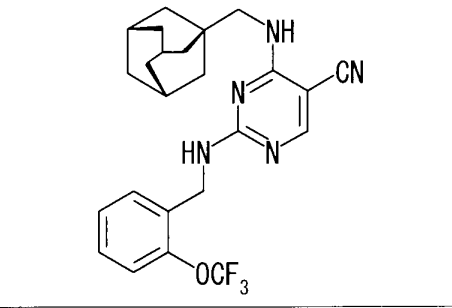
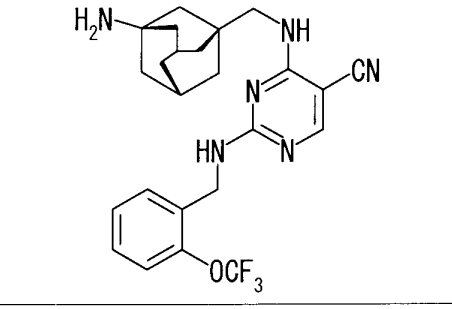
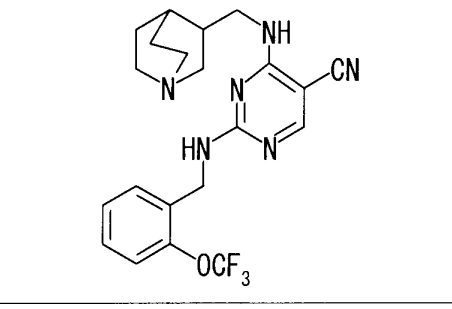
【 0 2 1 9 】

10

20

30

【表 4 6】

Ex	Str	Ex	Str
41 rel		42 rel	
43 rel		44 rel	
45 rel		46 rel	
47 rel		48	

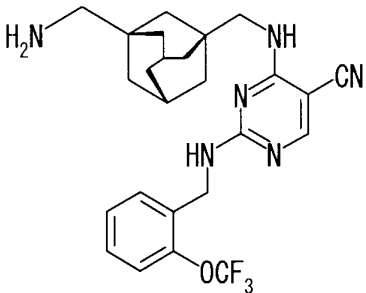
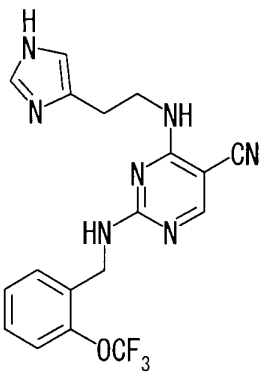
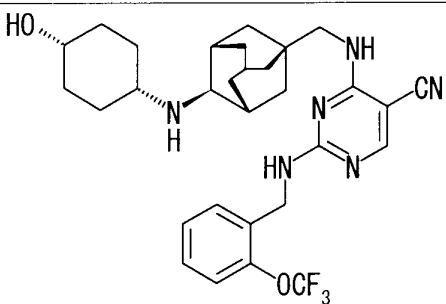
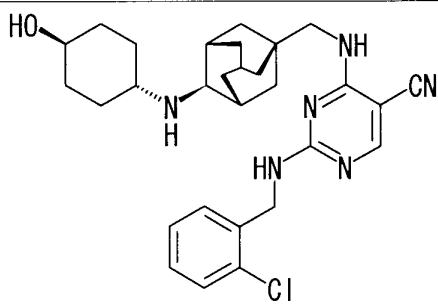
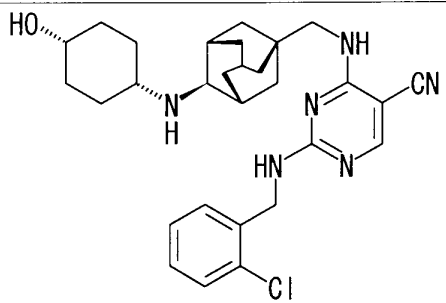
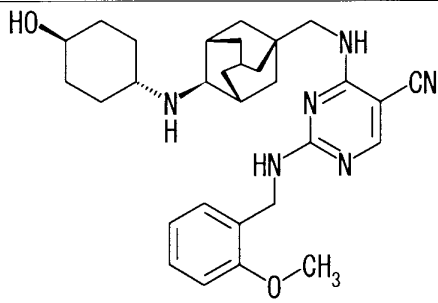
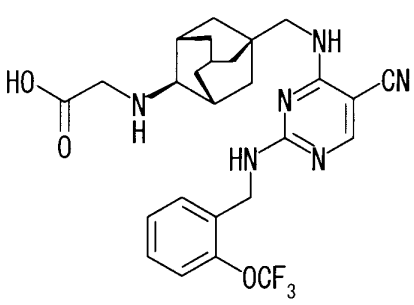
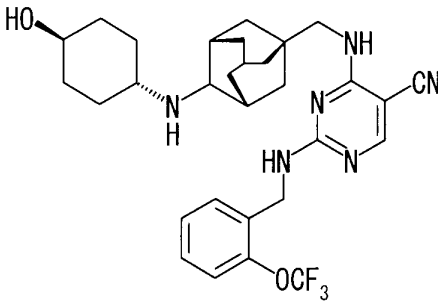
【 0 2 2 1 】

【表 4 7】

Ex	Str	Ex	Str
49		50	
51 rel		52 rel	
53 rel		54 rel	
55 rel		56	

【 0 2 2 2 】

【表 4 8】

Ex	Str	Ex	Str
57 rel		58	
59 rel		60 rel	
61 rel		62 rel	
63 rel		64 rel	

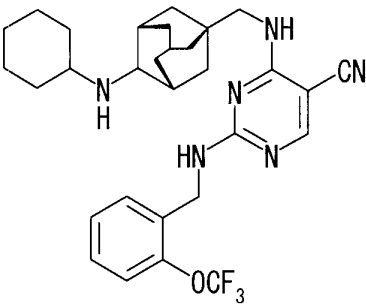
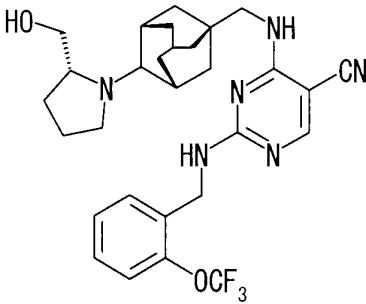
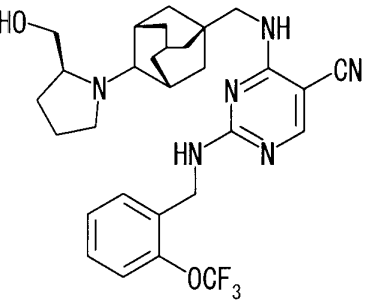
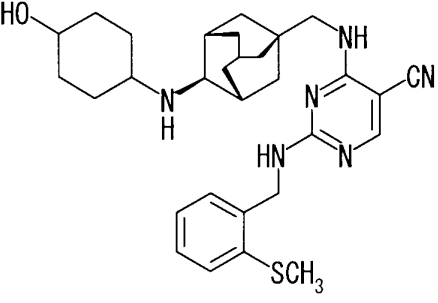
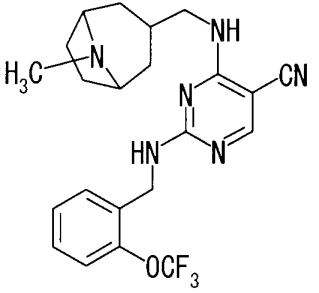
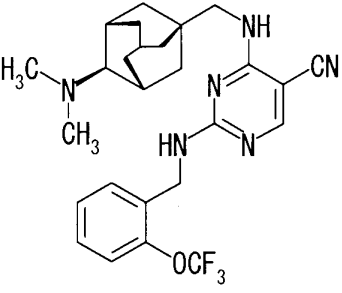
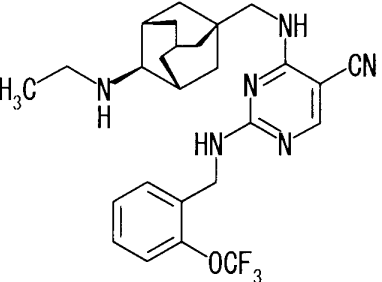
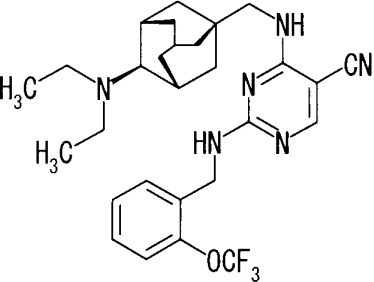
【 0 2 2 3 】

10

20

30

【表 4 9】

Ex	Str	Ex	Str
65 rel		66 rel	
67 rel		68 rel	
69		70 rel	
71 rel		72 rel	

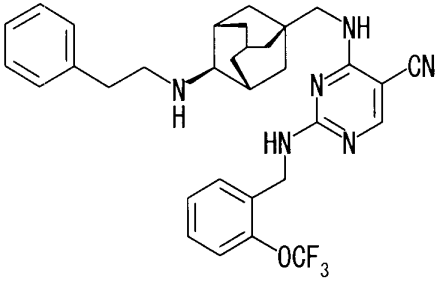
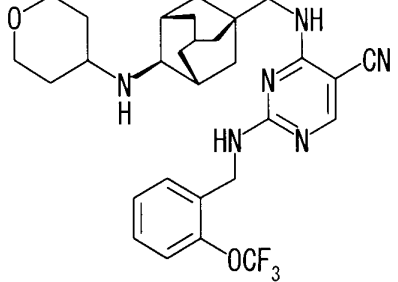
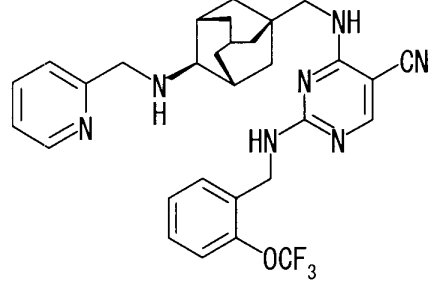
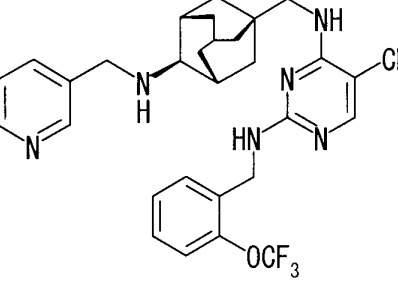
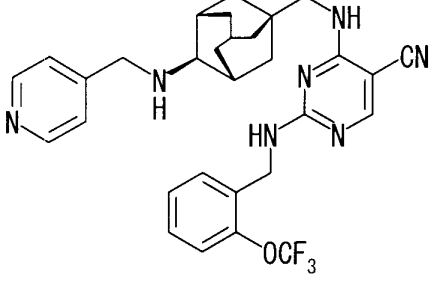
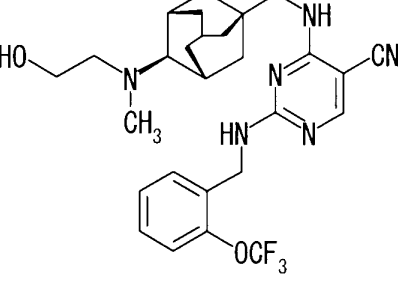
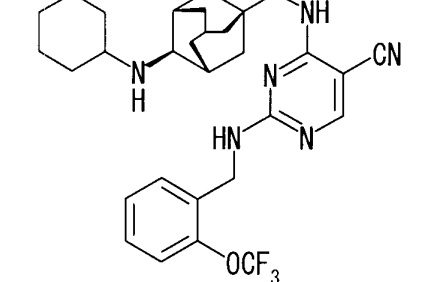
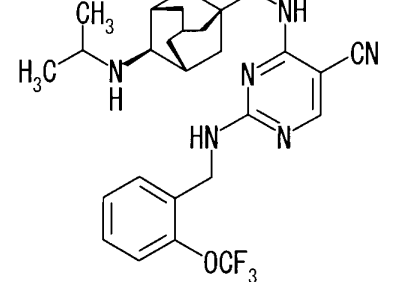
【 0 2 2 4 】

10

20

30

【表 5 0】

Ex	Str	Ex	Str
73 rel		74 rel	
75 rel		76 rel	
77 rel		78 rel	
79 rel		80 rel	

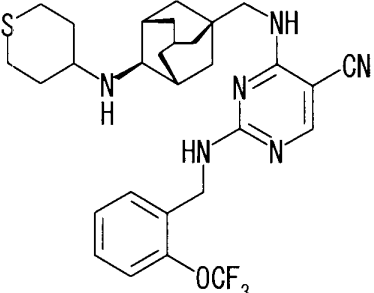
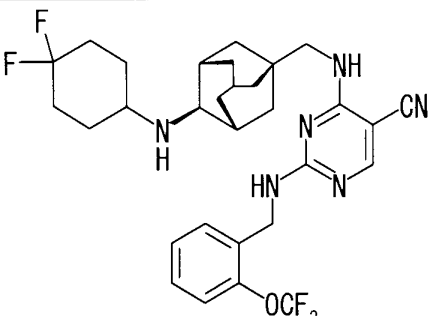
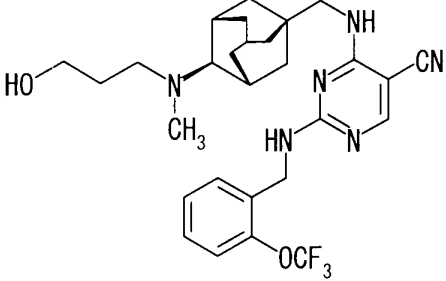
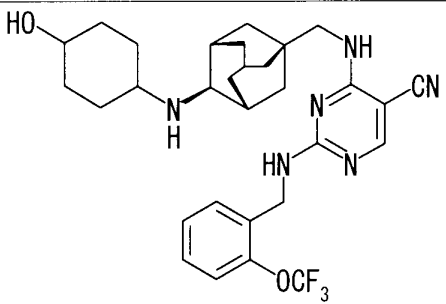
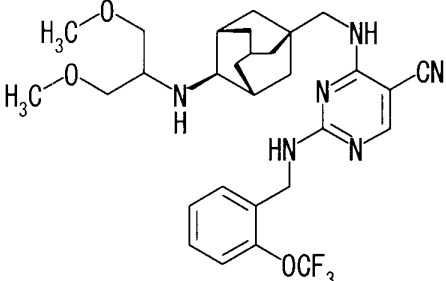
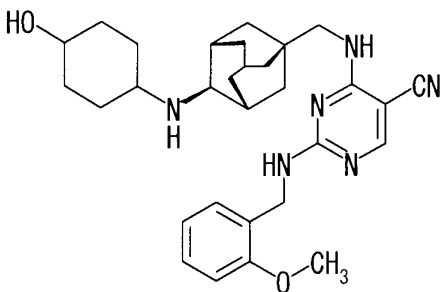
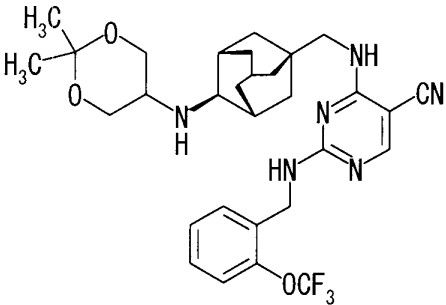
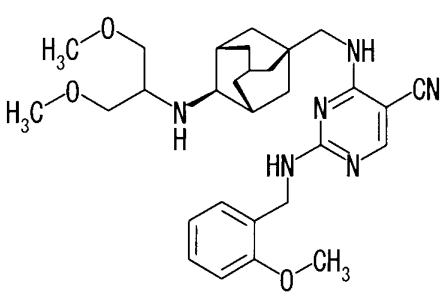
【 0 2 2 5 】

10

20

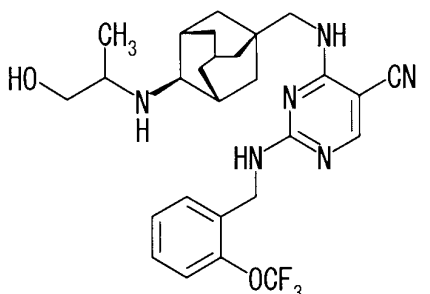
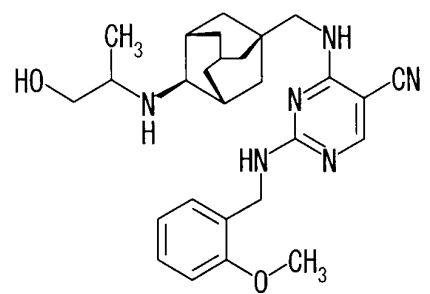
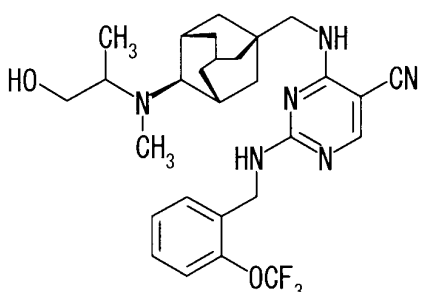
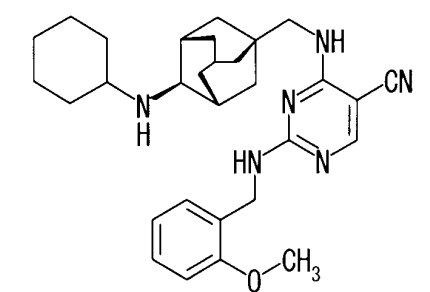
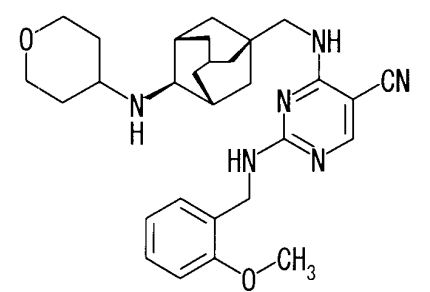
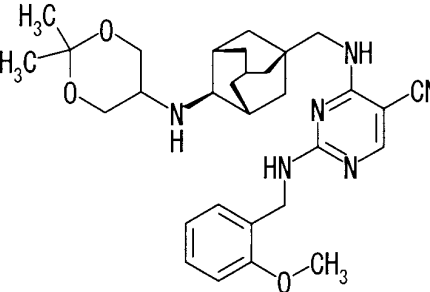
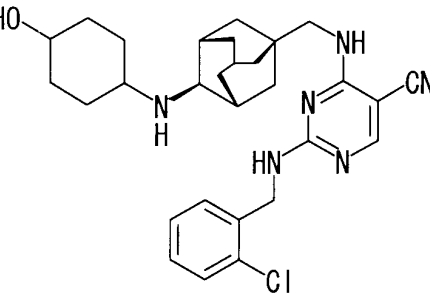
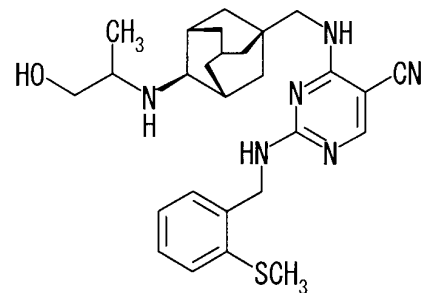
30

【表 5 1】

Ex	Str	Ex	Str
81 rel		82 rel	
83 rel		84 rel	
85 rel		86 rel	
87 rel		88 rel	

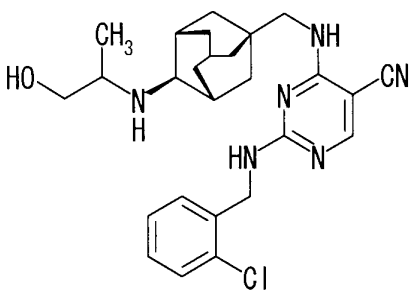
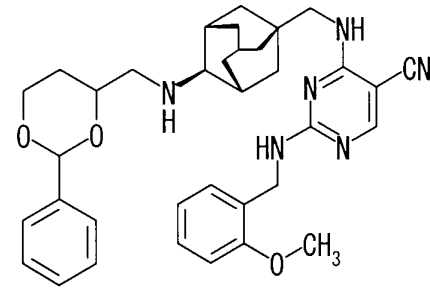
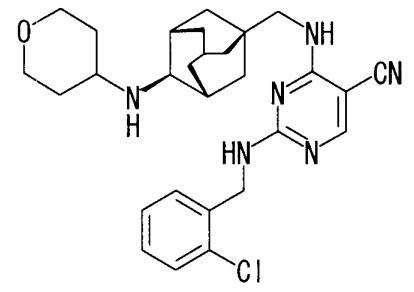
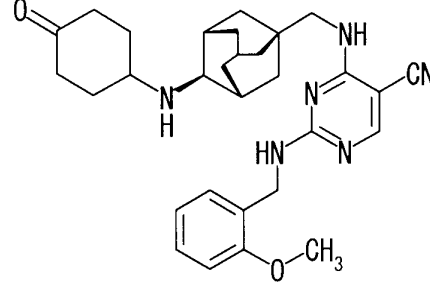
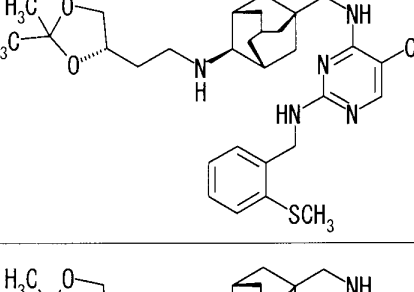
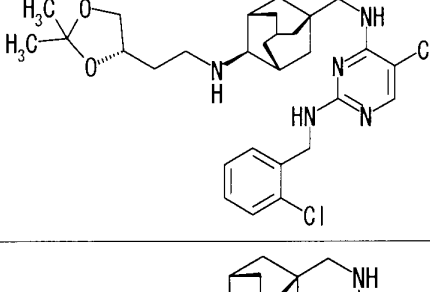
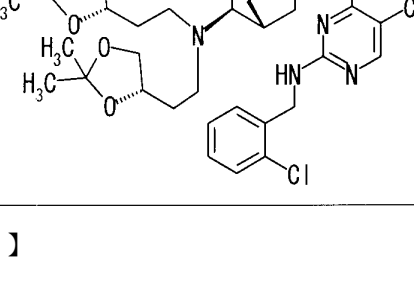
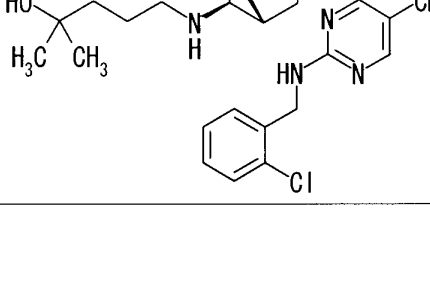
【 0 2 2 6 】

【表 5 2】

Ex	Str	Ex	Str
89 rel		90 rel	
91 rel		92 rel	
93 rel		94 rel	
95 rel		96 rel	

【 0 2 2 7 】

【表 5 3】

Ex	Str	Ex	Str
97 rel		98 rel	
99 rel		100 rel	
101 rel		102 rel	
103 rel		104 rel	

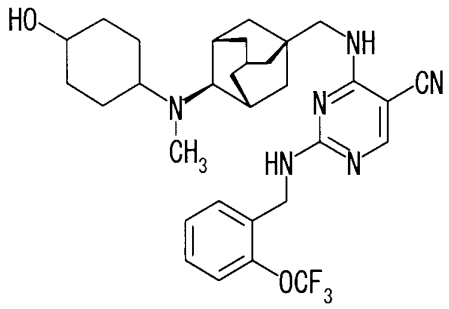
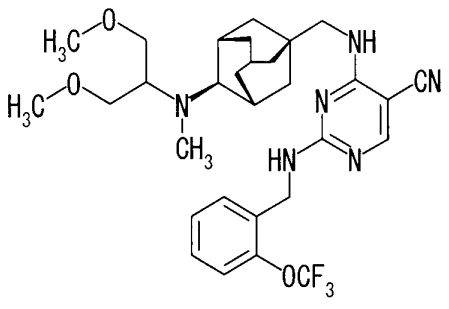
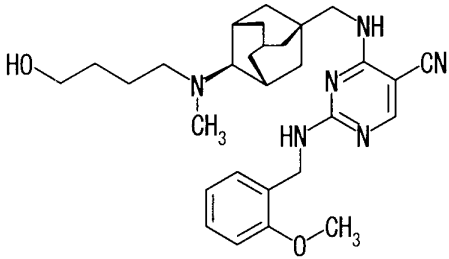
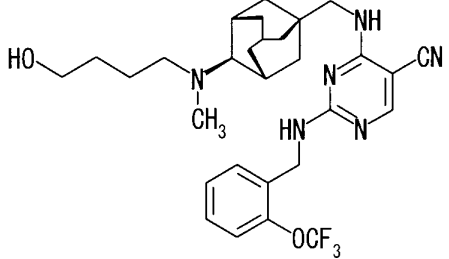
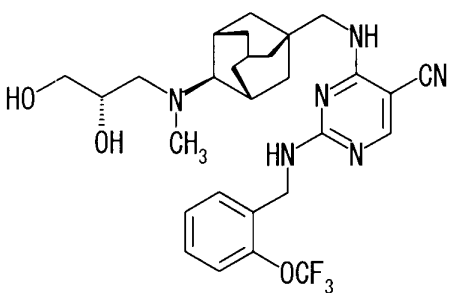
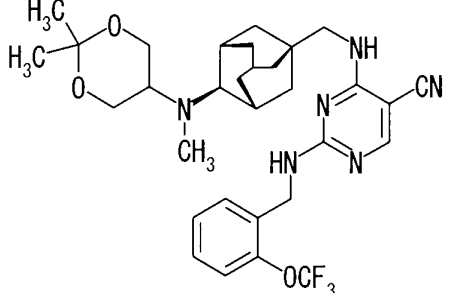
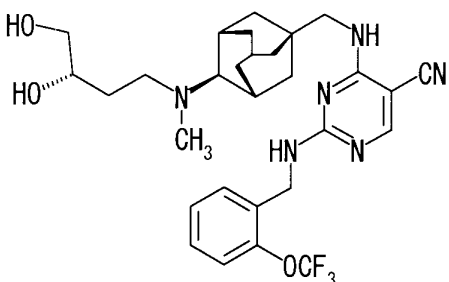
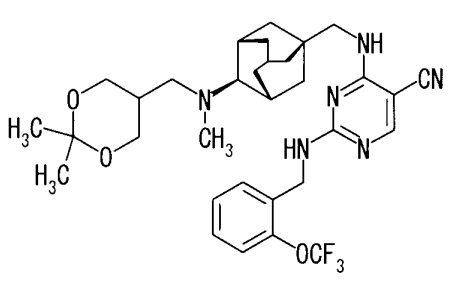
【 0 2 2 8 】

10

20

30

【表 5 4】

Ex	Str	Ex	Str
105 rel		106 rel	
107 rel		108 rel	
109 rel		110 rel	
111 rel		112 rel	

【 0 2 2 9 】

10

20

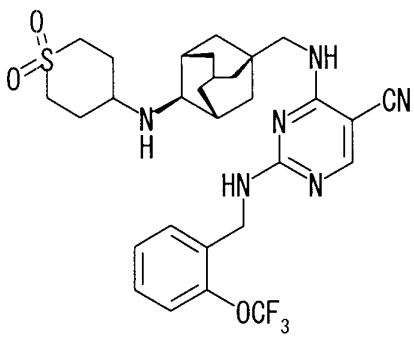
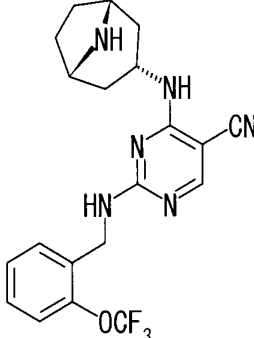
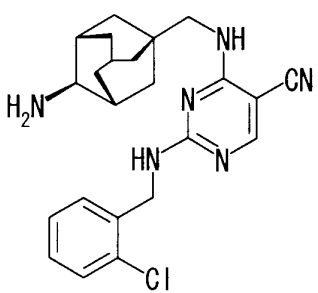
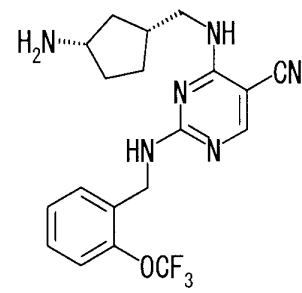
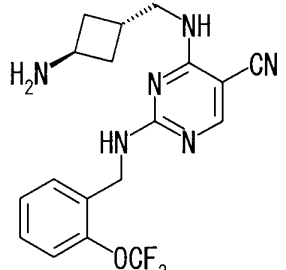
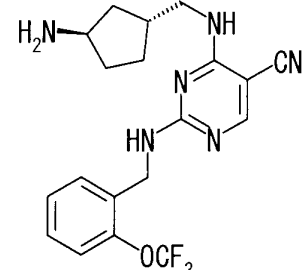
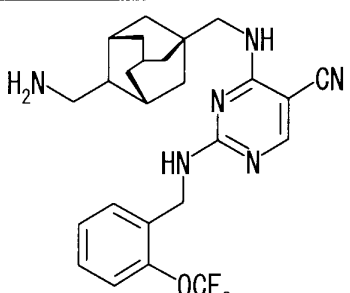
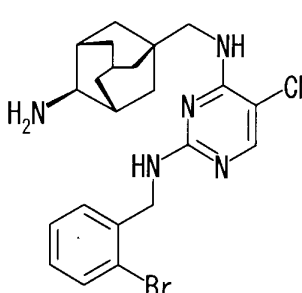
30

【表 5 5】

Ex	Str	Ex	Str
113 rel		114 rel	
115 rel		116 rel	
117 rel		118 rel	
119 rel		120	

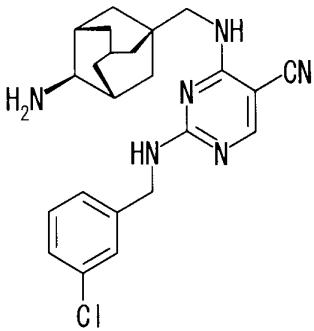
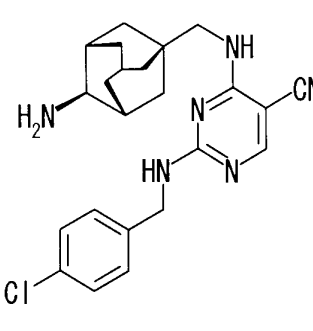
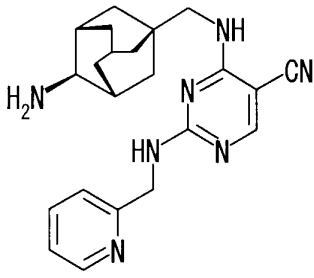
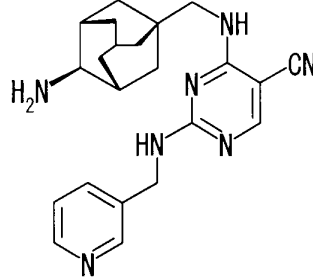
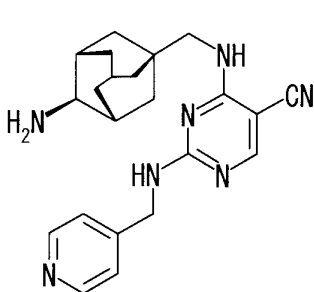
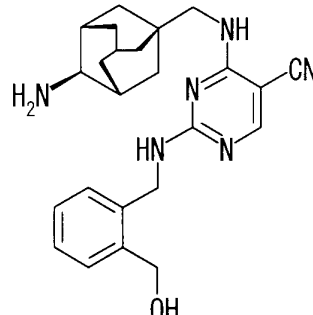
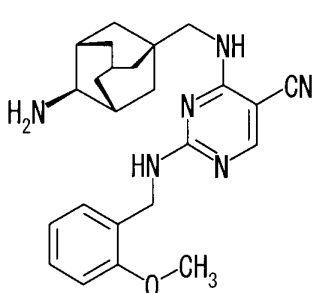
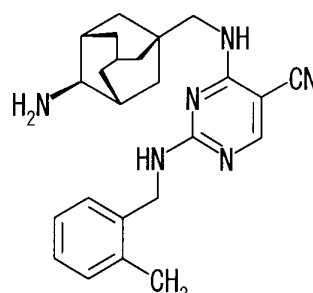
【 0 2 3 0 】

【表 5 6】

Ex	Str	Ex	Str
121 rel		122	
123 rel		124	
125		126	
127 rel		128 rel	

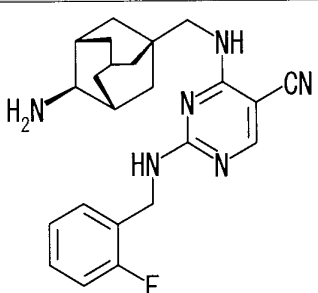
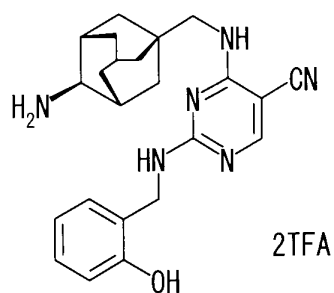
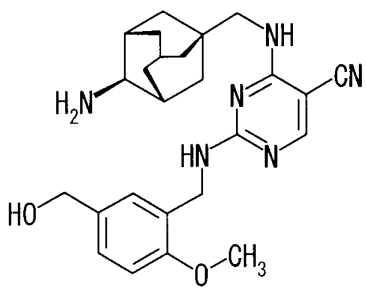
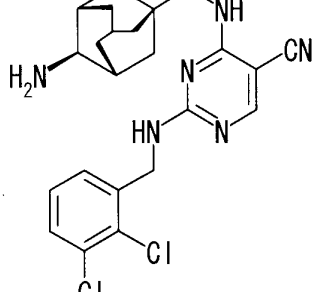
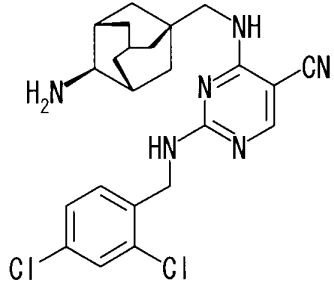
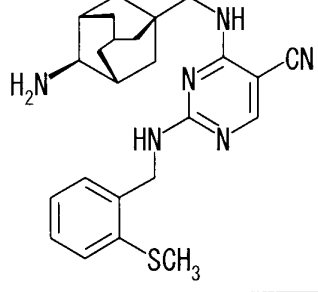
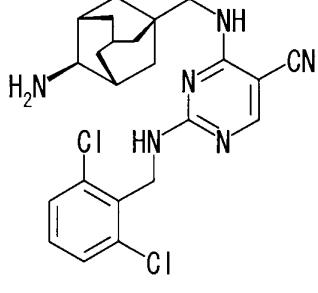
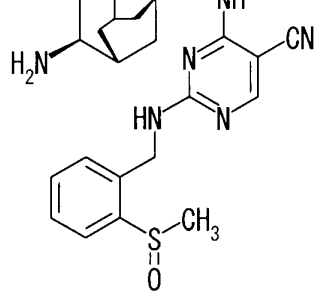
【 0 2 3 1 】

【表 5 7】

Ex	Str	Ex	Str
129 rel		130 rel	
131 rel		132 rel	
133 rel		134 rel	
135 rel		136 rel	

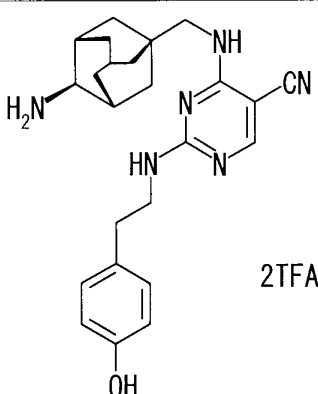
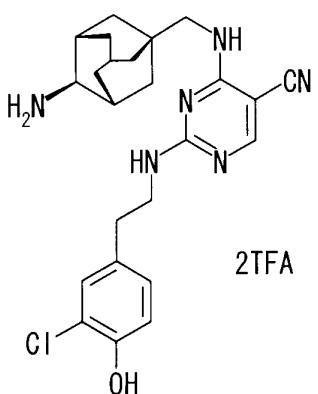
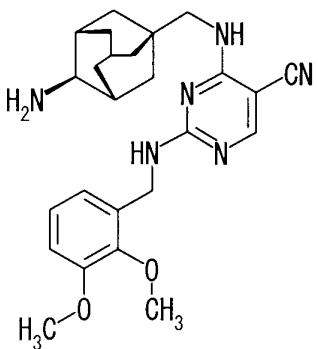
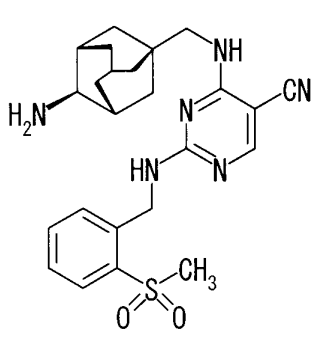
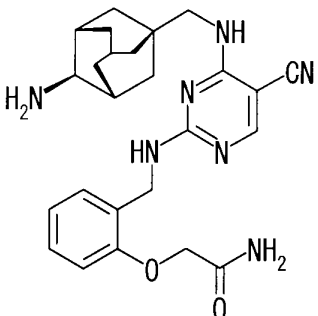
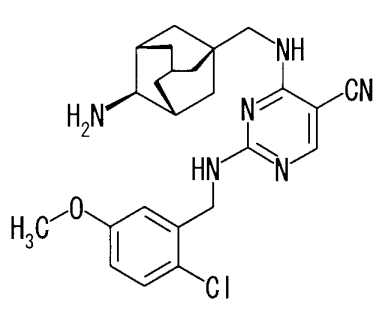
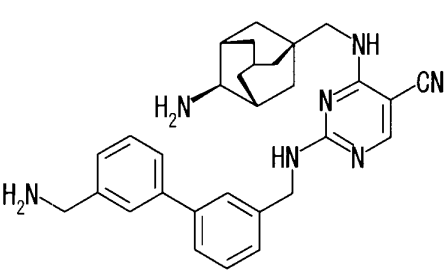
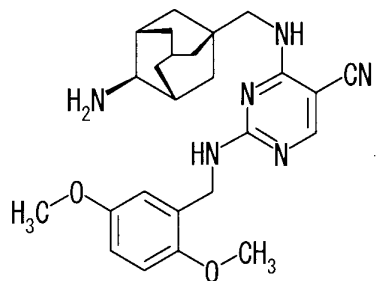
【 0 2 3 2 】

【表 5 8】

Ex	Str	Ex	Str
137 rel		138 rel	
139 rel		140 rel	
141 rel		142 rel	
143 rel		144 rel	

【 0 2 3 3 】

【表 5 9】

Ex	Str	Ex	Str
145 rel		146 rel	
147 rel		148 rel	
149 rel		150 rel	
151 rel		152 rel	

【 0 2 3 4 】

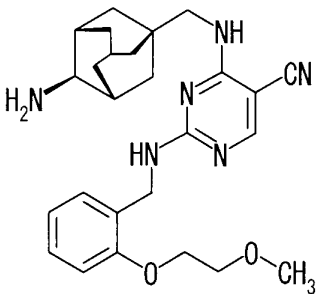
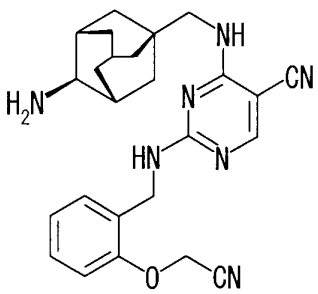
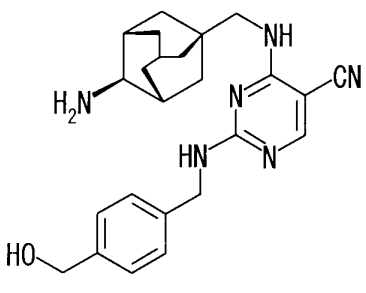
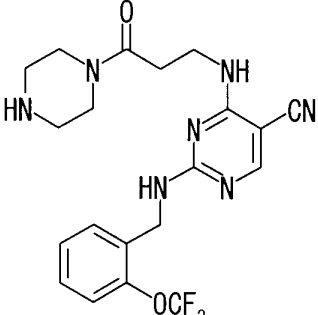
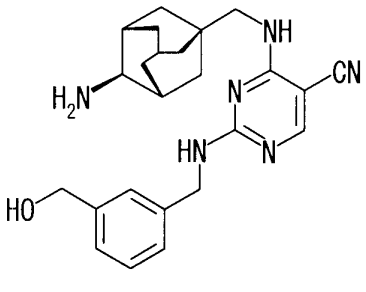
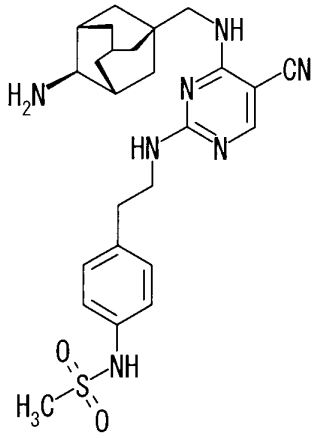
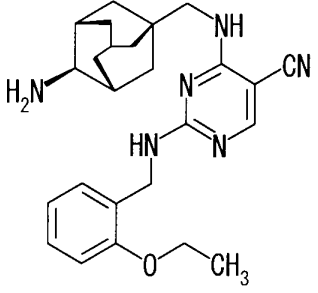
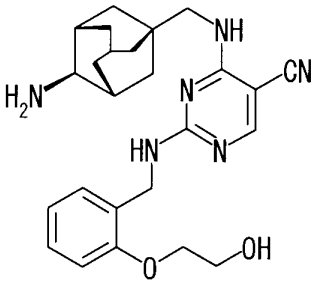
10

20

30

40

【表 6 0】

Ex	Str	Ex	Str
153 rel		154 rel	
155 rel		156	
157 rel		158 rel	
159 rel		160 rel	

【 0 2 3 5 】

10

20

30

40

【表 6 1】

Ex	Str	Ex	Str
161		162	
163		164 rel	
165 rel		166 rel	
167 rel		168 rel	

10

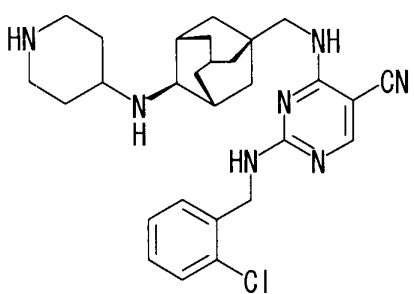
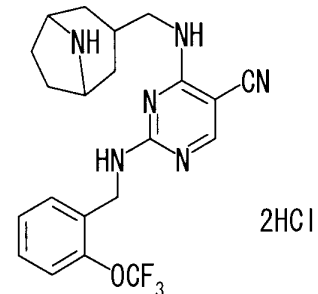
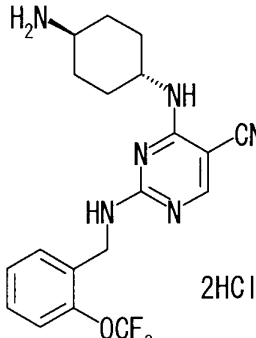
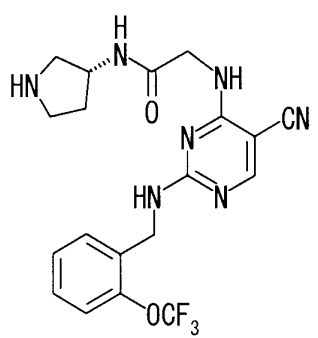
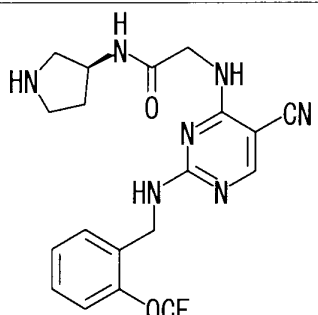
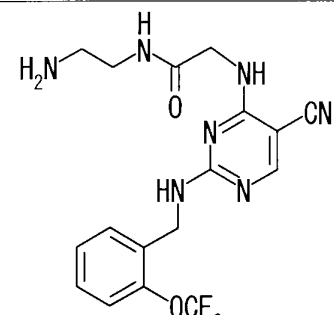
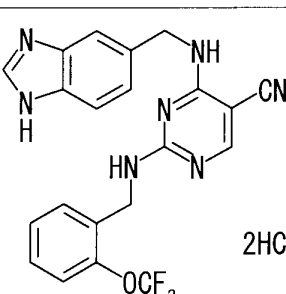
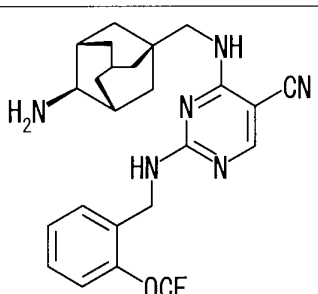
20

30

40

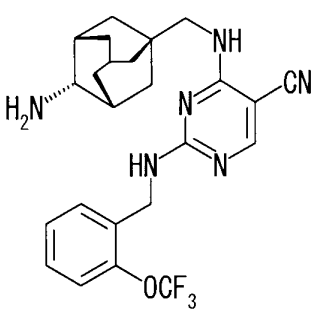
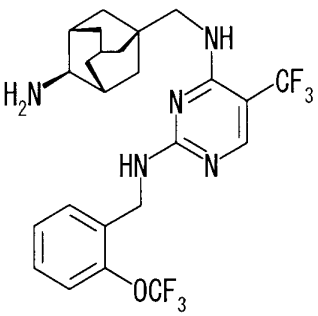
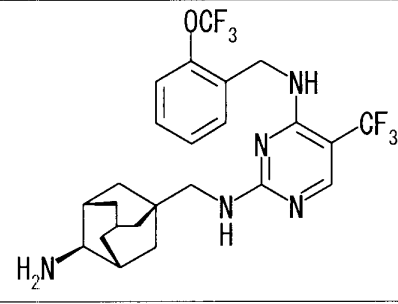
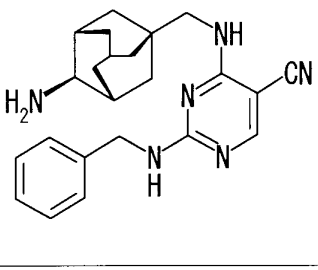
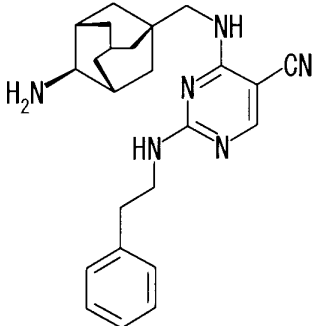
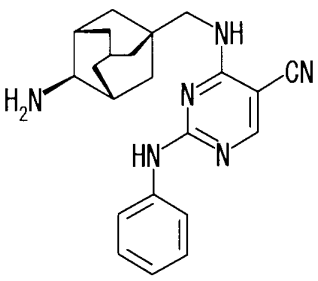
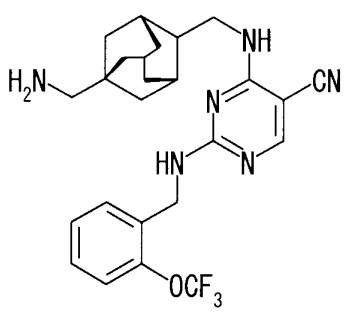
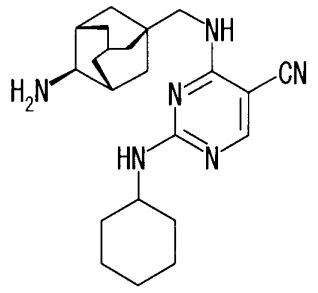
【 0 2 3 6 】

【表 6 2】

Ex	Str	Ex	Str
169 rel		170	 2HCl
171	 2HCl	172	
173		174	
175	 2HCl	176 rel	

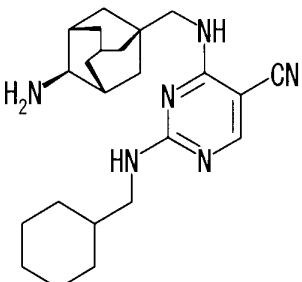
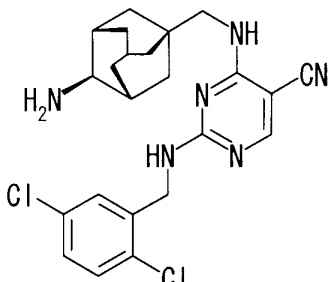
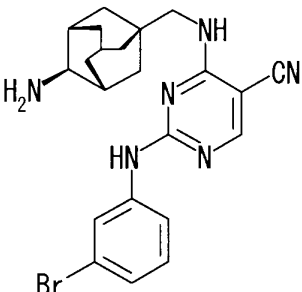
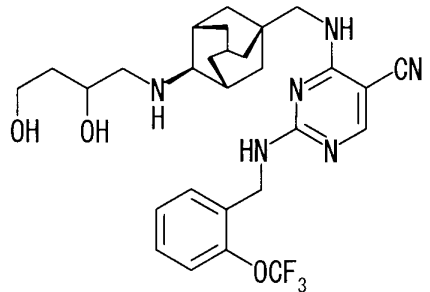
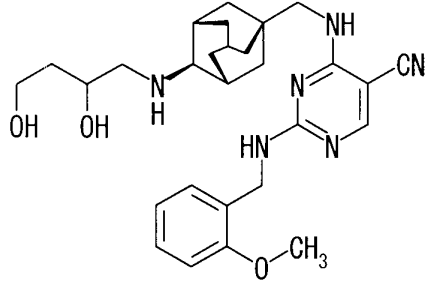
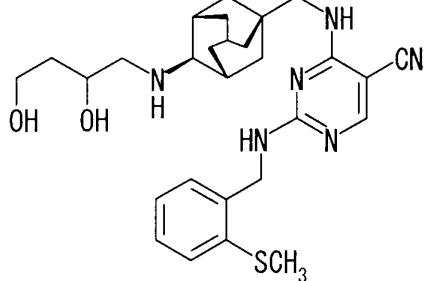
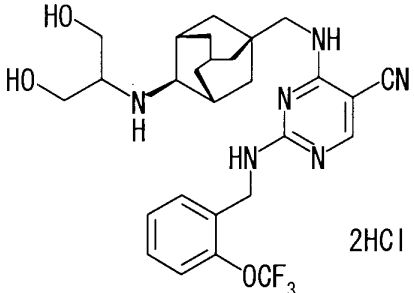
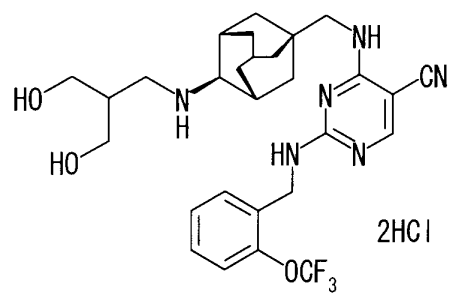
【 0 2 3 7 】

【表 6 3】

Ex	Str	Ex	Str
177 rel		178 rel	
179 rel		180 rel	
181 rel		182 rel	
183 rel		184 rel	

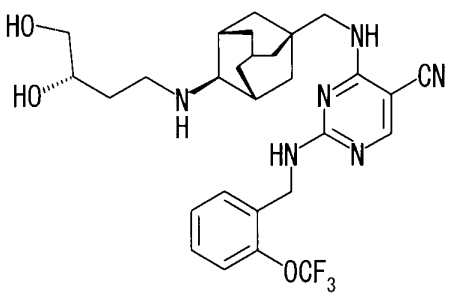
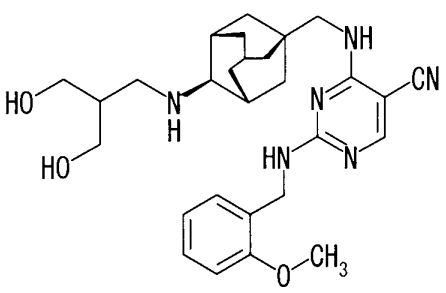
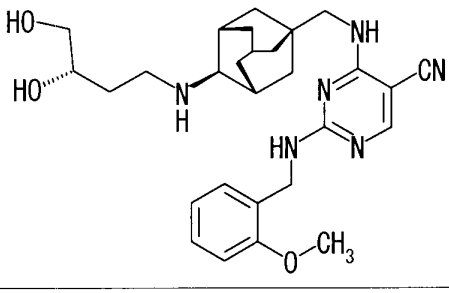
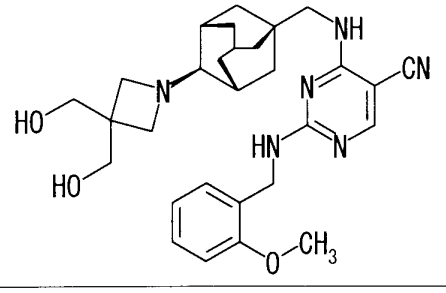
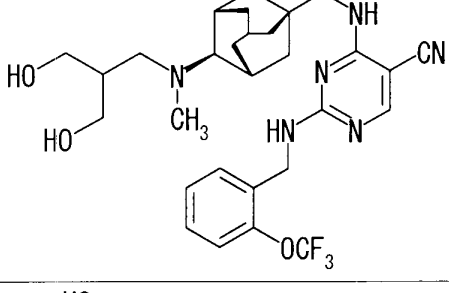
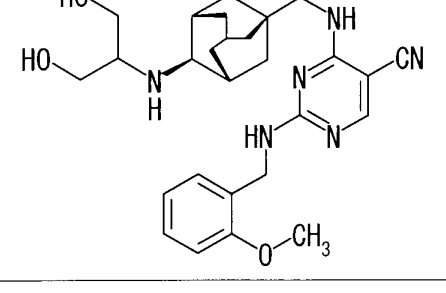
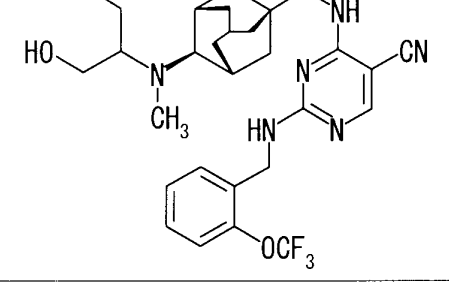
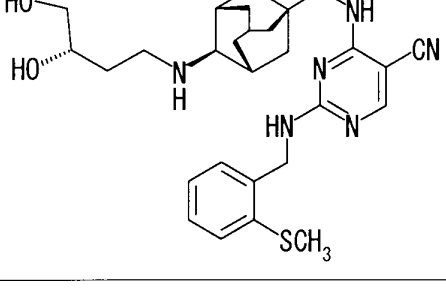
【 0 2 3 8 】

【表 6 4】

Ex	Str	Ex	Str
185 rel		186 rel	
187 rel		188 rel	
189 rel		190 rel	
191 rel		192 rel	

【 0 2 3 9 】

【表 6 5】

Ex	Str	Ex	Str
193 rel		194 rel	
195 rel		196 rel	
197 rel		198 rel	
199 rel		200 rel	

【 0 2 4 0 】

【表 6 6】

Ex	Str	Ex	Str
201 rel		202 rel	
203 rel		204 rel	
205 rel		206 rel	
207 rel		208 rel	
209 rel		210 rel	

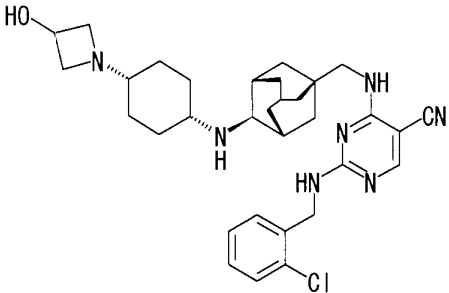
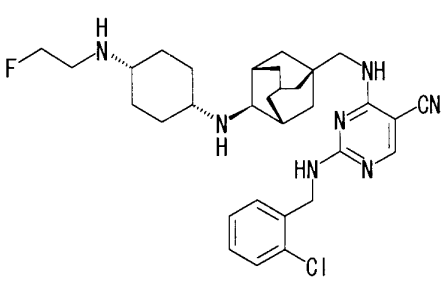
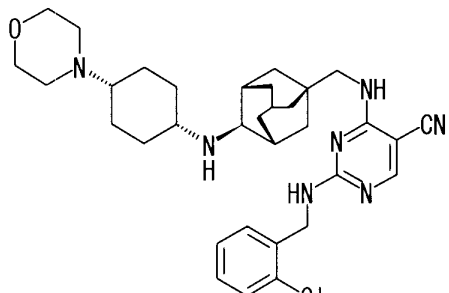
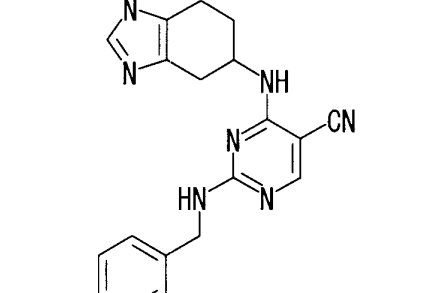
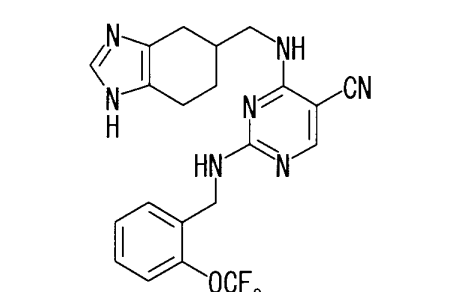
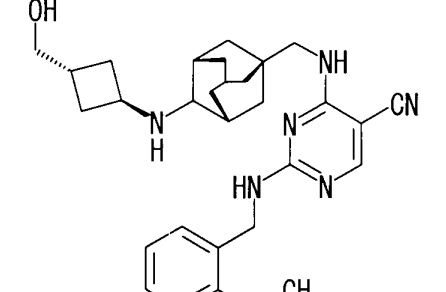
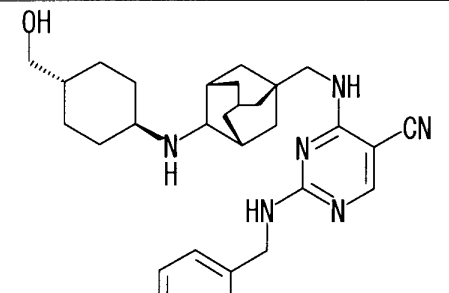
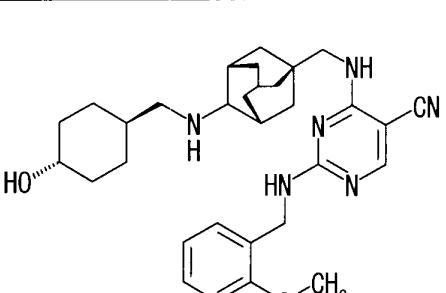
【 0 2 4 1 】

【表 6 7】

Ex	Str	Ex	Str
211 rel		212 rel	
213 rel		214 rel	
215 rel		216 rel	
217 rel		218 rel	
219 rel		220 rel	

【 0 2 4 2 】

【表 6 8】

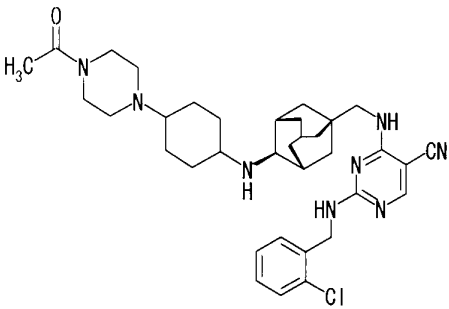
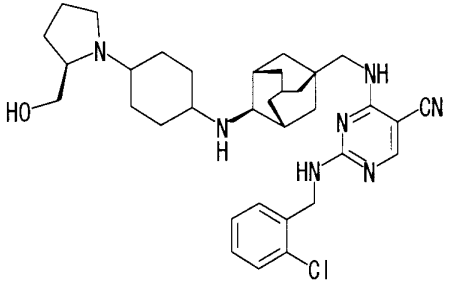
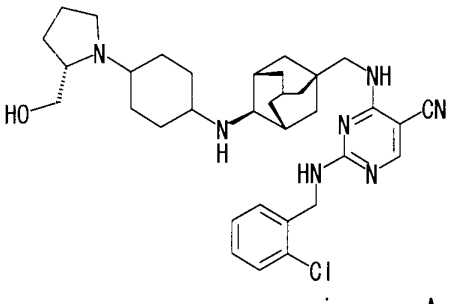
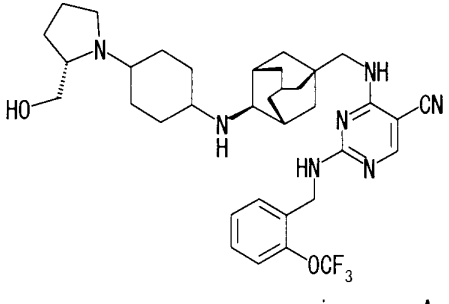
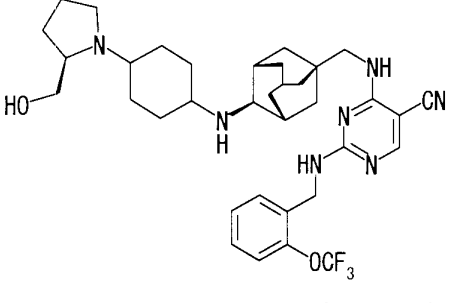
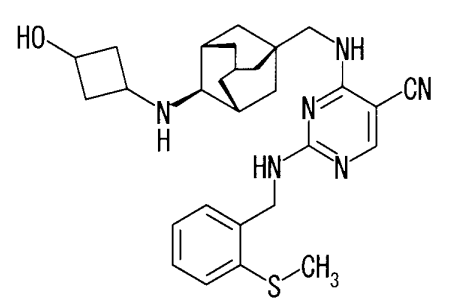
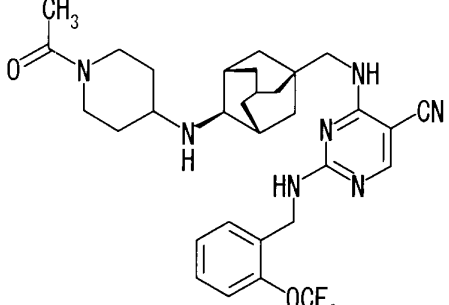
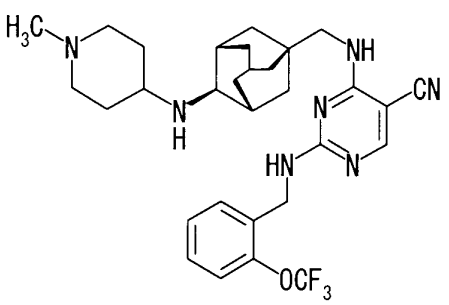
Ex	Str	Ex	Str
221 rel		222 rel	
223 rel		224	
225		226 rel	
227 rel		228 rel	

【表 6 9】

Ex	Str	Ex	Str
229 rel		230 rel	
231 rel		232 rel	
233 rel		234 rel	
235 rel		236 rel	

【 0 2 4 4 】

【表 7 0】

Ex	Str	Ex	Str
237 rel	 isomer A	238 rel	 isomer A
239 rel	 isomer A	240 rel	 isomer A
241 rel	 isomer A	242 rel	
243 rel		244 rel	

【 0 2 4 5 】

10

20

30

40

10

20

30

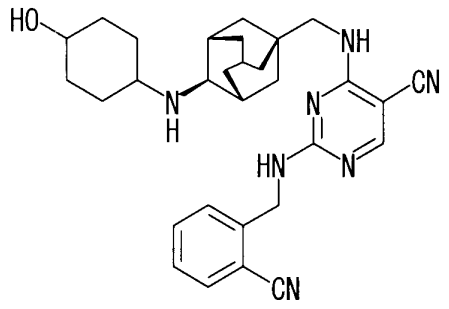
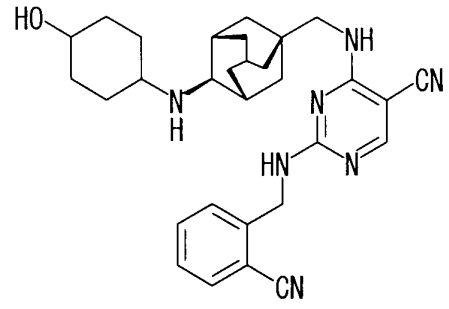
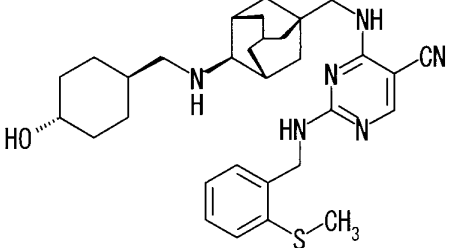
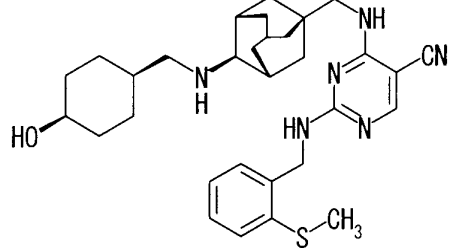
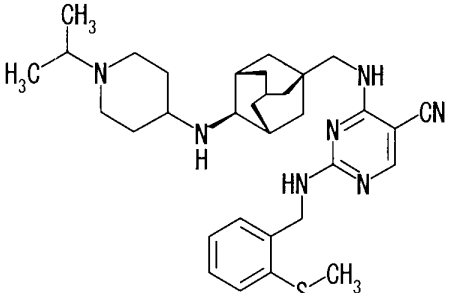
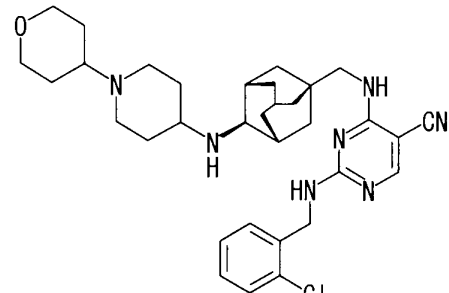
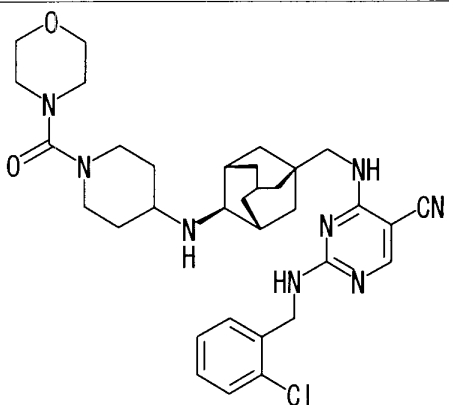
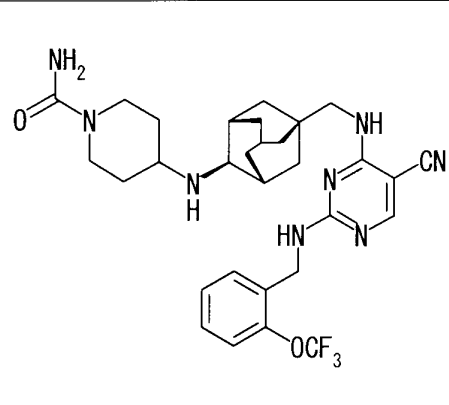
【 0 2 4 6 】

【表 7 2】

Ex	Str	Ex	Str
253 rel		254 rel	
255 rel		256 rel	
257 rel		258 rel	
259 rel		260 rel	

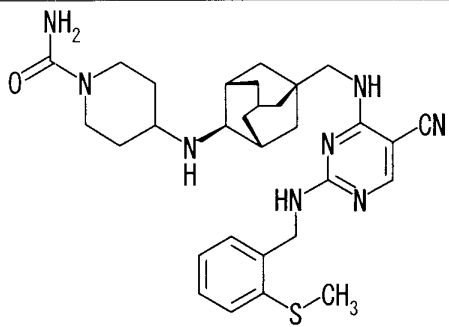
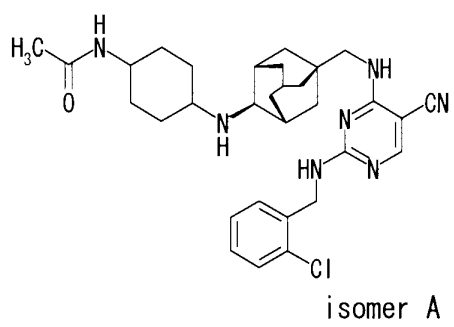
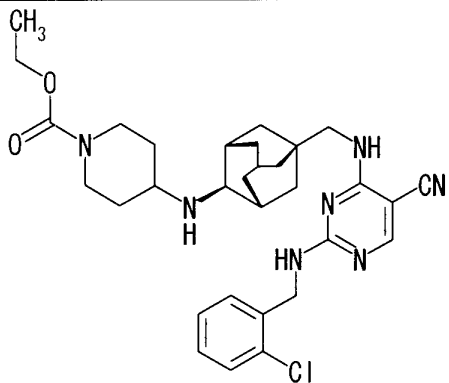
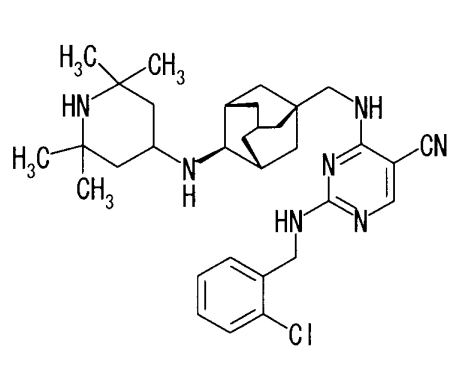
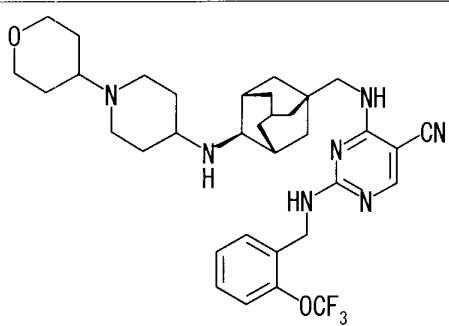
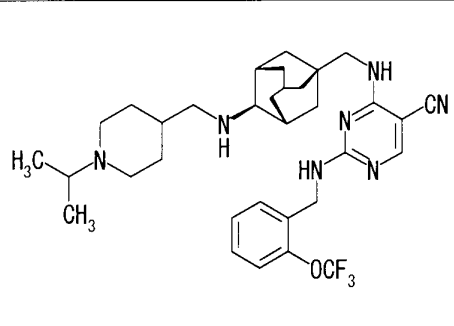
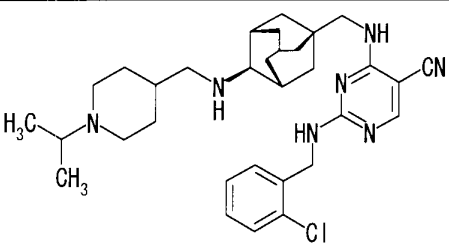
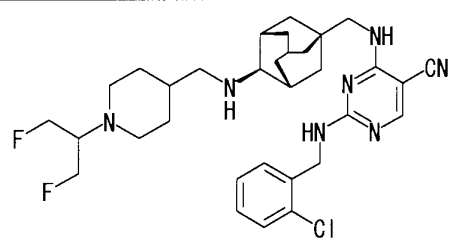
【 0 2 4 7 】

【表 7 3】

Ex	Str	Ex	Str
261 rel		262 rel	
263 rel		264 rel	
265 rel		266 rel	
267 rel		268 rel	

【 0 2 4 8 】

【表 7 4】

Ex	Str	Ex	Str
269 rel		270 rel	 isomer A
271 rel		272 rel	
273 rel		274 rel	
275 rel		276 rel	

【 0 2 4 9 】

10

20

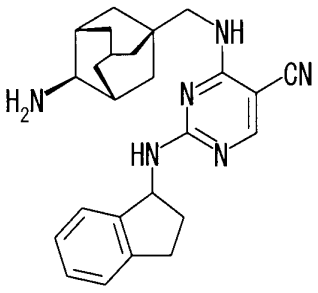
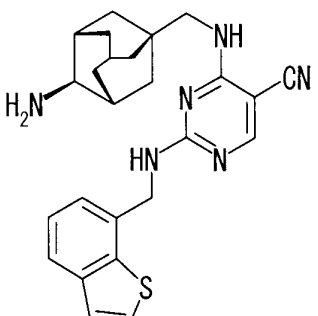
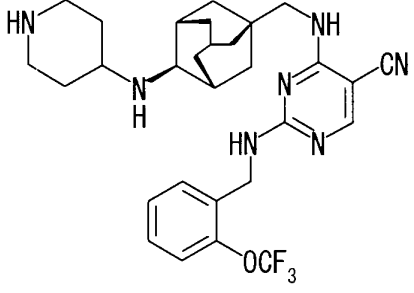
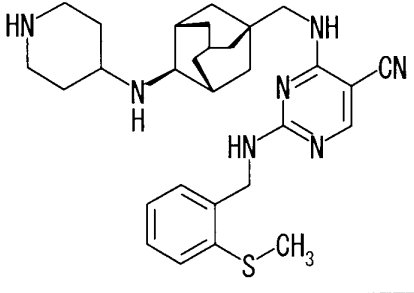
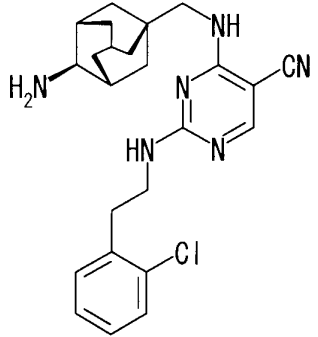
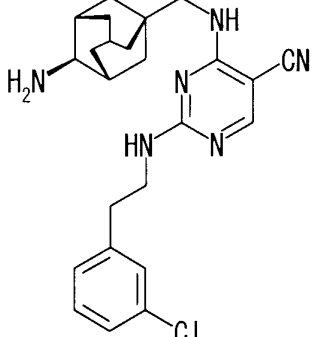
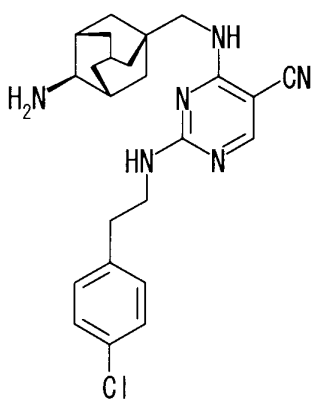
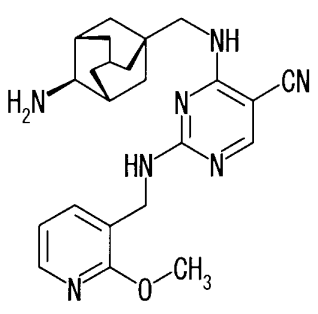
30

【表 7 5】

Ex	Str	Ex	Str
277 rel		278 rel	
279 rel		280 rel	
281 rel		282 rel	
283 rel		284 rel	
285 rel		286 rel	

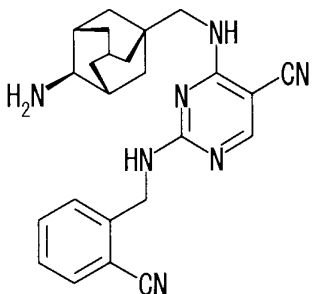
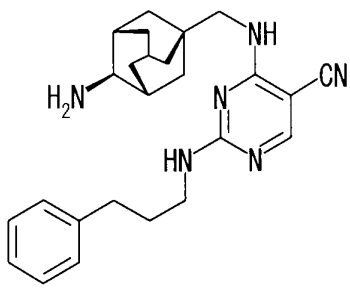
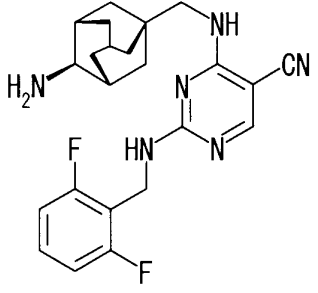
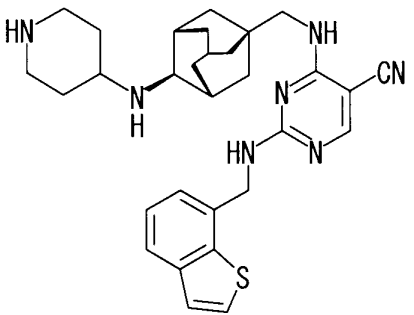
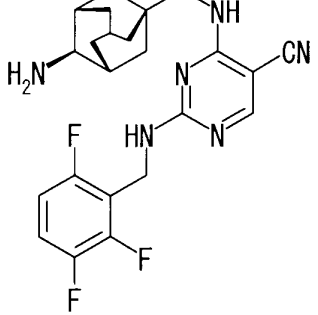
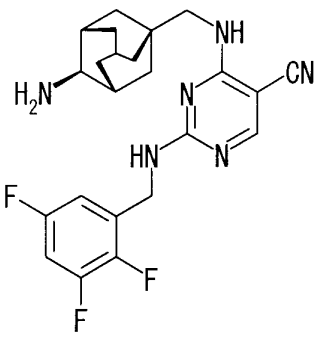
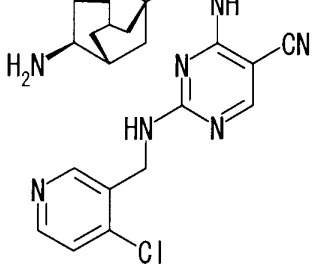
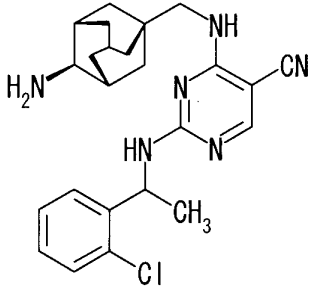
【 0 2 5 0 】

【表 7 6】

Ex	Str	Ex	Str
287 rel		288 rel	
289 rel		290 rel	
291 rel		292 rel	
293 rel		294 rel	

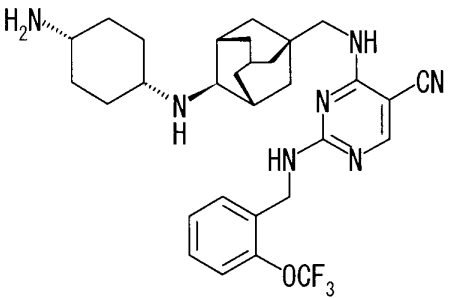
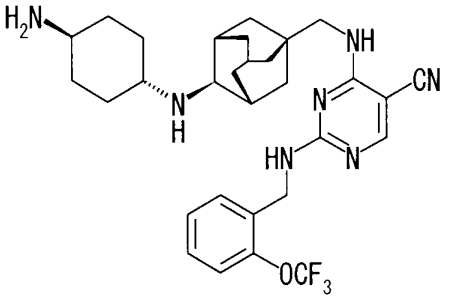
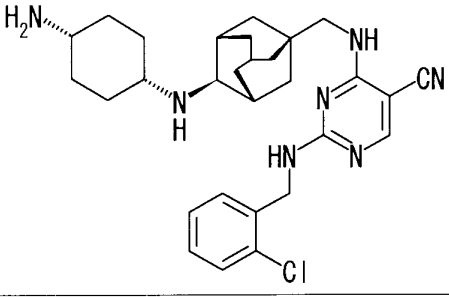
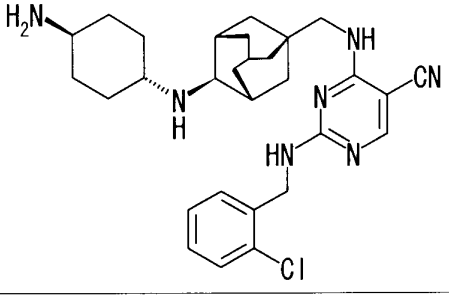
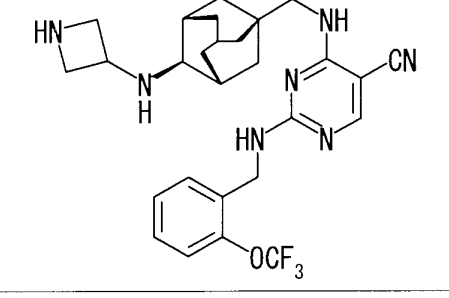
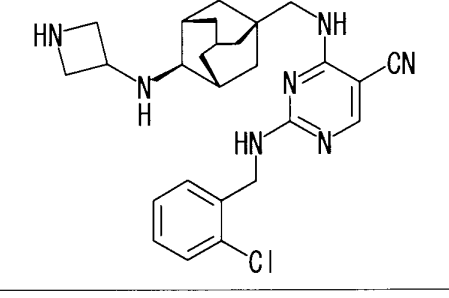
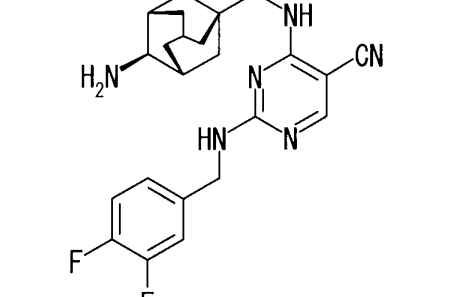
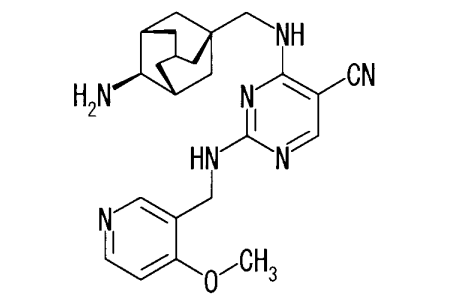
【 0 2 5 1 】

【表 7 7】

Ex	Str	Ex	Str
295 rel		296 rel	
297 rel		298 rel	
299 rel		300 rel	
301 rel		302 rel	

【 0 2 5 2 】

【表 7 8】

Ex	Str	Ex	Str
303 rel		304 rel	
305 rel		306 rel	
307 rel		308 rel	
309 rel		310 rel	

10

20

30

【 0 2 5 3 】

【表 7 9】

Ex	Str	Ex	Str
311 rel		312 rel	
313 rel		314 rel	
315 rel		316 rel	
317 rel		318 rel	

【 0 2 5 4 】

【表 8 0】

Ex	Str	Ex	Str
319 rel		320	
321 rel		322 rel	
323 rel		324 rel	
325 rel		326 rel	

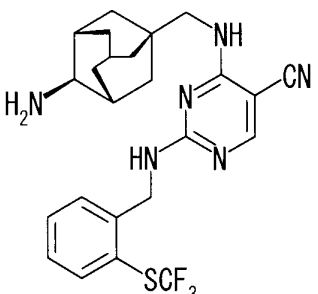
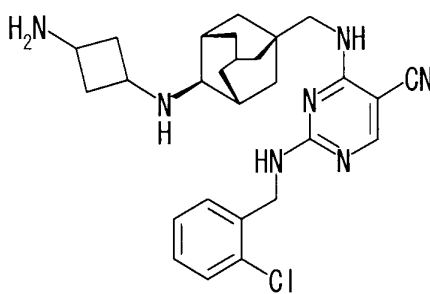
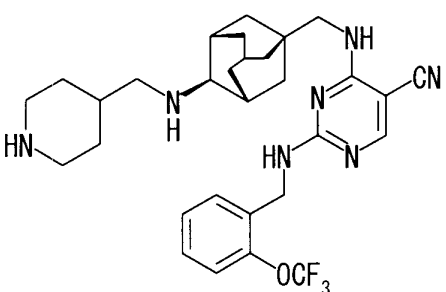
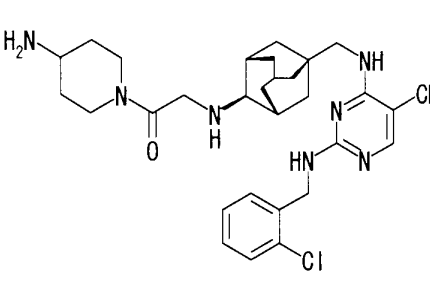
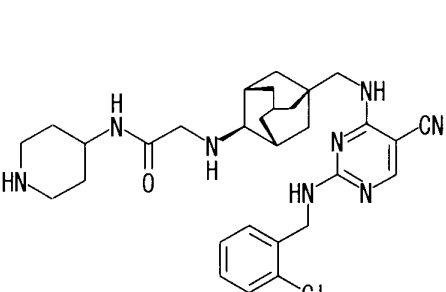
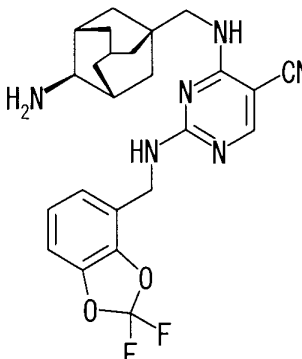
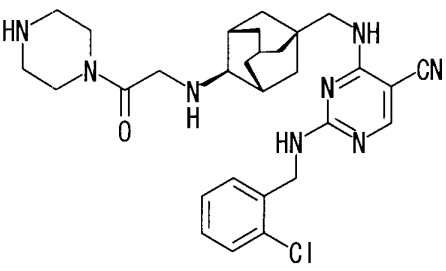
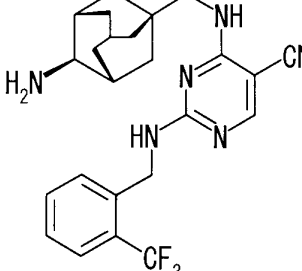
10

20

30

40

【表 8 1】

Ex	Str	Ex	Str
327 rel		328 rel	
329 rel		330 rel	
331 rel		332 rel	
333 rel		334 rel	

【 0 2 5 6 】

【表 8 2】

Ex	Str	Ex	Str
335 rel		336 rel	
337 rel		338 rel	
339 rel		340 rel	
341 rel		342 rel	
343 rel		344 rel	

【 0 2 5 7 】

【表 8 3】

Ex	Str	Ex	Str
345 rel		346 rel	
347 rel		348 rel	
349 rel		350 rel	
351 rel		352 rel	
353 rel		354	

【 0 2 5 8 】

【表 8 4】

Ex	Str	Ex	Str
355		356 rel	
357 rel		358 rel	
359 rel		360 rel	
361 rel		362 rel	
363 rel		364 rel	

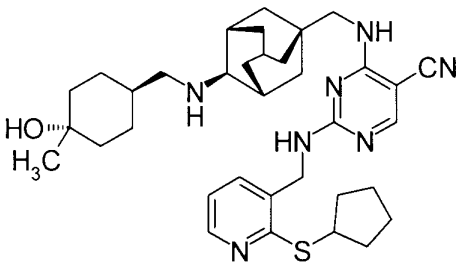
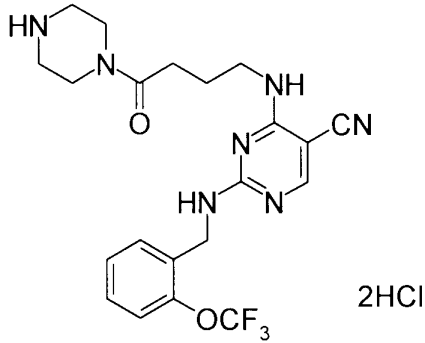
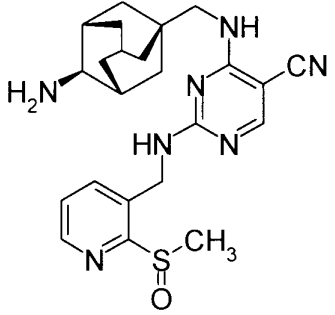
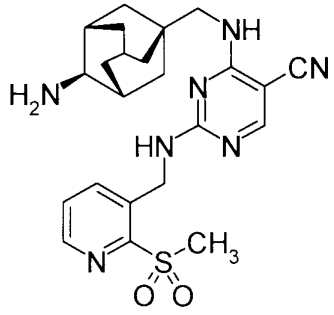
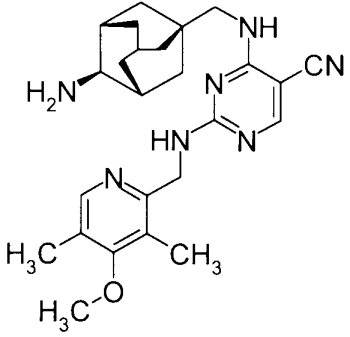
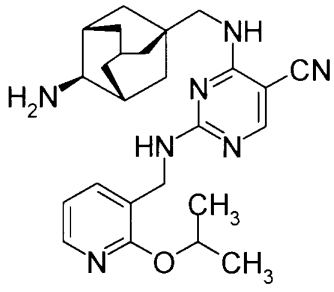
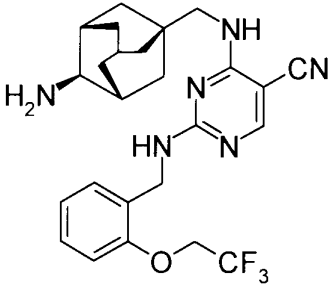
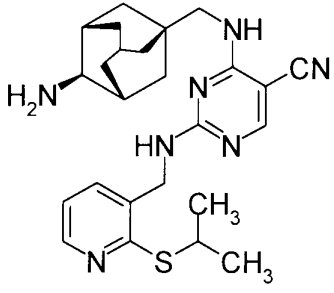
【 0 2 5 9 】

10

30

40

【表 8 6】

Ex	Str	Ex	Str
375 rel		376	
377 rel		378 rel	
379 rel		380 rel	
381 rel		382 rel	

【表 8 7】

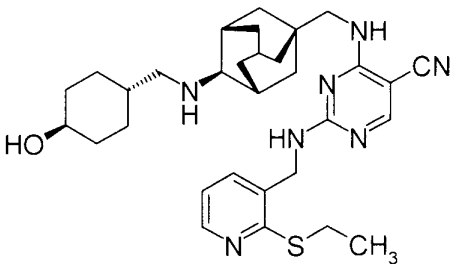
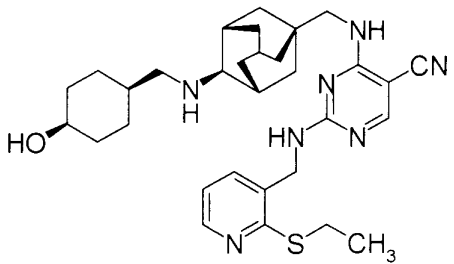
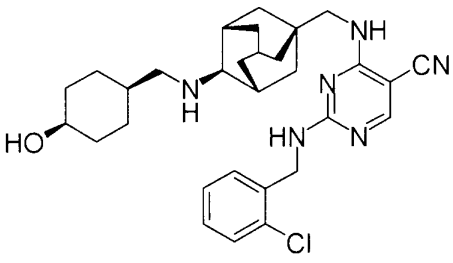
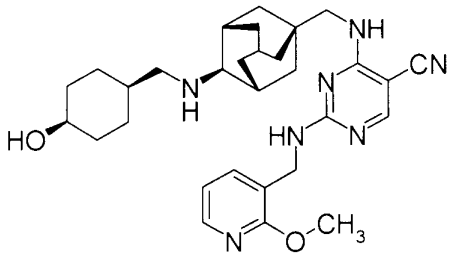
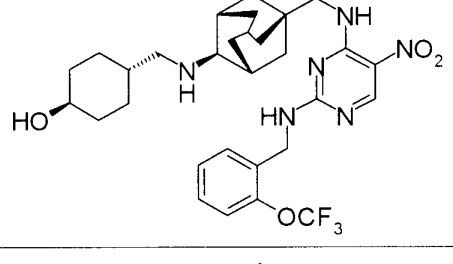
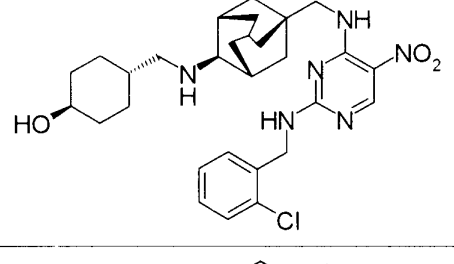
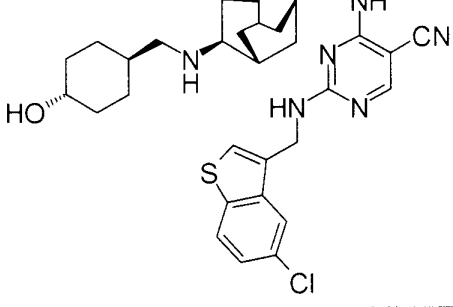
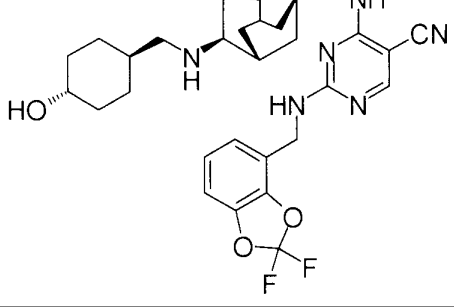
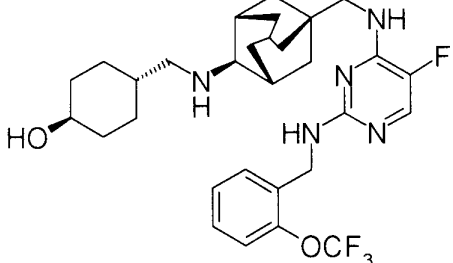
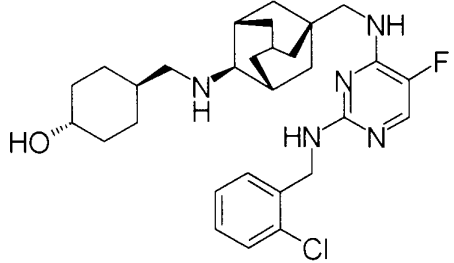
Ex	Str	Ex	Str
383 rel		384	
385 rel		386	
387		388 rel	
389 rel		390 rel	

【表 8 8】

Ex	Str	Ex	Str
391 rel		392 rel	
393 rel		394 rel	
395 rel		396 rel	
397 rel		398 rel	

【 0 2 6 3 】

【表 8 9】

Ex	Str	Ex	Str
399 rel		400 rel	
401 rel		402 rel	
403 rel		404 rel	
405 rel		406 rel	
407 rel		408 rel	

【 0 2 6 4 】

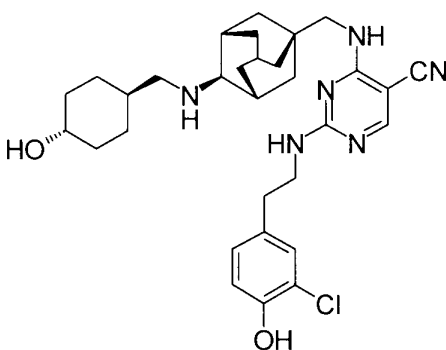
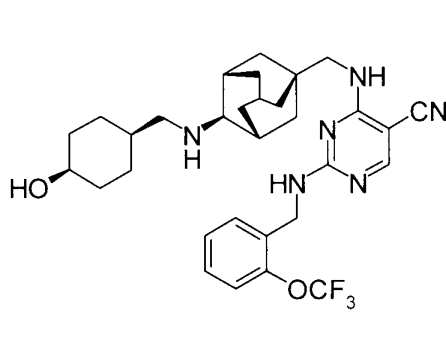
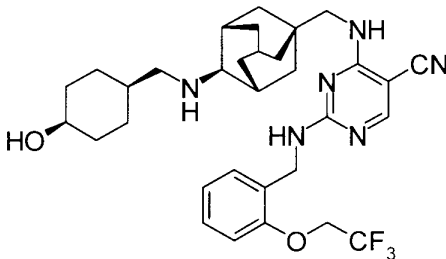
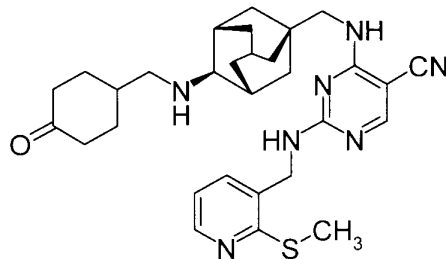
10

20

30

40

【表 9 0】

Ex	Str	Ex	Str
409 rel		410 rel	
411 rel		412 rel	

【 0 2 6 5 】

10

20

【表 9 1】

Ex	Syn	Dat
1	1	NMR1: 1.00–2.03 (18H, m), 2.67–2.98 (4H, m), 3.21–3.68 (2H, m), 4.52–4.56 (2H, m), 7.21–7.35 (5H, m), 8.03–8.18 (2H, m); ESI+: 571
2	1	NMR1: 0.94–2.23 (16H, m), 2.61–3.15 (5H, m), 3.44–3.50 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.13–7.35 (5H, m), 8.03–8.18 (2H, m); ESI+: 587
3	3	NMR1: 1.47–2.02 (13H, m), 2.99 (2H, d, J=6.2Hz), 3.17 (1H, brs), 4.56 (2H, d, J=6.2Hz), 5.36 and 5.45 (total 1H, each d, J=7.2Hz), 6.47 (1H, t, J=7.8Hz), 6.55 and 6.61 (total 2H, each d, J=7.8Hz), 7.03 (2H, t, J=7.8Hz), 7.22–7.37 (5H, m), 7.92 and 8.16 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.20 (1H, s); ESI+: 549
4	4	NMR1: 1.18–1.95 (13H, m), 1.83 (3H, s), 2.95 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.60 and 3.74 (total 1H, each d, J=7.3Hz), 4.52–4.56 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.23–7.35 (5H, m), 7.62 and 7.72 (total 1H, each d, J=7.7Hz), 7.91 and 8.16–8.13 (total 1H, each m), 8.18 (1H, s); ESI+: 515
5	5	NMR1: 0.82–2.67 (17H, m), 2.84–3.14 (4H, m), 4.12 (1H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 5.09–5.12 (1H, m), 6.91–7.02 (1H, m), 7.17–7.34 (6H, m), 7.89–8.18 (2H, m); ESI+: 586
6	6	NMR1: 1.22–2.10 (13H, m), 2.99 and 3.19 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.83 and 3.97 (total 1H, each m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.25–7.38 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=4.7, 7.9Hz), 7.93–8.18 (3H, m), 8.19 (1H, s), 8.68 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.95 (1H, d, J=2.2Hz); ESI+: 578
7	7	NMR1: 1.04–2.33 (16H, m), 2.95 (4H, brs), 4.04 (2H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.28–7.37 (5H, m), 7.92–8.19 (2H, m); ESI+: 513
8	7	NMR1: 1.20–2.33 (18H, m), 2.96 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.00 (2H, brs), 3.54 (2H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.28–7.42 (5H, m), 7.92–8.20 (2H, m); ESI+: 527
9	7	NMR1: 1.19–2.79 (24H, m), 2.96 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.28–7.36 (5H, m), 7.91 and 8.17 (total 1H, each m), 8.19 (1H, s); ESI+: 541
10	7	NMR1: 1.06–1.99 (16H, m), 2.94 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.41 (2H, brs), 4.14 (1H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 5.19 (1H, brs), 7.27–7.36 (5H, m), 7.91 and 8.17 (total 1H, each m), 8.19 (1H, s); ESI+: 529

10

20

30

40

【 0 2 6 6 】

【表 9 2】

Ex	Syn	Dat
11	7	NMR1: 1.19–1.99 (19H, m), 2.50 (1H, brs), 2.95 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.31–3.32 (1H, brs), 4.21 (1H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.28–7.35 (5H, m), 7.91 and 8.17 (total 1H, each m), 8.19 (1H, s); ESI+: 543
12	7	NMR1: 1.05–2.20 (18H, m), 2.79 (1H, brs), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.91 (2H, brs), 4.48 (1H, brs), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.19–7.34 (5H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 559
13	7	NMR1: 1.08–2.33 (18H, m), 2.95 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.58 (4H, m), 4.54 (2H, d, J=6.1Hz), 7.21–7.34 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.19 (1H, s); ESI+: 543
14	7	NMR1: 1.23–2.67 (21H, m), 2.99 and 3.17 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.80–3.83 (3H, m), 4.21 (1H, brs), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.84–6.87 (1H, m), 6.95–6.99 (1H, m), 7.05–7.08 (1H, m), 7.19–7.29 (2H, m), 7.71 and 7.98 (total 1H, each brs), 8.15 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 489
15	7	NMR1: 1.09–2.65 (20H, m), 2.95 and 3.17 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.17 (1H, brs), 4.52 (2H, d, J=6.2Hz), 4.6 (1H, d, J=4.6Hz), 7.20–7.34 (4H, m), 7.41–7.43 (1H, m), 7.92–8.21 (2H, m); ESI+: 493, 495
16	16	NMR1: 1.08–2.34 (15H, m), 2.53–2.61 (2H, m), 2.94 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.44 (2H, m), 4.44 (1H, brs), 4.54 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.18–7.34 (5H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 517
17	16	NMR1: 1.02–2.08 (14H, m), 2.37 and 2.56 (total 1H, each brs), 2.92 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.65 and 3.69 (total 2H, each s), 4.51 and 4.55 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 7.19–7.35 (10H, m), 7.91 and 8.14–8.16 (total 1H, each m), 8.18 (1H, s); ESI+: 563
18	16	NMR1: 1.05–2.00 (14H, m), 2.27 (1H, brs), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 2.99–3.04 (total 2H, each s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.05–7.36 (7H, m), 7.91 and 8.16 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 530
19	16	NMR1: 1.02–2.01 (13H, m), 2.53 (1H, brs), 2.94 (2H, d, J=6.3Hz), 3.13 and 3.19 (total 4H, each s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.00 (2H, brs), 7.22–7.35 (5H, m), 7.65 (2H, brs), 7.92 and 8.16 (total 1H, each t, J=6.3 Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 587

10

20

30

40

【表 9 3】

Ex	Syn	Dat
20	16	NMR1: 1.04–2.67 (18H, m), 2.94 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.38–3.42 (4H, m), 4.34 (2H, t, J=5.2Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.18–7.34 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 561
21	16	NMR1: 1.00–2.01 (15H, m), 2.33 (1H, brs), 2.43–2.69 (2H, m), 2.94 (2H, d, J=6.4Hz), 3.09–3.33 (1H, m), 3.47 (2H, t, J=6.0Hz), 4.46–4.62 (1H, brs), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 7.21–7.39 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.4Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 531
22	16	NMR1: 0.78–2.03 (17H, m), 2.28–2.63 (3H, m), 2.94 (2H, d, J=6.4Hz), 3.09–3.35 (1H, m), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 4.69 (1H, brs), 7.23–7.41 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.4Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 545
23	16	NMR1: 1.23–2.56 (14H, m), 2.86–3.07 (3H, m), 2.99 and 3.17 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.43 and 3.63 (total 2H, each m), 3.80–3.83 (3H, m), 4.42–4.43 (2H, m), 5.00 (1H, brs), 6.84–6.87 (1H, m), 6.95–7.00 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=7.4Hz), 7.17–7.31 (2H, m), 7.71 and 7.99 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.16 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 463
24	16	NMR1: 1.00–2.00 (15H, m), 2.36 (1H, brs), 2.44–2.60 (2H, m), 2.97 (2H, d, J=6.4Hz), 3.11–3.44 (1H, m), 3.45 (2H, t, J=6.0Hz), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 4.57 (1H, brs), 6.71–7.29 (5H, m), 7.66–8.17 (2H, m); ESI+: 477
25	16	NMR1: 1.03–2.05 (17H, m), 2.28–2.56 (3H, m), 2.91–3.34 (3H, m), 3.35–3.44 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 4.69 (1H, br), 6.80–7.27 (5H, m), 7.67–8.18 (2H, m); ESI+: 491
26	16	NMR1: 1.08–2.57 (17H, m), 2.95 and 3.17 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.45 (2H, m), 4.47 (1H, brs), 4.52 (2H, d, J=6.2Hz), 7.20–7.34 (4H, m), 7.42–7.44 (1H, m), 7.92–8.23 (2H, m); ESI+: 467, 469
27	16	NMR1: 1.07–2.54 (20H, m), 2.96 and 3.17 (2H, d, J=6.3Hz), 3.44 (2H, q, J=5.6Hz), 4.43–4.45 (3H, m), 7.06–7.30 (5H, m), 7.83 and 8.11 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.16 (1H, s); ESI+: 479
28	16	NMR1: 0.77–2.06 (15H, m), 2.34 (1H, brs), 2.39–2.72 (2H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.11–3.43 (1H, m), 3.47 (2H, t, J=6.0Hz), 4.44–4.63 (3H, m), 7.16–7.47 (5H, m), 8.14–8.23 (2H, m); ESI+: 481, 483
29	16	NMR1: 1.00–2.05 (15H, m), 2.33 (1H, brs), 2.39–2.68 (5H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.09–3.42 (1H, m), 3.48 (2H, t, J=6.0Hz), 4.45 (2H, d, J=6.0Hz), 4.58 (1H, br), 7.04–7.32 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=6.0Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 493

10

20

30

40

【表 9 4】

Ex	Syn	Dat
30	16	NMR1: 0.81–2.00 (17H, m), 2.31–2.36 (1H, m), 2.38–2.70 (2H, m), 2.95 (2H, d, J=6.4Hz), 3.11–3.36 (1H, m), 3.39 (2H, d, J=6.4Hz), 4.52 (2H, d, J=6.4Hz), 4.70 (1H, br), 7.14–7.49 (5H, m), 8.13–8.25 (2H, m); ESI+: 495, 497
31	16	NMR1: 1.01–2.05 (17H, m), 1.59 (3H, s), 2.29–2.36 (1H, m), 2.37–2.69 (2H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.13–3.35 (1H, m), 3.39 (2H, d, J=6.0Hz), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 4.70 (1H, brs), 7.05–7.35 (5H, m), 8.11 (1H, t, J=6.0Hz), 8.16 (1H, s); ESI+: 507
32	32	NMR1: 1.00–2.01 (14H, m), 1.29 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.25–2.70 (3H, m), 2.94 (2H, d, J=6.0Hz), 3.35–3.43 (1H, m), 3.52–3.66 (2H, m), 3.76–3.89 (2H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.24–7.40 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.0Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 601
33	32	NMR1: 1.01–2.00 (15H, m), 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.29–2.69 (3H, m), 2.94 (2H, d, J=6.0Hz), 3.09–3.34 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=7.6Hz), 3.99 (1H, dd, J=7.6 and 6.0Hz), 4.04–4.13 (1H, m), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.24–7.43 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.0Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 601
34	32	NMR1: 0.97–2.01 (14H, m), 1.29 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.18–2.69 (3H, m), 2.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.08–3.38 (1H, m), 3.52–3.63 (2H, m), 3.75–3.89 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.77–7.29 (5H, m), 7.66–8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s); ESI+: 547
35	32	NMR1: 0.99–2.05 (15H, m), 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.30–2.70 (3H, m), 2.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.12–3.33 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=6.0Hz), 3.82 (3H, s), 3.94–4.13 (2H, m), 4.23 (2H, d, J=6.0Hz), 6.79–7.28 (5H, m), 7.66–7.99 (1H, m), 8.15 (1H, s); ESI+: 547
36	36	NMR1: 1.08–2.59 (18H, m), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.29–3.38 (2H, m), 3.50–3.51 (1H, m), 4.53–4.55 (3H, m), 7.16–7.34 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 547
37	36	NMR1: 1.07–2.67 (21H, m), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.36 and 3.50 (total 1H, each m), 4.53–4.57 (2H, m), 7.18–7.34 (5H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 547
38	36	NMR1: 1.08–2.67 (19H, m), 2.97 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.35 and 3.51 (total 1H, each brs), 3.80–3.83 (3H, m), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 4.53–4.58 (2H, m), 6.82–6.86 (1H, m), 6.96–6.98 (1H, m), 7.05–7.26 (3H, m), 7.71 and 7.96 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 493

10

20

30

40

【表 9 5】

Ex	Syn	Dat
39	39	NMR1: 1.07–2.00 (1H, m), 2.20–2.23 (1H, m), 2.43 (1H, brs), 2.94 (2H, d, J=6.3Hz), 3.11–3.21 (4H, m), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.19–7.34 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 555
40	40	NMR1: 0.73–2.07 (13H, m), 2.25–2.76 (4H, m), 2.94 (2H, d, J=6.0Hz), 3.13–3.64 (1H, m), 4.27 (4H, s), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 4.87 (2H, brs), 7.21–7.39 (5H, m), 8.10–8.20 (2H, m); ESI+: 573
41	41	NMR1: 0.79–2.71 (24H, m), 2.86–3.14 (2H, m), 3.27–3.52 (1H, m), 4.41–4.59 (3H, m), 7.02–7.41 (5H, m), 7.92 and 8.12 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.17 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 571; HPLC: rt=16.3min
42	42	NMR1: 0.76–2.69 (24H, m), 2.88–3.19 (2H, m), 3.25–3.45 (1H, m), 4.41–4.59 (3H, m), 7.13–7.41 (5H, m), 7.89 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 571; HPLC: rt=15.1min
43	43	NMR1: 0.72–2.71 (25H, m), 2.49 (3H, s), 2.90–3.18 (2H, m), 3.27–3.41 (1H, m), 4.41–4.48 (3H, m), 7.05–7.37 (5H, m), 7.82 and 8.11 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 533
44	43	NMR1: 0.72–2.72 (24H, m), 2.49 (3H, s), 2.90–3.19 (2H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 4.23–4.48 (3H, m), 7.05–7.37 (5H, m), 7.82 and 8.11 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 533
45	43	NMR1: 0.69–2.69 (24H, m), 2.88–3.17 (2H, m), 3.22–3.41 (1H, m), 4.41–4.59 (3H, m), 7.13–7.43 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 571; HPLC: rt=15.1min
46	43	NMR1: 1.18–1.94 (15H, m), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16–7.34 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 458
47	43	NMR1: 1.03–1.47 (14H, m), 1.84–2.03 (2H, m), 2.97 and 3.18 (total 2H, each d, J=6.4Hz), 4.53 (2H, d, J=6.4Hz), 7.18–7.36 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.4Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 473
48	43	NMR1: 1.13–2.10 (5H, m), 2.51–2.67 (6H, m), 3.13 (2H, t, J=6.0Hz), 4.15 (1H, d, J=6.0Hz), 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 7.33–7.36 (4H, m), 7.56–7.57 (1H, m), 8.14–8.18 (2H, d); ESI+: 433
49	43	NMR1: 0.97–1.53 (6H, m), 2.67–2.78 (6H, m), 2.99 (2H, d, J=6.4Hz), 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 7.31–7.38 (5H, m), 8.17–8.20 (2H, m); ESI+: 433

10

20

30

40

【0 2 7 0】

【表 9 6】

Ex	Syn	Dat
50	43	NMR1: 1. 26-1. 97 (8H, m), 2. 99 and 3. 15 (total 2H, each brs), 3. 55 and 3. 64 (total 2H, each s), 4. 21 and 4. 43 (total 1H, each brs), 4. 55-4. 58 (2H, m), 7. 19-7. 36 (10H, m), 7. 88 and 8. 11 (total 1H, each t, J=6. 3 Hz), 8. 19 (1H, s); ESI+: 509
51	43	NMR1: 1. 25-2. 20 (13H, m), 3. 77 (1H, brs), 4. 38 (1H, brs), 4. 51-4. 58 (2H, m), 6. 27 (1H, d, J=5. 2Hz), 7. 29-7. 38 (4H, m), 8. 20-8. 27 (2H, m); ESI+: 458
52	43	NMR1: 1. 23-2. 51 (13H, m), 3. 68-3. 70 (1H, m), 4. 42 (1H, brs), 4. 51 (2H, d, J=6. 0Hz), 6. 26 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 29-7. 39 (4H, m), 8. 21-8. 24 (2H, m); ESI+: 482
53	43	NMR1: 1. 39-2. 23 (13H, m), 3. 84 (1H, brs), 4. 51 (2H, d, J=6. 0Hz), 6. 63 (1H, d, J=5. 2Hz), 7. 27-7. 41 (4H, m), 8. 23-8. 26 (2H, m); ESI-: 467
54	43	NMR1: 1. 08-2. 09 (13H, m), 2. 93 (2H, d, J=5. 2Hz), 3. 82 (1H, brs), 4. 32 (1H, t, J=5. 2Hz), 4. 50 (2H, d, J=6. 0Hz), 6. 28 (1H, d, J=6. 0Hz), 7. 31-7. 38 (4H, m), 8. 19-8. 24 (2H, m); ESI+: 474; TLC1: Rf=0. 5
55	43	NMR1: 1. 14-2. 14 (13H, m), 2. 92 (2H, d, J=5. 2Hz), 3. 81-4. 07 (1H, m), 4. 31 (1H, t, J=5. 2Hz), 4. 51 (2H, d, J=6. 0Hz), 6. 18 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 31-7. 36 (4H, m), 8. 20-8. 23 (2H, m); ESI+: 496; TLC1: Rf=0. 4
56	43	NMR1: 1. 59-2. 05 (8H, m), 2. 98 and 3. 12 (total 2H, each brs), 3. 44 and 3. 47 (total 2H, each s), 3. 98 and 4. 21 (total 1H, each brs), 4. 53 and 4. 56 (total 2H, each d, J=6. 0Hz), 6. 52 and 6. 60 (total 1H, each d, J=5. 3Hz), 7. 21-7. 37 (9H, m), 8. 03 and 8. 20-8. 22 (total 1H, each m), 8. 21 (1H, s); ESI+: 509
57	43	NMR1: 0. 97-1. 54 (14H, m), 1. 81 and 2. 00 (total 2H, each brs), 2. 10 and 2. 20 (total 2H, each s), 3. 96 and 3. 25 (total 2H, each d, J=6. 3Hz), 4. 54 (2H, d, J=6. 0Hz), 7. 14-7. 34 (5H, m), 7. 90 and 8. 14 (total 1H, each t, J=6. 3Hz), 8. 18 and 8. 24 (total 1H, each s); ESI+: 487
58	43	NMR1: 2. 57-2. 83 (2H, m), 3. 44 and 3. 59 (total 2H, each brs), 4. 55-4. 56 (2H, m), 6. 45-6. 89 (1H, m), 7. 32-7. 58 (6H, m), 8. 01 and 8. 16-8. 21 (total 1H, each m), 8. 18 (1H, s), 11. 75 (1H, brs); ESI+: 404
59	43	NMR1: 0. 71-2. 70 (24H, m), 2. 90-3. 19 (2H, m), 3. 56-3. 64 (1H, m), 4. 23-4. 59 (3H, m), 7. 14-7. 41 (5H, m), 7. 90 and 8. 14 (total 1H, each t, J=6. 3 Hz), 8. 18 (1H, s); ESI+: 571
60	43	NMR1: 0. 92-2. 69 (24H, m), 2. 91-3. 18 (2H, m), 3. 27-3. 43 (1H, m), 4. 42-4. 58 (3H, m), 7. 15-7. 44 (5H, m), 7. 86-8. 23 (2H, m); ESI+: 521, 523

10

20

30

40

【表 9 7】

Ex	Syn	Dat
61	43	NMR1:0.90-2.61 (24H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.49-4.56 (2H, m), 7.14-7.45 (5H, m), 7.85-8.22 (2H, m); ESI+:521, 523
62	43	NMR1:0.81-2.62 (24H, m), 2.94-3.18 (2H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.80 and 3.82 (total 3H, each s), 4.41-4.57 (3H, m), 6.81-7.28 (5H, m), 7.66-7.99 (1H, m), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+:517
63	63	NMR1:1.11-2.09 (14H, m), 2.82 (1H, brs), 2.94 (2H, d, J=6.3Hz), 3.13-3.18 (2H, m), 3.60 (1H, brs), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.26-7.38 (5H, m), 7.93 and 8.18 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.18 (1H, s); ESI+:531
64	64	NMR1:0.81-2.71 (24H, m), 2.87-3.19 (2H, m), 3.19-4.61 (4H, m), 7.01-7.42 (5H, m), 7.85-7.96 and 8.07-8.17 (total 1H, each m), 8.17 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+:571; HPLC:rt=15.2min, 16.3min
65	64	NMR1:0.87-1.99 (25H, m), 2.93-3.13 (3H, m), 4.54 (2H, d, J=6.1Hz), 7.24-7.35 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.0Hz), 8.18 and 8.19 (total 1H, each s); ESI+:555
66	64	NMR1:0.85-2.74 (21H, m), 2.94-3.27 (4H, m), 4.34 (1H, brs), 4.47-4.60 (2H, m), 7.21-7.34 (5H, m), 7.91 and 8.14 (total 1H, each m), 8.18 and 8.19 (total 1H, each s); ESI+:557
67	64	NMR1:0.84-2.67 (21H, m), 2.94-3.28 (4H, m), 4.32 (1H, brs), 4.52-4.56 (2H, m), 7.06-7.35 (5H, m), 7.91 and 8.13 (total 1H, each m), 8.18 and 8.19 (total 1H, each s); ESI+:557
68	68	NMR1:0.68-2.71 (27H, m), 2.89-3.19 (2H, m), 3.28-3.65 (1H, m), 4.23-4.51 (3H, m), 7.03-7.34 (5H, m), 7.79-7.85 and 8.07-8.14 (total 1H, each m), 8.17 and 8.32 (total 1H, each s); ESI+:533
69	68	NMR1:0.75-2.35 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.82-3.37 (4H, m), 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 7.14-7.62 (5H, m), 7.89-8.24 (2H, m); ESI+:447
70	68	NMR1:1.06-1.95 (14H, m), 2.07 and 2.13 (total 6H, each s), 2.94 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.21-7.34 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.19 (1H, s); ESI+:501

10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 9 8】

Ex	Syn	Dat
71	68	NMR1: 1.00 (3H, t, J=7.1Hz), 1.05-1.88 (15H, m), 2.46 (2H, q, J=7.1Hz), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.18-7.33 (5H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 501
72	68	NMR1: 0.86 (6H, t, J=7.0Hz), 1.06-2.15 (14H, m), 2.34-2.59 (4H, m), 2.95 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.20-7.34 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 529
73	68	NMR1: 1.06-2.60 (15H, m), 2.70-2.72 (4H, m), 2.93 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16-7.33 (10H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 577
74	68	NMR1: 1.02-1.89 (18H, m), 2.54-2.74 (2H, m), 2.94 and 3.17 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.27 (2H, t, J=11.6Hz), 3.81 (2H, d, J=11.6Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16-7.34 (5H, m), 7.89 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 557
75	68	NMR1: 1.05-2.12 (14H, m), 2.38 and 2.58 (total 1H, each brs), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.75 and 3.79 (total 2H, each s), 4.51 and 4.55 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.16-7.33 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=7.8Hz), 7.72-7.76 (1H, m), 7.89 and 8.13 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.17 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=4.1Hz); ESI+: 564
76	68	NMR1: 1.04-2.04 (14H, m), 2.35 and 2.55 (total 1H, each brs), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.67 and 3.71 (total 2H, each s), 4.52 and 4.55 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.15-7.35 (6H, m), 7.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 and 8.13 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.17 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J=1.6, 4.7Hz), 8.53 (1H, d, J=1.6Hz); ESI+: 564
77	68	NMR1: 1.04-2.13 (14H, m), 2.34 (1H, s), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.68 and 3.72 (total 2H, each s), 4.51 and 4.55 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.15-7.34 (5H, m), 7.36 (2H, d, J=5.8Hz), 7.88 and 8.13 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.17 (1H, s), 8.48 (2H, dd, J=1.4, 4.4Hz); ESI+: 564
78	68	NMR1: 1.05-2.33 (13H, m), 2.42 (2H, t, J=6.7Hz), 2.95 (2H, d, J=6.3Hz), 3.17 (3H, d, J=5.4Hz), 3.42-3.47 (2H, m), 4.09 (1H, q, J=5.4Hz), 4.27 (1H, t, J=5.4Hz), 4.54 (2H, d, J=6.2Hz), 7.18-7.34 (5H, m), 7.89 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 531

10

20

30

40

【表 9 9】

Ex	Syn	Dat
79	68	NMR1: 0.91-1.22 (14H, m), 1.45-1.99 (11H, m), 2.32 (1H, m), 2.93 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16-7.35 (5H, m), 7.89 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 555
80	68	NMR1: 0.94 (6H, d, J=6.2Hz), 0.97-1.97 (14H, m), 2.46 and 2.65 (total 1H, each brs), 2.70-2.75 (1H, m), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16-7.35 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 515
81	68	NMR1: 1.07-2.71 (24H, m), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.17-7.34 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 573
82	68	NMR1: 1.08-1.99 (22H, m), 2.46 (1H, brs), 2.59-2.66 (1H, m), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.17-7.34 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each d, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 591
83	68	NMR1: 0.96-1.96 (15H, m), 2.08 (3H, s), 2.36-2.44 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 2.94 (2H, d, J=6.4Hz), 3.36-3.44 (2H, m), 4.40 (1H, brs), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 7.12-7.44 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.4Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 545
84	68	NMR1: 0.79-2.70 (24H, m), 2.88-3.20 (2H, m), 3.28-3.65 (1H, m), 4.23-4.60 (3H, m), 7.12-7.41 (5H, m), 7.86-7.93 and 8.10-8.18 (total 1H, each m), 8.18 (1H, s); ESI+: 571; HPLC: rt=15.1min, 15.8min
85	68	NMR1: 1.05-1.96 (14H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.73-2.86 (1H, m), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.21-3.27 (10H, m), 4.50-4.58 (2H, m), 7.14-7.40 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.18 and 8.32 (total 1H, each s); ESI+: 575
86	68	NMR1: 0.90-2.71 (24H, m), 2.91-3.20 (2H, m), 3.26-3.65 (1H, m), 3.75-3.89 (3H, m), 4.22-4.50 (3H, m), 6.79-7.27 (5H, m), 7.66-7.73 and 7.91-7.99 (total 1H, each m), 8.12-8.18 (1H, m); ESI+: 517
87	68	NMR1: 1.05-2.68 (22H, m), 2.93 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.48 (2H, dd, J=8.2, 11.3Hz), 3.76 (2H, dd, J=4.3, 11.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.17-7.34 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 587

10

20

30

【表 100】

Ex	Syn	Dat
88	68	NMR1: 1.08–1.95 (14H, m), 2.75–2.87 (1H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.6Hz), 3.21–3.33 (11H, m), 3.80 and 3.83 (total 3H, each s), 4.40–4.46 (2H, m), 6.80–6.89 (1H, m), 6.94–6.99 (1H, m), 7.04–7.27 (3H, m), 7.70 and 7.96 (total 1H, each t, J=6.6Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 521
89	68	NMR1: 0.86 (3H, d, J=6.4Hz), 1.02–2.00 (13H, m), 2.42–2.47 (1H, m), 2.53–2.70 (2H, m), 2.94 (2H, d, J=6.0Hz), 3.10–3.28 (2H, m), 4.46 (1H, t, J=5.2Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.23–7.40 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.0Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 531
90	68	NMR1: 0.88 (3H, d, J=6.0Hz), 1.05–2.00 (13H, m), 2.56–2.68 (2H, m), 2.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.11–3.28 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.33–4.50 (3H, m), 6.78–7.28 (5H, m), 7.96 (1H, t, J=6.0Hz), 8.15 (1H, s); ESI+: 477
91	68	NMR1: 0.78 (3H, s), 1.00–1.89 (13H, m), 1.97 (3H, s), 2.42–2.62 (1H, m), 2.64–2.69 (1H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.10–3.44 (2H, m), 4.04–4.11 (1H, m), 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 7.22–7.40 (5H, m), 8.14 (1H, t, J=6.0Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 545
92	68	NMR1: 0.95–2.71 (27H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.80–3.82 (3H, m), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.82–6.86 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07–7.23 (2H, m), 7.70 and 7.95 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.14 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 501
93	68	NMR1: 1.10–2.74 (20H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.24–3.30 (2H, m), 3.80–3.82 (5H, m), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.82–6.86 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06–7.25 (3H, m), 7.70 and 7.95 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.14 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 503
94	68	NMR1: 1.07–2.55 (22H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.46–3.51 (2H, m), 3.75–3.82 (5H, m), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.83–6.86 (1H, m), 6.95–6.97 (1H, m), 7.05–7.24 (3H, m), 7.70 and 7.96 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 533
95	68	NMR1: 0.78–2.71 (24H, m), 2.89–3.21 (2H, m), 3.28–3.65 (1H, m), 4.23–4.59 (3H, m), 7.13–7.37 (4H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.88–7.95 and 8.14–8.34 (total 2H, each m); ESI+: 521, 523
96	68	NMR1: 0.87 (3H, d, J=6.0Hz), 1.05–1.98 (13H, m), 2.42–2.68 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.95 (2H, d, J=6.4Hz), 3.10–3.27 (2H, m), 4.34–4.52 (3H, m), 7.04–7.52 (5H, m), 8.11 (1H, t, J=6.4Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 493

10

20

30

40

【0275】

【表 101】

Ex	Syn	Dat
97	68	NMR1: 0.87 (3H, s, J=6.0Hz), 1.02-2.00 (13H, m), 2.42-2.69 (3H, m), 2.95 (2H, d, J=6.4Hz), 3.10-3.29 (2H, m), 4.40-4.57 (3H, m), 7.05-7.45 (5H, m), 8.07-8.22 (2H, m); ESI+: 481
98	68	NMR1: 1.07-1.29 (7H, m), 1.37-1.73 (6H, m), 1.78-2.02 (2H, m), 2.31-2.49 (1H, m), 2.56-2.69 (3H, m), 2.97 and 3.16 (total 2H, each d, J=each 6.4Hz), 3.80 and 3.81 (total 3H, each s), 3.88-3.98 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.40-4.46 (2H, m), 5.52 and 5.53 (total 1H, each s), 6.80-6.89 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.28 (3H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 7.71 and 7.94 (total 1H, each t, J=6.4Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 595
99	68	NMR1: 1.10-2.65 (19H, m), 2.95 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.17 (1H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.78-3.86 (2H, m), 4.49-4.55 (2H, m), 7.21-7.43 (5H, m), 7.91-8.21 (2H, m); ESI+: 507, 509
100	68	NMR1: 1.12-2.71 (23H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 2.99 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.80-3.82 (3H, m), 4.44 (2H, d, J=6.1Hz), 6.83-6.88 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.06-7.27 (3H, m), 7.70 and 7.96 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 515
101	68	NMR1: 1.02-2.03 (15H, m), 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.58 (3H, s), 2.28-2.68 (3H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.13-3.39 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.95-4.14 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 7.04-7.33 (5H, m), 8.11 (1H, t, J=6.0Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 563
102	68	NMR1: 0.98-2.04 (15H, m), 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.26-2.77 (3H, m), 2.95 (2H, d, J=6.4Hz), 3.10-3.38 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=7.6Hz), 3.93-4.15 (2H, m), 4.51 (2H, d, J=6.4Hz), 7.14-7.46 (5H, m), 8.13-8.23 (2H, m); ESI+: 551, 553
103	68	NMR1: 0.77-2.17 (17H, m), 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.28-2.69 (5H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.44 (2H, t, J=6.4Hz), 3.90-4.06 (4H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16-7.45 (5H, m), 8.15-8.22 (2H, m); ESI+: 679, 681
104	68	NMR1: 0.99-2.04 (17H, m), 1.06 (6H, s), 2.28-2.69 (3H, m), 2.85 (2H, d, J=6.4Hz), 3.12-3.37 (1H, m), 4.46-4.56 (3H, m), 7.14-7.45 (5H, m), 8.14-8.22 (2H, m); ESI+: 523, 525
105	105	NMR1: 1.04-2.55 (26H, m), 2.95 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.29 and 3.77 (total 1H, each brs), 4.20 and 4.45 (total 1H, each d, J=3.1Hz), 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 7.28-7.33 (5H, m), 7.90 and 8.13 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 585

10

20

30

40

【0276】

【表 102】

Ex	Syn	Dat
106	105	NMR1:1.00-1.97(13H,m), 2.10 and 2.15(total 3H, each s), 2.30-2.36(1H,m), 2.84 and 2.95(total 2H, each d, J= 6.2Hz), 3.05-3.25(7H,m), 3.28-3.46(4H,m), 4.49-4.57(2H,m), 7.13-7.42(5H,m), 7.91 and 8.15(total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.18 and 8.32(total 1H, each s); ESI+:589
107	105	NMR1:1.00-2.00(17H,m), 2.07(3H,s), 2.26-2.71(2H,m), 2.93-3.50(5H,m), 3.82(3H,s), 4.32-4.54(3H,m), 6.80-7.32(5H,m), 7.66-8.19(2H,m); ESI+:505
108	105	NMR1:0.78-1.96(17H,m), 2.07(3H,s), 2.24-2.60(2H,m), 2.95(2H,d, J=6.0Hz), 3.10-3.30(1H,m), 3.35-3.42(2H,m), 4.40(1H,t, J=5.2Hz), 4.54(2H,d, J=6.0Hz), 7.15-7.40(5H,m), 8.14(1H,t, J=6.0Hz), 8.18(1H,s); ESI+:559
109	105	NMR1:1.05-2.41(19H,m), 2.95 and 3.16(total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.29(1H,m), 3.36(1H,m), 3.59(1H,m), 4.29(1H,d, J=4.4Hz), 4.50(1H,t, J=5.5Hz), 4.54(2H,d, J=6.0Hz), 7.19-7.34(5H,m), 7.90 and 8.14(total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18(1H,s); ESI+:561
110	105	NMR1:1.05-2.55(24H,m), 2.95 and 3.16(total 2H, d, J=6.3Hz), 3.62-3.66(2H,m), 3.79-3.84(2H,m), 4.54(2H,d, J=6.1Hz), 7.21-7.35(5H,m), 7.89 and 8.14(total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18(1H,s); ESI+:601
111	105	NMR1:1.00-1.98(15H,m), 2.08(3H,s), 2.30-2.71(2H,m), 2.95(2H,d, J=6.4Hz), 3.13-3.51(4H,m), 4.48(1H,brs), 4.54(2H,d, J=6.4Hz), 4.60(1H,brs), 7.20-7.40(5H,m), 8.14(1H,t, J=6.4Hz), 8.18(1H,s); ESI+:575
112	105	NMR1:0.78-1.96(14H,m), 1.30(6H,s), 2.04(3H,s), 2.15-2.70(3H,m), 2.94(2H,d, J=6.4Hz), 3.48-3.87(4H,m), 4.54(2H,d, J=6.4Hz), 7.22-7.40(5H,m), 8.14(1H,t, J=6.4Hz), 8.18(1H,s); ESI+:615
113	105	NMR1:1.00-2.17(15H,m), 1.82(3H,s), 2.08(3H,s), 2.28-2.69(3H,m), 2.96(2H,d, J=6.0Hz), 3.11-3.45(3H,m), 4.39-4.65(4H,m), 7.05-7.34(5H,m), 8.12(1H,t, J=6.0Hz), 8.17(1H,s); ESI+:537
114	105	NMR1:1.00-1.88(15H,m), 2.08(3H,s), 2.30-2.72(3H,m), 2.96(2H,d, J=6.0Hz), 3.16-3.45(3H,m), 4.45-4.62(4H,m), 7.17-7.45(5H,m), 8.15-8.22(2H,m); ESI+:525, 527
115	105	NMR1:1.05-2.55(26H,m), 2.95 and 3.16(total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.27-3.29(1H,m), 4.45(1H,d, J=4.4Hz), 4.54(2H,d, J=6.2Hz), 7.18-7.33(5H,m), 7.90 and 8.14(total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.16(1H,s); ESI+:585

10

20

30

40

【0277】

【表 103】

Ex	Syn	Dat
116	105	NMR1: 1.05–2.55 (26H, m), 2.95 (2H, d, J=6.4Hz), 3.77 (1H, brs), 4.20 (1H, d, J=3.1Hz), 4.54 (2H, d, J=6.2Hz), 7.18–7.33 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 585
117	117	NMR1: 0.86–1.93 (13H, m), 2.90–3.14 (2H, m), 3.43 and 3.49 (total 1H, each brs), 4.42 and 4.45 (total 1H, each d, J=3.1Hz), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11–7.34 (5H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each m), 8.17 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 474
118	118	NMR1: 1.08–2.67 (27H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.80–4.11 (4H, m), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.67–7.24 (5H, m), 7.71 and 7.97 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 531; HPLC: rt=13.0min
119	118	NMR1: 1.07–2.67 (27H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.80–3.90 (4H, m), 4.43 (2H, d, J=5.9Hz), 6.82–7.25 (5H, m), 7.70 and 7.96 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 531; HPLC: rt=14.3min
120	120	NMR1: 1.20–2.20 (6H, m), 2.62–3.23 (8H, m), 4.50–4.61 (2H, m), 7.26–7.45 (4H, m), 7.58–7.75 (1H, m), 8.05–8.32 (1H, m), 8.21 (1H, s); ESI+: 449
121	121	NMR1: 1.05–2.39 (19H, m), 2.64–2.71 (2H, m), 2.86 (1H, brs), 2.95 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.26–3.28 (2H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.18–7.34 (5H, m), 7.90 and 8.15 (total 1H, t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 605
122	122	NMR1: 1.16–1.99 (10H, m), 3.23 (1H, brs), 3.93 and 4.20 (total 1H, each brs), 4.51 and 4.56 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 6.47–6.51 (1H, m), 7.32–7.39 (4H, m), 8.04 and 8.19–8.23 (total 1H, each m), 8.20 (1H, s); ESI+: 419
123	123	NMR1: 1.07–2.03 (15H, m), 2.62 and 2.80 (total 1H, each brs), 2.94 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.51–4.54 (2H, m), 7.15–7.31 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=7.4Hz), 7.92 and 8.19 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 423, 425
124	123	NMR1: 0.79–2.03 (9H, m), 2.99–3.39 (2H, m), 3.44–3.75 (1H, m), 4.41–4.61 (2H, m), 7.29–7.60 (5H, m), 7.87–8.25 (2H, m); ESI+: 407
125	123	NMR1: 1.46–2.44 (7H, m), 3.17–3.47 (3H, m), 4.52 and 4.56 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 7.30–7.42 (4H, m), 7.42–7.57 (1H, m), 7.93–8.01 and 8.12–8.22 (total 2H, each m); ESI+: 393

【0278】

【表 104】

Ex	Syn	Dat
126	123	NMR1: 0.92–1.84 (8H, m), 2.08–2.33 (1H, m), 3.00–3.17 (2H, m), 3.20–3.40 (1H, m), 4.47–4.60 (2H, m), 7.29–7.55 (5H, m), 7.90–8.20 (2H, m); ESI+: 407
127	123	NMR1: 0.95–1.86 (15H, m), 2.43–2.58 (2H, m), 2.91–3.15 (3H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58–7.35 (5H, m), 7.90 and 8.14 (total 1H, each brs), 8.18 (1H, s); ESI+: 487
128	123	NMR1: 1.13–2.01 (15H, m), 2.74 and 2.91 (total 1H, each brs), 2.94 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.46 (2H, d, J=6.0Hz), 7.14–7.20 (2H, m), 7.29–7.33 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=7.8Hz), 7.91 and 8.21 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 467, 469
129	123	NMR1: 1.13–2.02 (15H, m), 2.68 and 2.79 (total 1H, each brs), 2.99 and 3.13 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.44 and 4.47 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.13–7.35 (5H, m), 7.96 and 8.19 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.17 and 8.20 (total 1H, each s); ESI+: 423, 425
130	123	NMR1: 1.12–2.02 (15H, m), 2.66 and 2.79 (total 1H, each brs), 2.98 and 3.12 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.42 and 4.45 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.11–7.28 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.95 and 8.17 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.15 (1H, s); ESI+: 423, 425
131	123	NMR1: 1.08–2.03 (15H, m), 2.63 and 2.80 (total 1H, each brs), 2.93 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.52 and 4.56 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.12–7.26 (3H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 7.91 and 8.15 (total 1H, each d, J=6.3Hz), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=4.2Hz); ESI+: 390
132	123	NMR1: 1.14–2.02 (15H, m), 2.69 and 2.79 (total 1H, each brs), 3.01 and 3.12 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.46–4.50 (2H, m), 7.13 and 7.28 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 7.32 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.63–7.65 (1H, m), 7.97–8.21 (2H, m), 8.41–8.42 (1H, m), 8.49–8.50 (1H, m); ESI+: 390
133	123	NMR1: 1.09–2.03 (15H, m), 2.65 and 2.79 (total 1H, each brs), 2.93 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.45 and 4.48 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 7.15 and 7.27 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 7.23 (2H, d, J=5.8Hz), 7.99 and 8.19 (total 1H, each t, J=6.1Hz), 8.17 (1H, s), 8.46 (2H, dd, J=1.6, 4.5Hz); ESI+: 390

10

20

30

【表 105】

Ex	Syn	Dat
134	123	NMR1: 1.11–2.02 (15H, m), 2.65 and 2.79 (total 1H, each brs), 2.99 and 3.13 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.80–4.52 (2H, m), 4.58 and 4.62 (total 2H, each d, J=4.1Hz), 5.17 (1H, brs), 7.09–7.24 (4H, m), 7.36–7.38 (1H, m), 7.78 and 8.04 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.14 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 419
135	123	NMR1: 1.09–2.03 (15H, m), 2.64 and 2.80 (total 1H, each brs), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.80 and 3.82 (total 3H, each s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 6.82–6.89 (1H, m), 6.95–6.98 (1H, m), 7.06–7.23 (3H, m), 7.71 and 7.95 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.14 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 419
136	123	NMR1: 1.09–2.04 (15H, m), 2.27 and 2.31 (total 3H, each s), 2.64 and 2.79 (total 1H, each brs), 2.98 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.42–4.46 (2H, m), 7.08–7.24 (5H, m), 7.82 and 8.09 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.15 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 403
137	123	NMR1: 1.12–2.03 (15H, m), 2.67 and 2.79 (total 1H, each brs), 2.99 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.49 and 4.52 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.10–7.28 (5H, m), 7.90–8.19 (2H, m); ESI+: 407
138	123	NMR1: 1.27–2.00 (14H, m), 3.04 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.11 and 3.26 (total 1H, each brs), 4.40 (2H, d, J=6.0Hz), 6.67–6.81 (2H, m), 6.99–7.05 (2H, m), 7.26 and 7.33 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 7.74 and 7.98 (total 1H, each t, J=6.0Hz), 7.87–7.92 (3H, m), 8.16 and 8.22 (total 1H, each s), 9.50 (1H, brs); ESI+: 405
139	123	NMR1: 1.11–2.32 (14H, m), 2.66 and 2.80 (total 1H, each brs), 2.98 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.78 and 3.81 (total 3H, each s), 4.34 and 4.35 (total 2H, each s), 4.43 and 4.45 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 5.00 (1H, brs), 6.89–6.92 (2H, m), 7.08–7.23 (3H, m), 7.71 and 7.95 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.14 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 449
140	123	NMR1: 1.06–2.03 (15H, m), 2.63–2.67 (1H, m), 2.91 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.52–4.56 (2H, m), 7.17 and 7.21 (total 1H, each d, J=7.0Hz), 7.28–7.35 (2H, m), 7.49 and 7.53 (total 1H, each d, J=7.0Hz), 7.99 and 8.26 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.19 (1H, s); ESI+: 457, 459, 461

10

20

30

40

【表 1 0 6】

Ex	Syn	Dat
141	123	NMR1: 1.06–2.00 (15H, m), 2.65 (1H, brs), 2.93 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.47 and 4.50 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 7.19 and 7.24 (total 1H, each d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, t, J=6.4Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.60 (1H, d, J=2.1Hz), 7.95 and 8.23 (total 1H, each t, J=6.1Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 457, 459, 461
142	123	NMR1: 11.07–2.03 (15H, m), 2.49 (3H, s), 2.63 and 2.81 (total 1H, each brs), 2.95 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.44 (2H, d, J=5.8Hz), 7.06–7.27 (5H, m), 7.84 and 8.11 (total 1H, each t, J=6.0Hz), 8.16 (1H, s); ESI+: 435
143	123	NMR1: 1.22–1.25 (2H, m), 1.43–1.62 (10H, m), 1.77 (1H, brs), 1.98–2.01 (2H, m), 2.77 (1H, brs), 3.10 and 3.19 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.71 (2H, d, J=6.0Hz), 7.08 and 7.28 (total 1H, each brs), 7.36 (1H, t, J=7.8Hz), 7.48 (2H, d, J=7.8Hz), 7.60 and 7.79 (total 1H, each brs), 8.13 and 8.27 (total 1H, each s); ESI+: 457, 459, 461
144	123	NMR1: 1.11–2.78 (16H, m), 2.70 (3H, s), 2.87–3.04 (2H, m), 3.14–3.17 (1H, m), 4.34–4.67 (2H, m), 7.18 and 7.25 (total 1H, each brs), 7.33–7.39 (1H, m), 7.45–7.52 (2H, m), 8.01 and 8.25 (total 1H, each brs), 8.17 (1H, s); ESI+: 451
145	123	NMR1: 1.41–1.58 (8H, m), 1.89–1.92 (3H, m), 2.00 (2H, brs), 2.66–2.72 (2H, m), 3.13 and 3.23 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.24 (1H, brs), 3.39–3.45 (2H, m), 6.66 and 6.68 (total 2H, each d, J=8.4Hz), 6.98 and 7.03 (total 2H, each d, J=8.4Hz), 7.28 and 7.70 (total 1H, each brs), 7.56 and 7.95 (total 1H, each brs), 7.92 (3H, brs), 8.23 and 8.26 (total 1H, each s), 9.25 (1H, brs); ESI+: 419
146	123	NMR1: 1.42–1.59 (9H, m), 1.90–1.93 (3H, m), 2.00 (2H, brs), 2.69–2.73 (2H, m), 3.13 and 3.22 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.26 (1H, brs), 3.41–3.47 (2H, m), 6.86 and 6.89 (total 1H, each d, J=8.2Hz), 6.96 and 6.99 (total 1H, each dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.14 and 7.19 (total 1H, each d, J=2.0Hz), 7.30 and 7.73 (total 1H, each brs), 7.58 and 8.00 (total 1H, each brs), 7.94 (3H, brs), 8.24 and 8.25 (total 1H, each s), 10.01 (1H, brs); ESI+: 453, 455

10

20

30

【 0 2 8 1】

【表 107】

Ex	Syn	Dat
147	123	NMR1: 1.07-1.31 (7H, m), 1.42-1.55 (3H, m), 1.60-1.71 (1H, m), 1.78-2.04 (2H, m), 2.65-2.70 and 2.82-2.85 (total 1H, each m), 3.00 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.44-4.51 (2H, m), 6.66-6.71 and 6.74-6.78 (total 1H, each m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.11 and 7.20-7.26 (1H, m), 7.72-7.78 and 7.96-8.03 (total 1H, each m), 8.15 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 449
148	123	NMR1: 1.05-2.57 (15H, m), 2.94 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 3.28 (3H, s), 3.34 (1H, m), 4.86 and 4.96 (total 2H, each d, J=5.9Hz), 7.20 and 7.28 (total 1H, each t, J=6.7Hz), 7.40-7.66 (3H, m), 7.90-7.96 (1H, m), 8.01 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.6Hz), 8.20 (1H, s); ESI+: 467
149	123	NMR1: 1.10-1.33 (6H, m), 1.41-1.55 (3H, m), 1.62-1.69 (1H, m), 1.77-2.04 (3H, m), 2.65-2.69 and 2.78-2.81 (1H, m), 3.02 and 3.13 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 4.45-4.56 (4H, m), 6.85-6.94 (2H, m), 7.07-7.25 (3H, m), 7.42-7.61 (2H, m), 7.82 and 8.01 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.14 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 462
150	123	NMR1: 1.15-1.34 (6H, m), 1.41-1.99 (7H, m), 2.96-3.02 and 3.16-3.21 (total 2H, each m), 3.05-3.08 and 3.21-3.24 (total 1H, each m), 3.67 and 3.69 (total 3H, each s), 4.43-4.53 (2H, m), 6.73-6.87 (2H, m), 7.27-7.74 (5H, m), 7.86-8.25 (2H, m); ESI+: 453, 455
151	123	NMR1: 1.10-2.01 (13H, m), 2.67 and 2.82 (total 1H, each brs), 3.01 and 3.14 (total 2H, each m), 3.25-3.51 (4H, m), 3.78 and 4.15 (total 2H, each brs), 4.51 and 4.55 (total 2H, each d, J=5.8Hz), 7.11-7.58 (9H, m), 7.99-8.24 (2H, m); ESI+: 494
152	123	NMR1: 1.14-1.35 (7H, m), 1.42-2.02 (6H, m), 2.77-2.82 and 2.90-2.95 (total 1H, each m), 2.98 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.61 and 3.63 (total 3H, each s), 3.74 and 3.77 (total 3H, each s), 4.35-4.44 (2H, m), 6.61-6.67 (1H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.12-7.18 and 7.24-7.30 (total 1H, each m), 7.69-7.75 and 7.94-8.01 (total 1H, each m), 8.16 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 449
153	123	NMR1: 1.11-1.33 (7H, m), 1.41-2.04 (6H, m), 2.72-2.76 and 2.87-2.90 (total 1H, each m), 3.00 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.34 (3H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 4.37-4.49 (2H, m), 6.65-6.89 (1H, m), 6.95-7.28 (4H, m), 7.56-7.61 and 7.84-7.92 (total 1H, each m), 8.15 and 8.17 (1H, each s); ESI+: 463

10

20

30

40

【0282】

【表 108】

Ex	Syn	Dat
154	123	NMR1: 1.06–1.29 (7H, m), 1.43–1.53 (3H, m), 1.59–1.68 (1H, m), 1.77–2.04 (2H, m), 2.62–2.66 and 2.77–2.82 (total 1H, each m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 4.43–4.49 (2H, m), 5.21 and 5.24 (total 2H, each s), 6.95–7.03 (1H, m), 7.07–7.19 (2H, m), 7.21–7.30 (1H, m), 7.78 and 7.99 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.16 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 444
155	123	NMR1: 1.16–1.38 (7H, m), 1.42–2.03 (6H, m), 2.71–2.75 and 2.88–2.92 (total 1H, each m), 3.00–3.16 (2H, m), 4.39–4.48 (4H, m), 5.05–5.15 (1H, br), 7.06–7.29 (5H, m), 7.87–8.21 (2H, m); ESI+: 419
156	123	NMR1: 2.32–2.35 (2H, m), 2.50–2.65 (4H, m), 3.08–3.35 (5H, m), 3.43 and 3.56 (total 2H, each q, J=6.7Hz), 4.54 and 4.58 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.33–7.42 (5H, m), 8.03–8.21 (2H, m); ESI+: 450
157	123	NMR1: 1.12–1.37 (6H, m), 1.42–1.57 (3H, m), 1.61–2.24 (4H, m), 2.66–2.72 and 2.77–2.81 (total 1H, each m), 3.00–3.06 and 3.11–3.15 (total 2H, each m), 4.40–4.53 (4H, m), 5.11–5.23 (1H, br), 7.06–7.17 (2H, m), 7.19–7.27 (3H, m), 7.90–8.21 (2H, m); ESI+: 419
158	123	NMR1: 1.21–2.00 (13H, m), 2.32–2.81 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.10 and 3.18 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.41–3.48 (4H, m), 7.05 and 7.29 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 7.08–7.19 (4H, m), 7.44 and 7.69 (total 1H, each t, J=6.0Hz), 8.11 and 8.20 (total 1H, each s); ESI+: 496
159	123	NMR1: 1.10–1.39 (10H, m), 1.42–2.10 (6H, m), 2.69–2.75 and 2.85–2.89 (total 1H, each m), 2.98 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.4Hz), 4.00–4.11 (2H, m), 4.41–4.48 (2H, m), 6.79–6.88 (1H, m), 6.91–6.98 (1H, m), 7.03–7.31 (3H, m), 7.66 and 7.92 (total 1H, each t, J=6.4Hz), 8.15 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 433
160	123	NMR1: 1.11–1.32 (7H, m), 1.43–1.57 (3H, m), 1.62–1.71 (1H, m), 1.78–2.04 (2H, m), 2.69–2.73 and 2.82–2.86 (total 1H, each m), 3.02 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.70–3.78 (2H, m), 3.98–4.05 (2H, m), 4.43–4.50 (2H, m), 4.84–5.00 (1H, br), 6.81–6.88 (1H, m), 6.93–6.98 (1H, m), 7.06–7.25 (3H, m), 7.68 and 7.90 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.14 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 449
161	123	NMR1: 1.44–1.95 (4H, m), 2.16–3.08 (4H, m), 3.18–3.56 (5H, m), 4.53 and 4.57 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 7.14–7.39 (5H, m), 8.06–8.21 (2H, m); ESI+: 450

10

20

30

40

【0283】

【表 109】

Ex	Syn	Dat
162	123	NMR1: 1.51–1.87 (4H, m), 2.20–3.06 (4H, m), 3.18–3.55 (5H, m), 4.53 and 4.57 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 7.32–7.40 (5H, m), 8.06–8.21 (2H, m); ESI+: 450
163	123	NMR1: 2.31–2.70 (4H, m), 3.01–3.39 (5H, m), 4.01 and 4.18 (total 2H, each s), 4.51 and 4.57 (total 2H, each d, J=5.2Hz), 7.17–7.38 (5H, m), 8.01–8.26 (2H, m); ESI+: 436
164	123	NMR1: 1.40–1.58 (8H, m), 1.89 (2H, brs), 1.92 (1H, brs), 1.99 (2H, brs), 2.67–2.74 (2H, m), 3.13–3.23 (3H, m), 3.45–3.47 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.57–6.77 (3H, m), 7.31–8.05 (5H, m), 8.26 (1H, s); ESI+: 449
165	123	NMR1: 1.16–2.63 (15H, m), 2.95 and 3.18 (total 2H, each d, J=6.4Hz), 3.07 and 3.23 (total 1H, each brs), 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 7.37–7.40 (1H, m), 7.57 (1H, t, J=6.0Hz), 7.64 (1H, d, J=6.0Hz), 7.87 (3H, m), 8.21–8.30 (2H, m), 8.39 (1H, t, J=6.0Hz); ESI+: 424, 426
166	123	NMR1: 1.39–1.57 (4H, m), 1.98–1.88 (3H, m), 2.71–2.76 (2H, m), 3.00–3.23 (2H, m), 3.46–3.47 (1H, m), 3.72–3.75 (8H, m), 6.44–6.50 (3H, m), 7.25–7.98 (5H, m), 8.23 (1H, s); ESI+: 479
167	123	NMR1: 1.16–1.35 (7H, m), 1.40–1.62 (1H, m), 1.68–2.03 (5H, m), 2.99 and 3.19 (total 2H, each d, J=6.2Hz), 3.07–3.14 and 3.24–3.31 (total 1H, each m), 4.39–4.46 (2H, m), 6.58–6.69 (2H, m), 7.15–7.23 (1H, m), 7.31 and 7.50 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 7.75–7.93 (3H, m), 8.19–8.30 (2H, m), 9.46–9.64 (1H, br); ESI+: 439, 441
168	123	NMR1: 1.13–1.34 (7H, m), 1.42–1.59 (2H, m), 1.62–1.67 (1H, m), 1.72–2.01 (3H, m), 2.74–2.78 and 2.90–2.93 (total 1H, each m), 2.95–3.00 and 3.15–3.19 (total 1H, each m), 4.32 and 4.36 (total 2H, each s), 4.44–4.52 (2H, m), 6.78–6.90 (2H, m), 7.16–7.41 (3H, m), 7.51–7.58 (1H, m), 7.86–8.21 (2H, m); ESI+: 496, 498
169	123	NMR1: 0.95–2.92 (25H, m), 2.92–3.18 (2H, m), 4.49–4.56 (2H, m), 7.14–7.44 (5H, m), 7.87–7.94 and 8.15–8.22 (total 2H, each m); ESI+: 506, 508
170	170	NMR1: 1.32–2.08 (9H, m), 3.08–3.29 (2H, m), 3.74–4.08 (3H, m), 4.66 (2H, d, J=6.0Hz), 7.30–7.50 (5H, m), 8.50–8.75 (2H, m), 8.85–9.18 (2H, m); ESI+: 433
171	170	NMR1: 1.16–1.56 (4H, m), 1.60–2.04 (4H, m), 2.78–2.98 (1H, m), 3.63–3.77 and 3.93–4.05 (total 1H, each m), 4.58 (2H, d, J=5.7Hz), 7.31–7.47 (4H, m), 7.91–8.78 (6H, m); ESI+: 407

10

20

30

40

【0284】

【表 1 1 0】

Ex	Syn	Dat
172	170	NMR1: 1.22-1.89 (2H, m), 2.32-3.01 (3H, m), 3.23-3.57 (2H, m), 3.80-4.08 (3H, m), 4.52 and 4.56 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.31-7.55 (5H, m), 7.84-7.97 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.22 and 8.25 (total 1H, each s); ESI+: 436
173	170	NMR1: 1.23-2.40 (2H, m), 2.61-2.88 (2H, m), 3.21-3.51 (3H, m), 3.81-4.09 (3H, m), 4.52 and 4.57 (total 2H, each d, J=6.0Hz), 7.32-7.54 (5H, m), 7.87 and 7.97 (total 1H, each d, J=7.2Hz), 8.06-8.11 (1H, m), 8.22 and 8.24 (total 1H, each s); ESI+: 436
174	170	NMR1: 1.79 (2H, brs), 2.47 and 2.57 (total 2H, each t, J=6.3Hz), 2.95 and 3.05 (total 2H, each q, J=6.0Hz), 3.82 and 3.92 (total 2H, each d, J=4.1Hz), 4.46-4.61 (2H, m), 7.33-7.40 (4H, m), 7.48 and 7.57 (total 1H, each brs), 7.77 and 7.87 (total 1H, each brs), 8.02 and 8.13 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.22 and 8.25 (total 1H, each s); ESI+: 410
175	175	NMR1: 4.55 and 4.58 (total 2H, each d, J=5.9Hz), 4.66 and 4.75 (total 2H, each d, J=5.9Hz), 7.15-7.82 (10H, m), 8.27 and 8.83 (total 1H, each brs), 8.32 and 8.52 (total 1H, each brs), 8.37 and 9.11 (total 1H, each brs), 9.57 and 9.60 (total 1H, each s); ESI+: 440
176	176	NMR1: 1.01-2.02 (15H, m), 2.63 and 2.79 (total 1H, each s), 2.94 and 3.14 (total 2H, each d, J=6.4Hz), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 7.14-7.34 (5H, m), 8.90 and 8.14 (total 1H, each t, J=6.4Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 473
177	176	NMR1: 0.88-1.85 (15H, m), 2.72 and 2.82 (total 1H, each brs), 2.91 and 3.11 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.91 and 8.13 (total 1H, each t, J=6.3Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 473
178	176	NMR1: 1.04-2.03 (15H, m), 2.60 (1H, brs), 3.00 and 3.22 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 4.54 (2H, d, J=6.2Hz), 6.29 and 6.43 (total 1H, each brs), 7.30-7.34 (4H, m), 7.68 and 7.89 (total 1H, each brs), 8.03 (1H, s); ESI+: 516
179	176	NMR1: 1.06-1.91 (16H, m), 2.61 (1H, brs), 2.78 and 3.03 (total 1H, each d, J=6.6Hz), 4.66 (2H, d, J=5.7Hz), 7.19-7.47 (6H, m), 8.01 and 8.09 (total 1H, each s); ESI+: 516
180	176	NMR1: 1.10-2.10 (13H, m), 2.67-2.73 (1H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 7.05-7.38 (7H, m), 7.88-7.97 (1H, m), 8.11-8.22 (2H, m); ESI+: 389

【 0 2 8 5 】

10

20

30

40

【表 1 1 1】

Ex	Syn	Dat
181	176	NMR1: 1. 17-1. 30 (2H, m), 1. 38-1. 57 (6H, m), 1. 62-1. 68 (2H, m), 1. 74-1. 83 (2H, m), 1. 94-2. 08 (2H, m), 2. 74-2. 87 (3H, m), 3. 05-3. 14 (1H, m), 3. 20 (2H, d, J=6. 4Hz), 3. 42-3. 52 (2H, m), 6. 98-7. 49 (6H, m), 7. 65-7. 75 (1H, m), 8. 11 (1H, s); ESI+: 403
182	176	NMR1: 1. 19-1. 28 (2H, m), 1. 40-1. 51 (8H, m), 1. 7-1. 85 (1H, m), 1. 93-2. 04 (2H, m), 2. 75-2. 81 (1H, m), 3. 18-3. 25 (2H, m), 7. 01 (1H, dd, J=7. 3, 7. 3Hz), 7. 30 (2H, dd, J=7. 3, 8. 1Hz), 7. 51-7. 64 (1H, br), 7. 77 (2H, d, J=8. 1Hz), 9. 66-9. 84 (1H, br); ESI+: 375
183	176	NMR1: 1. 07-2. 18 (17H, m), 3. 22-3. 34 (3H, m), 4. 57 (2H, d, J=6. 0Hz), 7. 31-7. 57 (5H, m), 7. 88 and 8. 09 (total 1H, each m), 8. 17 (1H, s); ESI+: 487
184	176	NMR1: 1. 13-2. 02 (25H, m), 2. 77 (1H, s), 3. 13-3. 14 (2H, m), 3. 68 (1H, brs), 6. 90 and 7. 28 (total 1H, each t, J=6. 6Hz), 7. 25 and 7. 48 (total 1H, each d, J=7. 9Hz), 8. 09 and 8. 18 (total 1H, each s); ESI+: 381
185	176	NMR1: 0. 87-2. 03 (26H, m), 2. 78 (1H, brs), 3. 05-3. 15 (4H, m), 6. 94 and 7. 23 (total 1H, each t, J=6. 4Hz), 7. 40 and 7. 68 (total 1H, each t, J=6. 2Hz), 8. 08 and 8. 18 (total 1H, each s); ESI+: 395
186	186	NMR1: 1. 08-2. 03 (15H, m), 2. 62 and 2. 80 (total 1H, each brs), 2. 94 and 3. 16 (total 2H, each d, J=6. 3Hz), 4. 49 (2H, d, J=6. 0Hz), 7. 18 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 23 and 7. 36 (total 1H, each m), 7. 33 (1H, dd, J=2. 6, 8. 5Hz), 7. 50 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 95 and 8. 20 (total 1H, each m), 8. 20 (1H, s); ESI+: 457, 459, 461
187	186	NMR1: 1. 24-2. 02 (16H, m), 2. 80 (1H, brs), 3. 23 (2H, d, J=6. 2Hz), 7. 18 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 25 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 53 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 66 (1H, brs), 8. 36 (1H, s), 8. 37 (1H, brs); ESI+: 453, 455
188	188	NMR1: 1. 05-1. 30 (7H, m), 1. 42-1. 66 (6H, m), 1. 78-2. 01 (2H, m), 2. 31-2. 62 (4H, m), 2. 94 and 3. 15 (total 2H, each d, J=6. 4Hz), 3. 43-3. 54 (2H, m), 3. 57-3. 65 (1H, m), 4. 29-4. 58 (3H, m), 7. 15-7. 38 (5H, m), 7. 91 and 8. 15 (total 1H, each t, J=6. 4Hz), 8. 18 (1H, s); ESI+: 561
189	188	NMR1: 1. 06-1. 30 (7H, m), 1. 43-1. 66 (6H, m), 1. 78-2. 01 (2H, m), 2. 31-2. 55 (4H, m), 2. 97 and 3. 16 (total 2H, each d, J=6. 2Hz), 3. 45-3. 53 (2H, m), 3. 57-3. 65 (1H, m), 3. 80 and 3. 83 (total 3H, each s), 4. 38-4. 44 (3H, m), 6. 81-6. 89 (1H, m), 6. 94-6. 99 (1H, m), 7. 03-7. 28 (3H, m), 7. 71 and 7. 97 (total 1H, each t, J=6. 2Hz), 8. 15 and 8. 16 (total 1H, each s); ESI+: 507

【0 2 8 6】

【表 1 1 2】

Ex	Syn	Dat
190	188	NMR1: 1.04-1.31 (7H, m), 1.43-1.64 (6H, m), 1.78-2.03 (2H, m), 2.28-2.58 (7H, m), 2.96 and 3.16 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 3.45-3.68 (3H, m), 4.33-4.72 (3H, m), 7.05-7.48 (5H, m), 7.83 and 8.11 (total 1H, each t, J=6.1Hz), 8.17 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 523
191	191	NMR1: 1.20-1.27 (8H, m), 1.39-1.58 (1H, m), 1.74 (1H, brs), 2.05-2.10 (4H, m), 3.01 (2H, d, J=6.1Hz), 3.13 (1H, m), 3.24 (1H, brs), 3.67 (4H, d, J=5.3 Hz), 4.61 (2H, d, J=6.3Hz), 7.35-7.41 (5H, m), 8.22-8.33 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.83 (1H, brs); ESI+: 547
192	191	NMR1: 1.17-1.94 (14H, m), 2.01-2.07 (3H, m), 2.91-3.06 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 4.57 (3H, d), 7.25-7.44 (5H, m), 8.27-8.52 (4H, m); ESI+: 561
193	191	NMR1: 1.01-2.01 (15H, m), 2.26-2.72 (3H, m), 2.94 (2H, d, J=6.0Hz), 3.09-3.40 (3H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 4.72 (1H, brs), 4.96 (1H, brs), 7.14-7.41 (5H, m), 8.15 (1H, t, J=6.0Hz), 8.18 (1H, s); ESI+: 561
194	191	NMR1: 1.05-2.00 (14H, m), 2.29-2.69 (2H, m), 2.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.11-3.58 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 4.73 (1H, br), 4.96 (1H, br), 6.80-7.28 (5H, m), 7.67-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s); ESI+: 507
195	191	NMR1: 1.05-2.00 (15H, m), 2.31-2.69 (3H, m), 2.97 (2H, d, J=6.4Hz), 3.05-3.56 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.23 (2H, d, J=6.4Hz), 4.75 (1H, br), 4.96 (1H, br), 6.80-7.23 (5H, m), 7.67-7.99 (1H, m), 8.15 (1H, s); ESI+: 507
196	191	NMR1: 1.00-1.26 (7H, m), 1.38-2.56 (7H, m), 2.76 and 2.80 (total 4H, each s), 2.96 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.1Hz), 3.46-3.52 (4H, m), 3.80 and 3.84 (total 3H, each s), 4.40-4.46 (2H, m), 4.49-4.55 (2H, m), 6.81-6.89 (1H, m), 6.98-7.28 (4H, m), 7.70 and 7.96 (total 1H, each t, J=6.1Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 519
197	191	NMR1: 1.00-2.35 (15H, m), 2.06 (3H, s), 2.94 (2H, d, J=6.0Hz), 3.13-3.46 (6H, m), 4.41-4.60 (4H, m), 7.16-7.40 (5H, m), 8.08-8.20 (2H, m); ESI+: 575
198	191	NMR1: 1.11-2.68 (17H, m), 2.97 and 3.15 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.25-3.36 (4H, m), 3.80-3.83 (3H, m), 4.35 (1H, brs), 4.43 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.05-7.26 (3H, m), 7.70 and 7.97 (total 1H, each t, J=6.2Hz), 8.15 and 8.16 (total 1H, each s); ESI+: 493

10

20

30

40

【0 2 8 7】

【表 1 1 3】

Ex	Syn	Dat
199	188	NMR1: 1.04-2.43 (19H, m), 2.96 and 3.16 (total 2H, each t, J=6.2Hz), 3.37-3.46 (3H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 4.54 (2H, d, J=6.2Hz), 7.13-7.34 (5H, m), 8.15-8.18 (2H, m); ESI+: 561
200	191	NMR1: 1.02-2.03 (15H, m), 1.59 (3H, s), 2.20-2.70 (3H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.14-3.60 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 4.73 (1H, br), 4.98 (1H, br), 7.03-7.38 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=6.0Hz), 8.17 (1H, s); ESI+: 523
201	191	NMR1: 1.01-2.00 (15H, m), 2.27-2.68 (3H, m), 2.85 (2H, d, J=6.4Hz), 3.14-3.58 (4H, m), 4.51 (2H, d, J=6.4Hz), 4.73 (1H, br), 4.96 (1H, br), 7.13-7.68 (5H, m), 8.15-8.22 (2H, m); ESI+: 511, 513
202	191	NMR1: 1.02-1.98 (17H, m), 2.08-2.72 (5H, m), 2.95 (2H, d, J=6.0Hz), 3.13-3.43 (2H, m), 4.43-4.56 (6H, m), 7.16-7.45 (5H, m), 8.16-8.22 (2H, m); ESI+: 599, 601
203	203	NMR1: 1.17-1.97 (13H, m), 2.88 (3H, s), 2.90 and 2.95 (total 2H, each d, J=6.3Hz), 3.16 (1H, brs), 4.52-4.56 (2H, m), 6.93 and 7.01 (total 1H, each d, J=6.5Hz), 7.28-7.35 (5H, m), 7.91 and 8.16-8.18 (total 1H, each m), 8.19 (1H, s); ESI+: 551
204	5	NMR1: 1.00-2.03 (18H, m), 2.31-3.96 (10H, m), 4.48-4.58 (2H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 7.16-7.45 (5H, m), 7.88-7.94 and 8.14-8.24 (total 2H, each m); ESI+: 564, 566
205	6	NMR1: 0.78-2.06 (20H, m), 2.42-3.67 (6H, m), 4.00-4.56 (5H, m), 7.11-7.44 (5H, m), 7.84-8.22 (2H, m); ESI+: 564, 566
206	206	NMR1: 0.90-2.36 (21H, m), 2.96-3.17 (2H, m), 3.37-3.42 (4H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 7.20-7.44 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 534, 536
207	207	NMR1: 1.01-3.40 (30H, m), 4.34-4.59 (3H, m), 7.14-7.46 (5H, m), 7.88-7.95 and 8.13-8.24 (total 2H, each m); ESI+: 550, 552
208	207	NMR1: 1.01-3.52 (30H, m), 4.47-4.57 (3H, m), 7.13-7.45 (5H, m), 7.87-7.95 and 8.14-8.22 (total 2H, each m); ESI+: 550, 552
209	16	NMR1: 0.97-2.00 (22H, m), 2.33 (2H, t, J=6.4Hz), 2.60-3.20 (4H, m), 3.38-3.51 (2H, m), 4.30 (1H, t, J=5.2Hz), 4.52 (2H, d, J=6.4Hz), 7.16-7.44 (5H, m), 7.66-8.33 (2H, m); ESI+: 550, 552

10

20

30

【0 2 8 8】

【表 1 1 4】

Ex	Syn	Dat
210	16	NMR1: 1.03-2.33 (22H, m), 2.41 (2H, t, J=6.0Hz), 2.65-3.20 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=6.0Hz), 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.17-7.44 (5H, m), 7.86-8.21 (2H, m); ESI+: 564, 566
211	16	NMR1: 1.03-1.99 (14H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.51-4.52 (2H, m), 5.18 (1H, d, J=6.7Hz), 7.21-7.46 (5H, m), 7.92-8.21 (2H, m); ESI+: 479, 481
212	16	NMR1: 1.00-2.05 (22H, m), 2.27-3.72 (6H, m), 4.40-4.59 (4H, m), 7.13-7.45 (5H, m), 7.87-8.24 (2H, m); ESI+: 552, 554
213	16	NMR1: 0.96-2.08 (22H, m), 2.27-3.20 (8H, m), 4.52 (2H, d, J=6.4Hz), 7.11-7.45 (5H, m), 7.87-8.23 (2H, m); ESI+: 559, 561
214	16	NMR1: 0.98-2.14 (22H, m), 2.28-3.18 (6H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.00-7.44 (7H, m), 7.88-8.22 (2H, m); ESI+: 563, 565
215	16	NMR1: 0.92-2.23 (20H, m), 2.28-3.23 (6H, m), 3.67 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11-7.46 (5H, m), 7.86-8.33 (2H, m); ESI+: 545, 547
216	16	NMR1: 0.75-2.06 (23H, m), 2.23-3.19 (7H, m), 3.46 (2H, q, J=5.6Hz), 4.30 (1H, t, J=5.6Hz), 4.52 (2H, d, J=6.4Hz), 7.12-7.46 (5H, m), 7.87-8.32 (2H, m); ESI+: 564, 566
217	16	NMR1: 1.00-2.01 (21H, m), 2.23-3.19 (9H, m), 3.22 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=6.0Hz), 4.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.12-7.46 (5H, m), 7.87-8.24 (2H, m); ESI+: 578, 580
218	16	NMR1: 0.98-2.04 (21H, m), 2.26-3.20 (11H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.14-7.44 (5H, m), 7.88-8.23 (2H, m); ESI+: 573, 575
219	16	NMR1: 0.98-2.01 (21H, m), 2.22-3.20 (9H, m), 4.10-4.60 (4H, m), 7.10-7.47 (5H, m), 7.87-8.27 (2H, m); ESI+: 566, 568
220	220	NMR1: 1.08-2.00 (24H, m), 2.46-2.56 (4H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 3.41-3.45 (2H, m), 4.29-4.44 (1H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 564, 566
221	220	NMR1: 0.86-2.67 (27H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 3.48-3.50 (2H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 4.51-4.52 (2H, m), 5.27 (1H, brs), 7.22-7.43 (5H, m), 7.90-8.22 (2H, m); ESI+: 576, 577

10

20

30

【0 2 8 9】

【表 1 1 5】

Ex	Syn	Dat
222	220	NMR1: 1.07-3.17 (30H, m), 4.36-4.52 (4H, m), 7.21-7.41 (5H, m), 7.90-8.18 (2H, m); ESI+: 566, 568
223	220	NMR1: 1.09-2.68 (30H, m), 2.85-3.17 (2H, m), 3.55-3.57 (3H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.18-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 590, 592
224	43	NMR1: 0.79-2.69 (6H, m), 4.18-4.60 (3H, m), 7.17-7.71 (7H, m), 7.90-8.24 (2H, m); ESI+: 430
225	43	NMR1: 0.77-2.67 (7H, m), 3.11-3.23 (2H, m), 4.43-4.64 (2H, m), 7.18-7.71 (7H, m), 7.90-8.24 (2H, m); ESI+: 444
226	64	NMR1: 0.85-2.17 (18H, m), 2.29-2.69 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.90-3.26 (3H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 4.39-4.48 (3H, m), 7.05-7.40 (5H, m), 7.78-8.20 (2H, m); ESI+: 519
227	64	NMR1: 0.75-1.91 (23H, m), 2.20-2.71 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.90-3.23 (4H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.39-4.48 (2H, m), 7.00-7.30 (5H, m), 7.80-8.19 (2H, m); ESI+: 547
228	64	NMR1: 0.74-2.62 (29H, m), 2.88-3.40 (3H, m), 4.38-4.49 (3H, m), 6.97-7.33 (5H, m), 7.78-8.19 (2H, m); ESI+: 547
229	64	NMR1: 0.69-2.02 (24H, m), 2.19-2.69 (3H, m), 2.48 (3H, s), 2.87-3.25 (4H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 4.40-4.49 (2H, m), 7.00-7.30 (5H, m), 7.78-8.18 (2H, m); ESI+: 561
230	64	NMR1: 0.70-2.75 (25H, m), 2.91-3.37 (4H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 4.48-4.57 (2H, m), 7.13-7.44 (5H, m), 7.88-8.22 (2H, m); ESI+: 535, 537; HPLC: rt=11.9min, 13.3min
231	64	NMR1: 0.79-2.13 (25H, m), 2.53-2.58 (3H, m), 2.90-3.24 (4H, m), 4.30-4.42 (3H, m), 7.02-7.11 (1H, m), 7.18-7.42 (2H, m), 7.83-8.22 (2H, m), 8.27-8.38 (1H, m); ESI+: 548
232	64	NMR1: 0.78-2.69 (25H, m), 2.89-3.23 (4H, m), 3.87-3.94 (3H, m), 4.29-4.43 (3H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.00-7.44 (2H, m), 7.74-8.09 (2H, m), 8.16 and 8.17 (total 1H, each s); ESI+: 532
233	64	NMR1: 0.90-3.47 (29H, m), 4.53-4.55 (2H, m), 7.05-7.34 (5H, m), 7.92-8.18 (2H, m); ESI+: 570; HPLC: rt=10.1min, 11.1min

【表 1 1 6】

Ex	Syn	Dat
234	64	NMR1: 0.88-1.83 (24H, m), 2.67-3.47 (5H, m), 4.52-4.53 (2H, m), 7.21-7.44 (5H, m), 7.91-8.19 (2H, m); ESI+: 520, 522; HPLC: rt=8.9 min, 9.9 min
235	235	NMR1: 1.09-2.67 (33H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.20-7.41 (5H, m), 7.90-8.19 (2H, m); ESI+: 624, 626; HPLC: rt=10.2 min
236	235	NMR1: 1.11-2.27 (26H, m), 2.66-3.16 (7H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.21-7.42 (5H, m), 7.89-8.18 (2H, m); ESI+: 610, 612; HPLC: rt=10.1 min
237	235	NMR1: 1.03-2.67 (29H, m), 1.97-1.99 (3H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.21-7.41 (5H, m), 7.89-8.19 (2H, m); ESI+: 631; HPLC: rt=9.2 min
238	235	NMR1: 1.09-1.87 (24H, m), 2.38-3.32 (12H, m), 4.32 (1H, brs), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 604, 606; HPLC: rt=15.4 min
239	235	NMR1: 0.86-1.99 (27H, m), 2.38-4.35 (10H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 604, 606; HPLC: rt=17.2 min
240	235	NMR1: 0.83-2.43 (29H, m), 2.60-2.82 (3H, m), 2.93-3.31 (4H, m), 4.34 (1H, brs), 4.53-4.56 (2H, m), 7.17-7.32 (5H, m), 7.90-8.18 (2H, m); ESI+: 654; HPLC: rt=7.8 min
241	235	NMR1: 1.08-2.55 (30H, m), 2.60-3.30 (6H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 4.32 (1H, m), 7.16-7.32 (5H, m), 7.89-8.18 (2H, m); ESI+: 654; HPLC: rt=13.1 min
242	68	NMR1: 1.00-2.03 (18H, m), 2.28-2.53 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.90-3.18 (2H, m), 4.16-4.26 (1H, m), 4.40-4.48 (2H, m), 4.77 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.03-7.31 (5H, m), 7.78-8.18 (2H, m); ESI+: 505
243	68	NMR1: 0.93-1.92 (19H, m), 1.97 (3H, s), 2.30-3.20 (5H, m), 3.65-4.21 (2H, m), 4.54 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.11-7.40 (5H, m), 7.84-8.22 (2H, m); ESI+: 598
244	68	NMR1: 0.78-2.39 (22H, m), 2.11 (3H, s), 2.60-3.17 (4H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.10-7.40 (5H, m), 7.84-8.20 (2H, m); ESI+: 570
245	68	NMR1: 0.97 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.02-2.03 (18H, m), 2.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.65-3.15 (8H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.12-7.45 (5H, m), 7.87-8.22 (2H, m); ESI+: 584

10

20

30

【0 2 9 1】

【表 1 1 7】

Ex	Syn	Dat
246	68	NMR1: 0.93 (6H, d, J=6.8Hz), 1.00-2.15 (18H, m), 2.21-3.17 (9H, m), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 7.11-7.42 (5H, m), 7.86-8.21 (2H, m); ESI+: 598
247	68	NMR1: 0.97-1.91 (19H, m), 1.93 (3H, s), 2.52-3.20 (5H, m), 3.68-4.20 (2H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.15-7.45 (5H, m), 8.12-8.22 (2H, m); ESI+: 548, 550
248	68	NMR1: 0.77-2.38 (22H, m), 2.11 (3H, s), 2.54-3.16 (4H, m), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 7.13-7.45 (5H, m), 8.14-8.21 (1H, m), 8.31 (1H, s); ESI+: 520, 522
249	68	NMR1: 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.03-2.39 (20H, m), 2.41-3.42 (8H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.16-7.44 (5H, m), 8.14-8.32 (2H, m); ESI+: 534, 536
250	68	NMR1: 0.94 (6H, d, J=6.4Hz), 0.90-2.20 (18H, m), 2.21-3.17 (9H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.14-7.46 (5H, m), 7.88-8.12 (2H, m); ESI+: 548, 550
251	68	NMR1: 0.91-2.69 (24H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.31-3.64 (1H, m), 4.22-4.44 (1H, m), 4.52-4.64 (2H, m), 7.17-7.38 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.91-8.25 (2H, m), 8.35-8.45 (2H, m); ESI+: 522, 524
252	68	NMR1: 0.91-2.71 (24H, m), 2.91-3.18 (2H, m), 3.30-3.64 (1H, m), 3.89 and 3.92 (total 3H, each s), 4.22-4.44 (3H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 7.09-7.31 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.76-8.08 (2H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 518
253	68	NMR1: 0.92-2.69 (24H, m), 2.96-3.16 (2H, m), 3.28-3.63 (1H, m), 3.86 and 3.88 (total 3H, each s), 4.23-4.46 (3H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.09-7.31 (1H, m), 7.70-8.02 (1H, m), 8.12-8.20 (2H, m), 8.29-8.36 (1H, m); ESI+: 518
254	68	NMR1: 0.78-2.35 (26H, m), 2.59-3.03 (5H, m), 4.51 (2H, d, J=6.4Hz), 7.07-7.44 (5H, m), 8.14-8.31 (2H, m); ESI+: 546, 548
255	68	NMR1: 1.01-2.02 (20H, m), 2.52-3.67 (5H, m), 4.53 (2H, d, J=6.0Hz), 6.67-7.45 (11H, m), 7.87-8.30 (2H, m); ESI+: 582, 584
256	68	NMR1: 1.02-2.07 (21H, m), 2.57-3.49 (5H, m), 2.83 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11-7.45 (5H, m), 7.86-8.34 (2H, m); ESI+: 584, 586
257	68	NMR1: 0.75-2.04 (21H, m), 2.42-3.20 (5H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 5.83 (2H, s), 7.11-7.46 (5H, m), 7.87-8.24 (2H, m); ESI+: 549, 551

【表 1 1 8】

Ex	Syn	Dat
258	68	NMR1: 0.90-2.70 (27H, m), 2.89-3.19 (2H, m), 3.27-3.64 (1H, m), 4.23-4.48 (3H, m), 7.04-7.42 (3H, m), 7.84-8.21 (2H, m), 8.26-8.37 (1H, m); ESI+: 534
259	68	NMR1: 0.91-2.69 (27H, m), 2.91-3.18 (2H, m), 3.28-3.64 (1H, m), 4.22-4.47 (3H, m), 7.14-7.35 (2H, m), 7.80-8.21 (3H, m), 8.26-8.36 (1H, m); ESI+: 534
260	68	NMR1: 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.00-2.40 (21H, m), 2.26 (2H, q, J=7.2Hz), 2.31-3.19 (5H, m), 2.47 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 7.03-7.34 (5H, m), 7.77-8.19 (2H, m); ESI+: 546
261	68	NMR1: 0.90-2.69 (24H, m), 2.91-3.17 (2H, m), 3.29-3.63 (1H, m), 4.23-4.44 (1H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 7.15-7.46 (3H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.00-8.35 (2H, m); ESI+: 512
262	68	NMR1: 0.90-2.69 (24H, m), 2.88-3.19 (2H, m), 3.29-3.64 (1H, m), 4.23-4.53 (3H, m), 7.17-7.42 (2H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 7.92-8.31 (3H, m); ESI+: 522, 524
263	68	NMR1: 0.79-2.03 (23H, m), 2.21-2.62 (6H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.24-3.39 (1H, m), 4.38-4.50 (3H, m), 7.04-7.31 (5H, m), 7.78-8.22 (2H, m); ESI+: 547; TLC3: Rf=0.44
264	68	NMR1: 1.00-2.69 (29H, m), 2.91-3.19 (2H, m), 3.64-3.75 (1H, s), 4.19-4.25 (1H, m), 4.40-4.49 (2H, m), 7.04-7.32 (5H, m), 7.79-8.22 (2H, m); ESI+: 547; TLC3: Rf=0.50
265	68	NMR1: 0.94 (6H, d, J=6.8Hz), 1.00-2.37 (22H, m), 2.49 (3H, s), 2.56-3.19 (5H, m), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 7.03-7.32 (5H, m), 7.78-8.20 (2H, m); ESI+: 560
266	68	NMR1: 0.92-2.13 (26H, m), 2.26-3.04 (7H, m), 3.28-3.90 (2H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.09-7.52 (5H, m), 7.80-8.10 (2H, m); ESI+: 590, 592
267	68	NMR1: 0.99-2.04 (22H, m), 2.45-3.53 (12H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.08-7.48 (5H, m), 7.84-8.32 (2H, m); ESI+: 619, 621
268	68	NMR1: 0.77-2.02 (20H, m), 2.39-3.87 (6H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 5.84 (2H, s), 7.09-7.42 (5H, m), 7.85-8.32 (2H, m); ESI+: 599

【0 2 9 3】

10

20

30

40

【表 1 1 9】

Ex	Syn	Dat
269	68	NMR1: 0.76-2.04 (20H, m), 2.49 (3H, s), 2.62-3.18 (4H, m), 3.76-3.87 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 5.83 (2H, s), 7.02-8.37 (5H, m), 7.77-8.32 (2H, m); ESI+: 561
270	68	NMR1: 1.11-2.57 (24H, m), 1.78 (3H, s), 2.94-3.17 (2H, m), 3.62-3.64 (1H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.67 (6H, m), 7.89-8.18 (2H, m); ESI+: 562, 564; HPLC: rt=11.7min
271	68	NMR1: 0.97-2.02 (20H, m), 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 2.29-3.17 (4H, m), 3.70-3.94 (2H, m), 4.01 (2H, q, J=7.2Hz), 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.13-7.46 (5H, m), 7.87-8.23 (2H, m); ESI+: 578, 580
272	68	NMR1: 0.70-2.03 (21H, m), 1.00 (6H, s), 1.09 (6H, s), 2.29-3.39 (4H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 7.13-7.45 (5H, m), 7.87-8.22 (2H, m); ESI+: 562, 564
273	68	NMR1: 0.92-2.41 (24H, m), 2.64-3.91 (11H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11-7.41 (5H, m), 7.86-8.22 (2H, m); ESI+: 640
274	68	NMR1: 0.77-2.09 (21H, m), 0.94 (6H, d, J=6.8Hz), 2.20-3.22 (8H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11-7.41 (5H, m), 7.86-8.32 (2H, m); ESI+: 612
275	68	NMR1: 0.94 (6H, d, J=6.8Hz), 0.97-2.16 (21H, m), 2.22-3.20 (8H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.50 (5H, m), 7.84-8.33 (2H, m); ESI+: 562, 564
276	68	NMR1: 0.77-2.10 (21H, m), 2.24-3.17 (8H, m), 4.48-4.67 (6H, m), 7.13-7.44 (5H, m), 7.87-8.23 (2H, m); ESI+: 598, 600
277	68	NMR1: 0.91-2.72 (24H, m), 3.12-3.64 (3H, m), 4.22-4.66 (3H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 8.44-8.59 (1H, m), 8.83-8.92 (2H, m); ESI+: 541, 543
278	68	NMR1: 0.79-2.74 (25H, m), 2.91-3.34 (4H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 4.48-4.57 (2H, m), 7.12-7.44 (5H, m), 7.87-8.22 (2H, m); ESI+: 535, 537; HPLC: rt=12.0min, 12.2min
279	105	NMR1: 1.05-2.55 (29H, m), 2.96-3.16 (2H, m), 3.77-3.78 (1H, m), 4.19-4.20 (1H, m), 4.44-4.45 (2H, m), 7.06-7.30 (5H, m), 7.83-8.11 (1H, m), 8.17 (1H, s); ESI+: 547
280	105	NMR1: 1.05-2.54 (29H, m), 2.96-3.28 (3H, m), 4.44-4.46 (3H, m), 7.06-7.29 (5H, m), 7.81-8.11 (1H, m), 8.17 (1H, s); ESI+: 547

10

20

30

【0 2 9 4】

【表 1 2 0】

Ex	Syn	Dat
281	281	NMR1: 0.97-2.46 (32H, m), 2.64-2.70 (3H, m), 2.94-3.17 (3H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.15-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 645, 647
282	281	NMR1: 1.08-2.46 (29H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 4.52-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 604, 606
283	281	NMR1: 0.95-2.71 (35H, m), 2.94-3.15 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 638, 640
284	281	NMR1: 1.08-2.67 (31H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 4.53-4.55 (2H, m), 7.27-7.34 (5H, m), 7.88-8.18 (2H, m); ESI+: 654
285	123	NMR1: 1.02-2.06 (15H, m), 2.59-2.82 (1H, m), 2.88-3.19 (2H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 7.16-7.42 (2H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 7.93-8.32 (3H, m); ESI+: 424, 426
286	123	NMR1: 1.02-2.05 (15H, m), 2.62-2.68 and 2.76-2.81 (total 1H, each m), 2.89-3.16 (2H, m), 3.40-3.56 (2H, m), 4.50-4.57 (2H, m), 4.74-4.90 (2H, m), 5.16-5.22 (1H, m), 7.06-7.48 (5H, m), 7.71-7.78 and 7.92-7.99 (total 1H, each m), 8.16 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 449
287	123	NMR1: 1.14-2.05 (17H, m), 2.71-3.18 (5H, m), 5.45-5.60 (1H, m), 6.99-7.29 (5H, m), 7.70-7.77 and 7.90-7.98 (total 1H, each m), 8.15 and 8.26 (total 1H, each s); ESI+: 415
288	123	NMR1: 0.71-2.06 (14H, m), 2.25-2.59 (2H, m), 2.64-3.17 (2H, m), 4.59-4.78 (2H, m), 7.10-7.81 (6H, m), 7.97-8.37 (2H, m); ESI+: 445
289	123	NMR1: 0.92-2.02 (19H, m), 2.20-3.18 (8H, m), 4.54 (2H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.45 (5H, m), 7.82-8.32 (2H, m); ESI+: 556
290	123	NMR1: 0.95-2.02 (20H, m), 2.30-2.56 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.65-3.18 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 7.04-7.34 (5H, m), 7.79-8.31 (2H, m); ESI+: 518
291	123	NMR1: 1.16-2.05 (15H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 7.01-7.71 (6H, m), 8.10 and 8.20 (total 1H, each s); ESI+: 437, 439

【表 1 2 1】

Ex	Syn	Dat
292	123	NMR1: 1. 18-2. 09 (15H, m), 2. 74-2. 87 (3H, m), 3. 07-3. 21 (2H, m), 3. 42-3. 52 (2H, m), 7. 01-7. 35 (5H, m), 7. 42-7. 74 (1H, m), 8. 11 and 8. 20 (total 1H, each s); ESI+: 437, 439
293	123	NMR1: 1. 16-2. 05 (15H, m), 2. 73-2. 85 (3H, m), 3. 07-3. 19 (2H, m), 3. 41-3. 50 (2H, m), 7. 00-7. 37 (5H, m), 7. 44-7. 71 (1H, m), 8. 11 and 8. 21 (total 1H, each s); ESI+: 437, 439
294	123	NMR1: 1. 02-2. 05 (15H, m), 2. 61-2. 82 (1H, m), 2. 90-3. 17 (2H, m), 3. 89 and 3. 92 (total 3H, each s), 4. 34-4. 41 (2H, m), 6. 87-6. 95 (1H, m), 7. 10-7. 31 (1H, m), 7. 36-7. 43 (1H, m), 7. 78-8. 09 (2H, m), 8. 16 (1H, s); ESI+: 420
295	123	NMR1: 1. 06-2. 06 (15H, m), 2. 62-2. 83 (1H, m), 2. 90-3. 17 (2H, m), 4. 59-4. 67 (2H, m), 7. 15-7. 31 (1H, m), 7. 37-7. 45 (2H, m), 7. 59-7. 68 (1H, m), 7. 78-7. 85 (1H, m), 8. 00-8. 57 (2H, m); ESI+: 414
296	123	NMR1: 1. 16-2. 05 (17H, m), 2. 55-2. 81 (3H, m), 3. 09-3. 30 (4H, m), 6. 95-7. 29 (6H, m), 7. 42-7. 68 (1H, m), 8. 10 and 8. 19 (total 1H, each s); ESI+: 417
297	123	NMR1: 1. 18-2. 04 (15H, m), 2. 74-2. 80 (1H, m), 3. 07-3. 18 (2H, m), 4. 47-4. 56 (2H, m), 7. 01-7. 41 (4H, m), 7. 70-8. 06 (1H, m), 8. 12 and 8. 23 (total 1H, each m); ESI+: 425
298	123	NMR1: 0. 77-2. 07 (20H, m), 2. 18-2. 57 (3H, m), 2. 65-3. 18 (4H, m), 4. 60-4. 76 (2H, m), 7. 11-7. 79 (6H, m), 7. 98-8. 65 (2H, m); ESI+: 528
299	123	NMR1: 1. 18-2. 04 (15H, m), 2. 74-2. 79 (1H, m), 3. 07-3. 15 (2H, m), 4. 49-4. 57 (2H, m), 7. 05-7. 48 (3H, m), 7. 77-8. 26 (2H, m); ESI+: 443
300	123	NMR1: 1. 06-2. 05 (15H, m), 2. 65-2. 83 (1H, m), 2. 95-3. 17 (2H, m), 4. 46-4. 57 (2H, m), 6. 84-6. 97 (1H, m), 7. 17-7. 45 (2H, m), 7. 89-8. 24 (2H, m); ESI+: 443
301	123	NMR1: 1. 05-2. 06 (15H, m), 2. 62-2. 82 (1H, m), 2. 92-3. 17 (2H, m), 4. 52-4. 60 (2H, m), 7. 14-7. 38 (1H, m), 7. 50-7. 57 (1H, m), 7. 92-8. 26 (2H, m), 8. 36-8. 45 (2H, m); ESI+: 424, 426
302	123	NMR1: 1. 03-2. 07 (18H, m), 2. 66-3. 27 (3H, m), 5. 25-5. 47 (1H, m), 7. 00-7. 49 (5H, m), 8. 01-8. 33 (2H, m); ESI+: 437, 439

【 0 2 9 6 】

10

20

30

40

【表 1 2 2】

Ex	Syn	Dat
303	123	NMR1: 1.09-2.72 (27H, m), 2.93-3.16 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 7.15-7.35 (5H, m), 7.89-8.15 (1H, m), 8.18 (1H, s); ESI+: 570; HPLC: rt=10.4min
304	123	NMR1: 0.94-2.67 (27H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 4.53-4.55 (2H, m), 7.15-7.35 (5H, m), 7.89-8.15 (1H, m), 8.18 (1H, s); ESI+: 570; HPLC: rt=10.1min
305	123	NMR1: 1.08-2.69 (27H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 529, 522; HPLC: rt=9.1min
306	123	NMR1: 0.92-2.69 (27H, m), 2.94-3.16 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.16-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 520, 522; HPLC: rt=8.9min
307	123	NMR1: 1.06-2.32 (15H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.24-3.43 (6H, m), 4.52-4.54 (2H, m), 7.15-7.34 (5H, m), 7.90-8.18 (2H, m); ESI+: 528
308	123	NMR1: 1.04-2.33 (15H, m), 2.93-3.16 (2H, m), 3.25-3.51 (6H, m), 4.51-4.52 (2H, m), 7.21-7.43 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 478, 480
309	123	NMR1: 1.07-2.05 (15H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 2.95-3.17 (2H, m), 4.38-4.47 (2H, m), 7.05-7.41 (4H, m), 7.90-8.22 (2H, m); ESI+: 425
310	123	NMR1: 1.09-2.06 (15H, m), 2.65-2.81 (1H, m), 2.96-3.17 (2H, m), 3.86 and 3.88 (total 3H, each s), 4.39-4.46 (2H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.08-7.29 (1H, m), 7.72-8.02 (1H, m), 8.13-8.20 (2H, m), 8.30-8.36 (1H, m); ESI+: 420
311	123	NMR1: 1.01-2.07 (15H, m), 2.54 and 2.55 (total 3H, each s), 2.58-2.82 (1H, m), 2.90-3.18 (2H, m), 4.29-4.41 (2H, m), 7.02-7.11 (1H, m), 7.14-7.41 (2H, m), 7.86-8.23 (2H, m), 8.29-8.37 (1H, m); ESI+: 436
312	123	NMR1: 1.10-2.00 (25H, m), 2.47 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 2.97-3.16 (2H, m), 3.80-3.82 (3H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 6.82-7.25 (5H, m), 7.70-7.97 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m); ESI+: 516; HPLC: rt=10.6min
313	123	NMR1: 0.97-2.67 (27H, m), 2.96-3.15 (2H, m), 3.80-3.82 (3H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 6.82-7.24 (5H, m), 7.68-7.97 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m); ESI+: 516; HPLC: rt=10.3min

10

20

30

【0 2 9 7】

【表 1 2 3】

Ex	Syn	Dat
314	123	NMR1: 0.98-0.99 (3H, m), 1.04-2.33 (24H, m), 2.94-3.16 (2H, m), 3.43-3.45 (1H, m), 4.33-4.35 (1H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 534, 536
315	123	NMR1: 1.08-2.00 (24H, m), 2.23 (3H, s), 2.36-2.66 (2H, m), 2.94-3.15 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.90-8.20 (2H, m); ESI+: 534, 536; HPLC: rt=11.6 min
316	123	NMR1: 0.96-2.70 (29H, m), 2.94-3.16 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.19-7.41 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 534, 536; HPLC: rt=11.2min
317	123	NMR1: 1.07-2.05 (15H, m), 2.52 and 2.53 (total 3H, each s), 2.61-2.81 (1H, m), 2.93-3.18 (2H, m), 4.36-4.45 (2H, m), 7.13-7.35 (2H, m), 7.81-8.22 (3H, m), 8.28-8.35 (1H, m); ESI+: 436
318	123	NMR1: 0.90-2.23 (23H, m), 2.86-3.18 (4H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 7.20-7.43 (5H, m), 7.91-8.18 (2H, m); ESI+: 506, 508
319	123	NMR1: 0.88-2.32 (19H, m), 2.63-2.68 (4H, m), 2.93-3.18 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 7.20-7.43 (5H, m), 7.91-8.20 (2H, m); ESI+: 492, 494
320	123	NMR1: 1.10-1.79 (2H, m), 1.98-3.53 (8H, m), 4.45-4.63 (2H, m), 7.27-7.43 (4H, m), 7.48-7.65 (1H, m), 7.73-8.02 and 8.11-8.24 (total 2H, each m); ESI+: 393
321	123	NMR1: 0.73-2.09 (22H, m), 2.15-3.55 (7H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11-7.47 (5H, m), 7.87-8.32 (2H, m); ESI+: 520, 522
322	123	NMR1: 1.06-2.05 (14H, m), 1.42 (6H, s), 2.63-2.80 (1H, m), 2.98 (2H, s), 3.00-3.17 (2H, m), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 6.64-7.31 (5H, m), 7.62-8.22 (2H, m); ESI+: 459
323	123	NMR1: 1.17-2.11 (29H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 6.85-7.55 (2H, m), 8.13 and 8.20 (total 1H, each s); ESI+: 433
324	123	NMR1: 1.20-2.25 (19H, m), 2.77-3.47 (5H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 4.35-4.53 (2H, m), 6.92-7.86 (4H, m), 8.12 and 8.22 (total 1H, each s), 8.45-8.50 (1H, m); ESI+: 484
325	123	NMR1: 0.99-1.97 (15H, m), 2.57-2.85 (1H, m), 2.98-3.13 (2H, m), 4.68-4.72 (2H, m), 7.11-7.47 (4H, m), 7.91-8.25 (4H, m); ESI+: 445

10

20

30

【0 2 9 8】

【表 1 2 4】

Ex	Syn	Dat
326	123	NMR1: 1.00–1.99 (15H, m), 2.56–2.80 (1H, m), 2.98–3.13 (2H, m), 4.65–4.68 (2H, m), 7.12–7.28 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.50–7.59 (1H, m), 8.00–8.27 (4H, m); ESI+: 479, 481
327	123	NMR1: 0.97–2.05 (15H, m), 2.30–3.43 (3H, m), 4.72 (2H, d, J=6.0Hz), 7.11–7.77 (5H, m), 7.89–8.24 (2H, m); ESI+: 489
328	123	NMR1: 1.06–1.97 (16H, m), 2.33–3.44 (9H, m), 4.51–4.52 (2H, m), 7.17–7.43 (5H, m), 7.92–8.21 (2H, m); ESI+: 492, 494
329	123	NMR1: 0.76–2.03 (22H, m), 2.22–3.44 (7H, m), 4.54 (2H, d, J=6.4Hz), 7.10–7.43 (5H, m), 7.86–8.32 (2H, m); ESI+: 570
330	123	NMR1: 0.96–2.04 (20H, m), 2.30–3.43 (8H, m), 3.67–3.78 (1H, m), 4.11–4.22 (1H, m), 4.46–4.58 (2H, m), 7.15–7.36 (4H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 7.89–7.96 and 8.15–8.24 (total 2H, each m); ESI+: 563, 565
331	123	NMR1: 1.01–2.56 (22H, m), 2.82–3.19 (6H, m), 3.56–3.68 (1H, m), 4.47–4.56 (2H, m), 7.16–7.36 (4H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.62–7.70 (1H, m), 7.89–7.95 and 8.16–8.23 (total 2H, each m); ESI+: 563, 565
332	123	NMR1: 1.09–2.02 (15H, m), 2.66–2.80 (1H, m), 2.97–3.14 (2H, m), 4.51–4.55 (2H, m), 7.03–7.30 (4H, m), 7.97–8.23 (2H, m); ESI+: 469
333	123	NMR1: 1.00–2.05 (14H, m), 2.22–2.71 (6H, m), 2.88–3.19 (2H, m), 3.23–3.44 (6H, m), 4.48–4.56 (2H, m), 7.16–7.36 (4H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.89–7.95 and 8.15–8.24 (total 2H, each m); ESI+: 549, 551
334	123	NMR1: 0.95–2.09 (15H, m), 2.50–2.83 (1H, m), 2.85–3.20 (2H, m), 4.61–4.72 (2H, m), 7.14–7.76 (5H, m), 7.92–8.01 and 8.16–8.27 (total 2H, each m); ESI+: 457
335	123	NMR1: 1.07–1.87 (13H, m), 1.87–2.09 (2H, m), 2.63–2.84 (1H, m), 3.12–3.33 (2H, m), 4.54–4.66 (2H, m), 7.22–7.33 (3H, m), 7.42–7.50 (1H, m), 8.43–8.60 and 8.82–8.93 (total 3H, each m); ESI+: 443, 445
336	123	NMR1: 1.05–2.06 (15H, m), 2.60–2.82 (1H, m), 2.92–3.18 (2H, m), 4.46–4.55 (2H, m), 7.01–7.44 (6H, m), 7.81–8.12 (1H, m), 8.16 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 455
337	123	NMR1: 0.57–0.68 (2H, m), 0.85–0.97 (2H, m), 1.02–2.06 (16H, m), 2.58–2.82 (1H, m), 2.93–3.19 (2H, m), 4.60–4.71 (2H, m), 6.93–7.29 (5H, m), 7.80–7.87 and 8.06–8.13 (total 1H, each m), 8.16 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 429

10

20

30

40

【表 1 2 5】

Ex	Syn	Dat
338	338	NMR1: 0.77-2.03 (24H, m), 2.34-2.68 (3H, m), 2.90-3.23 (4H, m), 4.31 (1H, t, J=5.3Hz), 4.61-4.68 (2H, m), 7.15-7.31 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.00-8.34 (2H, m); ESI+: 540
339	338	NMR1: 0.77-2.03 (24H, m), 2.24-2.68 (6H, m), 2.92-3.27 (4H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.41-4.49 (2H, m), 7.05-7.33 (5H, m), 7.79-8.13 (1H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 561
340	338	NMR1: 0.79-2.03 (23H, m), 2.20-2.61 (3H, m), 2.89-3.19 (2H, m), 3.26-3.37 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.48-4.56 (2H, m), 7.12-7.45 (5H, m), 7.87-8.22 (2H, m); ESI+: 535, 537
341	338	NMR1: 0.77-2.03 (24H, m), 2.24-2.69 (3H, m), 2.92-3.23 (4H, m), 4.31 (1H, t, J=5.3Hz), 4.49-4.56 (2H, m), 7.13-7.44 (5H, m), 7.87-8.21 (2H, m); ESI+: 549, 551
342	338	NMR1: 0.76-2.04 (24H, m), 2.25-2.68 (6H, m), 2.90-3.23 (4H, m), 4.29-4.40 (3H, m), 7.03-7.41 (3H, m), 7.84-8.21 (2H, m), 8.27-8.38 (1H, m); ESI+: 562
343	338	NMR1: 0.76-2.03 (24H, m), 2.25-2.68 (3H, m), 2.89-3.23 (4H, m), 3.89 and 3.92 (total 3H, each s), 4.29-4.42 (3H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.09-7.31 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.77-8.09 (2H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 546
344	338	NMR1: 0.79-2.04 (23H, m), 2.21-2.62 (6H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.24-3.38 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.13-7.41 (2H, m), 7.84-8.21 (2H, m), 8.26-8.37 (1H, m); ESI+: 548
345	338	NMR1: 0.79-2.03 (23H, m), 2.22-2.61 (3H, m), 2.88-3.19 (2H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 3.89 and 3.92 (total 3H, each s), 4.33-4.46 (3H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.08-7.34 (1H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 7.75-8.09 (2H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 532
346	338	NMR1: 0.78-2.56 (26H, m), 2.89-3.18 (2H, m), 3.25-3.41 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.60-4.68 (2H, m), 7.14-7.33 (1H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.59-7.69 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 7.99-8.35 (2H, m); ESI+: 526

【0 3 0 0】

10

20

30

【表 1 2 6】

Ex	Syn	Dat
347	338	NMR1: 0.78-2.62 (26H, m), 2.89-3.18 (2H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.50-4.58 (2H, m), 7.10-7.40 (5H, m), 7.85-8.21 (2H, m); ESI+: 585
348	338	NMR1: 0.78-2.56 (26H, m), 2.91-3.19 (2H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 4.42-4.55 (3H, m), 7.02-7.44 (6H, m), 7.82-7.88 and 8.05-8.13 (total 1H, each m), 8.17 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 567
349	338	NMR1: 0.79-2.58 (26H, m), 2.86-3.19 (2H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 4.43-4.48 (1H, m), 4.62-4.71 (2H, m), 7.18-7.73 (5H, m), 7.93-8.01 and 8.16-8.27 (total 2H, each m); ESI+: 569
350	338	NMR1: 0.58-0.68 (2H, m), 0.78-2.58 (29H, m), 2.93-3.18 (2H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 4.42-4.69 (3H, m), 6.94-7.29 (5H, m), 7.79-7.86 and 8.05-8.13 (total 1H, m), 8.17 and 8.18 (total 1H, each s); ESI+: 541
351	351	NMR1: 0.80-2.00 (15H, m), 2.08 (3H, s), 2.29-2.43 (3H, m), 2.49 (3H, s), 3.90-3.19 (2H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 4.34-4.49 (3H, m), 7.05-7.32 (5H, m), 7.78-8.20 (2H, m); ESI+: 507
352	191	NMR1: 1.03-2.00 (16H, m), 2.30-3.34 (7H, m), 3.47-3.60 (1H, m), 3.77-3.87 (3H, m), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 4.62-5.07 (2H, m), 6.80-7.29 (5H, m), 7.67-8.20 (2H, m); ESI+: 507
353	353	NMR1: 1.02-2.37 (17H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.27-3.41 (4H, m), 4.52-4.54 (2H, m), 7.17-7.36 (5H, m), 7.90-8.18 (2H, m); ESI+: 528
354	5	NMR1: 2.16-2.69 (6H, m), 3.17-3.59 (9H, m), 4.50-4.62 (2H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.97-8.24 (2H, m); ESI+: 464
355	5	NMR1: 2.36 and 2.63 (total 2H, each t, J=6.8Hz), 3.13-3.62 (10H, m), 4.51-4.61 (2H, m), 7.29-7.43 (5H, m), 7.98-8.24 (2H, m); ESI+: 451
356	356	NMR1: 1.01-2.38 (27H, m), 2.59-3.43 (5H, m), 4.37-4.59 (4H, m), 7.11-7.45 (5H, m), 7.86-8.22 (2H, m); ESI+: 580, 582
357	356	NMR1: 1.01-2.42 (23H, m), 2.60-3.41 (7H, m), 4.47-4.60 (2H, m), 5.92-6.28 (1H, m), 7.10-7.48 (5H, m), 7.85-8.24 (2H, m); ESI+: 584, 586
358	68	NMR1: 0.83-1.98 (28H, m), 2.54-2.56 (4H, m), 2.94-3.18 (2H, m), 3.91 (1H, brs), 4.34-4.38 (2H, m), 7.06-7.37 (3H, m), 7.87-8.20 (2H, m), 8.30-8.35 (1H, m); ESI+: 562

10

20

30

40

【0 3 0 1】

【表 1 2 7】

Ex	Syn	Dat
359	68	NMR1: 1.02-1.99 (28H, m), 2.54-2.56 (4H, m), 2.94-3.18 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.34-4.38 (2H, m), 7.05-7.37 (3H, m), 7.87-8.20 (2H, m), 8.30-8.35 (1H, m); ESI+: 562
360	68	NMR1: 0.82-2.37 (25H, m), 2.55 (3H, s), 2.90-3.35 (3H, m), 3.83 (4H, s), 4.30-4.39 (2H, m), 7.02-7.40 (3H, m), 7.84-8.32 (3H, m); ESI+: 590
361	68	NMR1: 1.00-2.41 (21H, m), 2.91-3.39 (5H, m), 3.77-3.89 (2H, m), 4.40-4.59 (2H, m), 7.11-7.44 (5H, m), 7.87-8.22 (2H, m); FAB+: 521, 523
362	68	NMR1: 0.85-2.67 (29H, m), 2.95-3.17 (2H, m), 3.94 (1H, brs), 4.53-4.57 (2H, m), 7.23-7.35 (5H, m), 7.88-8.19 (2H, m); ESI+: 599
363	68	NMR1: 0.82-2.40 (29H, m), 2.94-3.16 (2H, m), 4.18 (1H, brs), 4.53-4.56 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.89-8.16 (2H, m); ESI+: 599
364	68	NMR1: 0.82-2.55 (29H, m), 2.97-3.17 (2H, m), 3.91 (1H, brs), 4.47-4.49 (2H, m), 4.79 (2H, q, J=8.0Hz), 6.95-7.30 (5H, m), 7.67-7.97 (1H, m), 8.17 (1H, s); ESI+: 613
365	68	NMR1: 0.86-2.31 (29H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 4.15 (1H, s), 4.47-4.49 (2H, m), 4.77 (2H, q, J=8.0Hz), 6.94-7.25 (5H, m), 7.67-7.94 (1H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 613
366	68	NMR1: 1.06-2.56 (27H, m), 1.09 (3H, s), 1.33 (6H, d, J=4.0Hz), 2.97-3.17 (2H, m), 3.93 (1H, brs), 4.34-4.39 (2H, m), 5.28-5.34 (1H, m), 6.84-7.40 (2H, m), 7.68-8.02 (2H, m), 8.18 (1H, s); ESI+: 574
367	68	NMR1: 0.86-2.00 (32H, m), 2.29-2.34 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 4.15 (1H, brs), 4.35-4.39 (2H, m), 5.28-5.34 (1H, m), 6.83-7.33 (3H, m), 7.67-8.00 (2H, m), 8.17 (1H, s); ESI+: 574
368	68	NMR1: 0.98-2.32 (32H, m), 2.93-3.16 (2H, m), 3.22 (2H, q, J=8.0Hz), 4.15 (1H, s), 4.31-4.35 (2H, m), 7.03-7.38 (3H, m), 7.84-8.18 (2H, m), 8.27-8.34 (1H, m); ESI+: 576
369	68	NMR1: 1.08-2.40 (29H, m), 2.93-3.18 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.50-4.54 (2H, m), 7.18-7.44 (5H, m), 7.90-8.19 (2H, m); ESI+: 549, 551
370	68	NMR1: 0.94-2.40 (29H, m), 2.93-3.17 (2H, m), 4.16 (1H, s), 4.41-4.55 (2H, m), 7.15-7.42 (5H, m), 7.89-8.19 (2H, m); ESI+: 549, 551

【0 3 0 2】

10

20

30

40

【表 1 2 8】

Ex	Syn	Dat
371	68	NMR1: 1. 04-2. 41 (29H, m), 2. 98-3. 17 (2H, m), 3. 86 (1H, br), 4. 49-4. 56 (2H, m), 7. 02-7. 42 (6H, m), 7. 80-8. 09 (1H, m), 8. 16-8. 18 (1H, m); ESI+: 581
372	68	NMR1: 0. 95-2. 39 (29H, m), 2. 95-3. 17 (2H, m), 4. 16 (1H, s), 4. 50-4. 54 (2H, m), 7. 02-7. 43 (6H, m), 7. 81-8. 09 (1H, m), 8. 16-8. 18 (1H, m); ESI+: 581
373	68	NMR1: 0. 85-2. 38 (29H, m), 2. 93-3. 16 (2H, m), 3. 89 and 3. 92 (total 3H, each s), 4. 17 (1H, br), 4. 36-4. 40 (2H, m), 6. 88-6. 94 (1H, m), 7. 13-7. 43 (2H, m), 7. 73-8. 04 (2H, m), 8. 16 (1H, s); ESI+: 546
374	68	NMR1: 1. 03-2. 37 (33H, m), 1. 08 (3H, s), 2. 90-3. 38 (3H, m), 3. 84 (1H, br s), 4. 09-4. 22 (1H, m), 4. 26-4. 35 (2H, m), 7. 00-7. 09 (1H, m), 7. 28-7. 38 (2H, m), 8. 08-8. 34 (3H, m); ESI+: 616
375	68	NMR1: 0. 80-2. 38 (33H, m), 1. 07 (3H, s), 2. 90-3. 38 (3H, m), 4. 07-4. 22 (2H, m), 4. 24-4. 36 (2H, m), 6. 99-7. 40 (3H, m), 7. 82-8. 35 (3H, m); ESI+: 616
376	376	NMR1: 1. 57-1. 85 (2H, m), 2. 18-2. 43 (2H, m), 2. 95-3. 15 (4H, m), 3. 25-3. 44 (2H, m), 3. 53-3. 71 (4H, m), 4. 55-4. 67 (2H, m), 7. 31-7. 50 (4H, m), 7. 57-8. 81 (3H, m), 9. 27-9. 47 (2H, m); ESI-: 462
377	123	NMR1: 1. 03-2. 06 (15H, m), 2. 59-2. 81 (1H, m), 2. 84 and 2. 85 (total 3H, each s), 2. 89-3. 19 (2H, m), 4. 69-4. 92 (2H, m), 7. 16-7. 36 (1H, m), 7. 49-7. 56 (1H, m), 7. 72-7. 85 (1H, m), 7. 90-8. 22 (2H, m), 8. 55-8. 64 (1H, m); ESI+: 452
378	123	NMR1: 0. 96-2. 07 (15H, m), 2. 52-2. 83 (1H, m), 2. 88-3. 20 (2H, m), 3. 43 (3H, s), 4. 87-4. 96 (2H, m), 7. 19-7. 37 (1H, m), 7. 62-7. 70 (1H, m), 7. 76-7. 85 (1H, m), 7. 88-8. 24 (2H, m), 8. 50-8. 59 (1H, m); ESI+: 468
379	123	NMR1: 1. 11-2. 02 (15H, m), 2. 16-2. 21 (6H, m), 2. 66-2. 79 (1H, m), 3. 01-3. 15 (2H, m), 3. 71 (3H, s), 4. 49-4. 53 (2H, m), 7. 09-7. 23 (1H, m), 7. 44-7. 79 (1H, m), 8. 11-8. 23 (2H, m); ESI+: 448
380	123	NMR1: 1. 06-2. 03 (21H, m), 2. 61-2. 79 (1H, m), 2. 94-3. 15 (2H, m), 4. 34-4. 38 (2H, m), 5. 26-5. 34 (1H, m), 6. 83-8. 01 (5H, m), 8. 17 (1H, s); ESI+: 448

【0 3 0 3】

10

20

30

40

【表 1 2 9】

Ex	Syn	Dat
381	123	NMR1: 1.07-2.03 (15H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.95-3.16 (2H, m), 4.47-4.79 (2H, m), 4.75-4.81 (2H, m), 6.94-7.26 (5H, m), 7.70-7.95 (1H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 487
382	123	NMR1: 1.07-1.02 (21H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.94-3.16 (2H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 7.03-7.39 (3H, m), 7.82-8.11 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.30-8.33 (1H, m); ESI+: 464
383	123	NMR1: 0.96-2.10 (17H, m), 2.26-3.39 (8H, m), 4.38-4.73 (3H, m), 7.11-7.48 (5H, m), 7.82-8.35 (2H, m); ESI+: 524, 526
384	123	NMR1: 1.23-1.62 (4H, m), 2.05-2.43 (3H, m), 2.51-2.69 (4H, m), 3.12-3.43 (6H, m), 4.48-4.61 (2H, m), 7.28-7.56 (5H, m), 7.91-8.22 (2H, m); ESI+: 478
385	123	NMR1: 1.06-2.02 (15H, m), 1.32 (3H, t, J=8.0 Hz), 2.61-2.79 (1H, m), 2.93-3.17 (2H, m), 3.22 (2H, q, J=8.0 Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 7.04-7.35 (3H, m), 7.87-8.17 (2H, m), 8.29-8.33 (1H, m); ESI+: 450
386	123	NMR1: 1.31-1.48 (2H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.24 and 2.40 (total 2H, each t, J=6.8 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 3.38-3.61 (4H, m), 3.64-3.79 (1H, m), 4.51-4.61 (2H, m), 7.26-7.47 (4H, m), 7.78-7.97 (1H, m), 7.98-8.23 (2H, m); ESI+: 464
387	123	NMR1: 1.59-1.83 (2H, m), 2.22-2.94 (6H, m), 3.15-3.64 (7H, m), 4.49-4.61 (2H, m), 7.25-7.43 (5H, m), 7.97-8.23 (2H, m); ESI+: 464
388	123	NMR1: 1.07-1.85 (13H, m), 1.89-2.08 (2H, m), 2.63-2.83 (1H, m), 3.10-3.40 (2H, m), 4.54-4.68 (2H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 8.42-8.90 (3H, m); ESI+: 493
389	123	NMR1: 0.99-2.26 (23H, m), 2.57-3.61 (3H, m), 4.07-4.19 (1H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 6.98-7.40 (3H, m), 7.69-8.35 (3H, m); ESI+: 490
390	123	NMR1: 1.04-1.74 (13H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 4.36-4.50 (2H, m), 6.93-7.09 (2H, m), 7.23-7.39 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=4.0 Hz); ESI+: 466
391	123	NMR1: 0.97-1.74 (13H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.61-2.74 (1H, m), 2.86-3.04 (2H, m), 4.36-4.49 (2H, m), 6.58-7.13 (2H, m), 7.16-7.47 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=4.4 Hz); ESI+: 416, 418

【0 3 0 4】

10

20

30

40

【表 1 3 0】

Ex	Syn	Dat
392	338	NMR1: 0.80-2.58 (26H, m), 2.84 and 2.86 (total 3H, each s), 2.88-3.17 (2H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.69-4.93 (2H, m), 7.16-7.37 (1H, m), 7.48-7.57 (1H, m), 7.71-7.86 (1H, m), 7.89-8.23 (2H, m), 8.52-8.64 (1H, m); ESI+: 564
393	338	NMR1: 0.78-2.55 (26H, m), 2.88-3.20 (2H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.41-4.47 (1H, m), 4.86-4.97 (2H, m), 7.19-7.39 (1H, m), 7.61-7.71 (1H, m), 7.75-7.86 (1H, m), 7.86-8.18 (1H, m), 8.18 and 8.21 (total 1H, each s), 8.45-8.60 (1H, m); ESI+: 580
394	338	NMR1: 0.78-2.00 (23H, m), 1.42 (6H, s), 2.21-2.70 (3H, m), 2.98 (2H, s), 3.00-3.37 (3H, m), 4.36 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.43 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.65-6.74 (1H, m), 6.82-6.91 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.06-7.29 (1H, m), 7.62-7.97 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m); ESI+: 571
395	338	NMR1: 0.82-2.67 (33H, m), 2.95-3.18 (2H, m), 4.32-4.42 (3H, m), 5.28-5.34 (1H, m), 6.83-7.40 (3H, m), 7.65-8.00 (2H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 560
396	338	NMR1: 0.82-2.31 (27H, m), 2.96-3.17 (2H, m), 4.41 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.48-4.49 (2H, m), 4.77 (2H, q, J=8.0 Hz), 6.94-7.23 (5H, m), 7.64-7.91 (1H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 599
397	338	NMR1: 0.82-2.32 (33H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 4.42-4.43 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.16-7.39 (2H, m), 7.84-8.17 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.27-8.33 (1H, m); ESI+: 576
398	338	NMR1: 0.81-2.04 (23H, m), 2.20-2.69 (3H, m), 2.54-2.56 (3H, each s), 2.88-3.42 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 4.30-4.44 (2H, m), 7.00-7.22 (1H, m), 7.26-7.44 (2H, m), 7.82-8.24 (2H, m), 8.25-8.38 (1H, m); ESI+: 547
399	338	NMR1: 0.81-2.31 (27H, m), 1.32 (3H, t, J=8.0 Hz), 2.93-3.17 (2H, m), 3.22 (2H, q, J=8.0 Hz), 4.31-4.36 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.03-7.38 (3H, m), 7.85-8.17 (2H, m), 8.26-8.33 (1H, m); ESI+: 562
400	338	NMR1: 1.08-2.36 (29H, m), 2.94-3.17 (2H, m), 3.22 (2H, q, J=8.0 Hz), 3.72 (1H, brs), 4.22-4.33 (1H, m), 4.31-4.36 (2H, m), 7.04-7.37 (3H, m), 7.86-8.28 (2H, m), 8.27-8.33 (1H, m); ESI+: 562

10

20

30

40

【0 3 0 5】

【表 1 3 1】

Ex	Syn	Dat
401	338	NMR1: 1.04-2.01 (23H, m), 2.28-2.38 (3H, m), 2.92-3.18 (2H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 4.19-4.23 (1H, m), 4.50-4.54 (2H, m), 7.15-7.46 (5H, m), 7.90-8.19 (2H, m); ESI+: 535, 537
402	338	NMR1: 1.06-2.02 (23H, m), 2.30-2.36 (3H, m), 2.93-3.18 (2H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.89 and 3.92 (total 3H, each s), 4.20-4.40 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.06-7.44 (2H, m), 7.76-8.06 (2H, m), 8.15-8.16 (1H, m); ESI+: 532
403	338	NMR1: 0.78-2.39 (26H, m), 3.09-3.36 (3H, m), 4.42 (1H, d, J=4.4Hz), 4.54-4.68 (2H, m), 7.29-7.43 (4H, m), 8.43-8.84 (2H, m), 8.90 (1H, s); ESI+: 605
404	338	NMR1: 0.79-2.39 (26H, m), 3.11-3.36 (3H, m), 4.42 (1H, d, J=4.4Hz), 4.54-4.66 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 8.42-8.59 (1H, m), 8.81-8.92 (1H, m), 8.89 and 8.90 (total 1H, each s); ESI+: 555, 557
405	338	NMR1: 0.82-2.55 (27H, m), 2.98-3.13 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=4.0Hz), 4.65-4.68 (2H, m), 7.11-7.59 (3H, m), 7.98-8.31 (4H, m); ESI+: 591, 593
406	338	NMR1: 0.82-2.36 (27H, m), 2.97-3.15 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=4.0Hz), 4.52-4.55 (2H, m), 7.02-7.30 (4H, m), 7.95-8.22 (2H, m); ESI+: 581
407	338	NMR1: 0.80-1.32 (15H, m), 1.66-1.91 (9H, m), 2.26-2.28 (2H, m), 2.36 (1H, brs), 2.93-2.94 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=4.0Hz), 4.45 (2H, d, J=8.0Hz), 6.99-7.04 (2H, m), 7.29-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=4.0Hz); ESI+: 578
408	338	NMR1: 0.81-1.31 (15H, m), 1.65-1.91 (9H, m), 2.26-2.28 (2H, m), 2.37 (1H, brs), 2.95 (2H, brs), 4.42-4.43 (3H, m), 6.99-7.07 (2H, m), 7.16-7.28 (3H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=4.0Hz); ESI+: 528, 530
409	338	NMR1: 0.81-2.48 (28H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 6.84-7.03 (2H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.68 (2H, m), 8.10-8.20 (1H, m); ESI+: 565, 567
410	338	NMR1: 1.06-2.31 (26H, m), 2.93-3.16 (2H, m), 3.71 (1H, brs), 4.21 (1H, d, J=4.0Hz), 4.53-4.55 (2H, m), 7.14-7.33 (5H, m), 7.89-8.14 (1H, m), 8.18 (1H, s); ESI+: 585

【0 3 0 6】

【表 1 3 2】

Ex	Syn	Dat
411	338	NMR1: 1.07-2.35 (26H, m), 2.96-3.17 (2H, m), 3.71 (1H, brs), 4.20-4.21 (1H, m), 4.47-4.49 (2H, m), 4.77 (2H, q, J=8.8Hz), 6.94-7.24 (5H, m), 7.67-7.94 (1H, m), 8.16 (1H, s); ESI+: 599
412	412	NMR1: 1.00-2.46 (25H, m), 2.54-2.56 (3H, each s), 2.90-3.37 (3H, m), 4.31-4.40 (2H, m), 7.02-7.40 (3H, m), 8.11-8.22 (2H, m), 8.27-8.37 (1H, m); ESI+: 546

【0 3 0 7】

以下の表に示す化合物は、上記の製造例および実施例と同様に、それぞれ対応する原料を用いて製造できる。

【0308】

【表133】

No	Str	No	Str	
A1 rel		A2 rel		10
A3 rel		A4 rel		20
A5 rel		A6 rel		
A7 rel		A8 rel		30
A9 rel		A10 rel		40

【0309】

【表 1 3 4】

No	Str	No	Str
A11 rel		A12 rel	
A13 rel		A14 rel	
A15 rel		A16 rel	
A17 rel		A18 rel	
A19 rel		A20 rel	

【0 3 1 0】

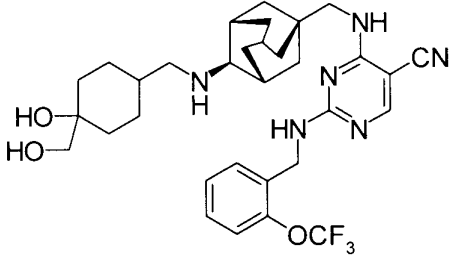
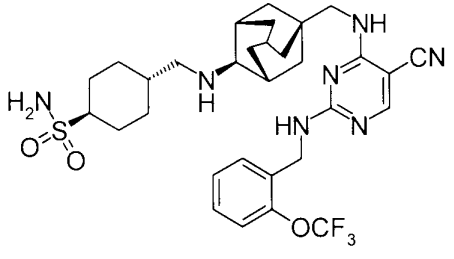
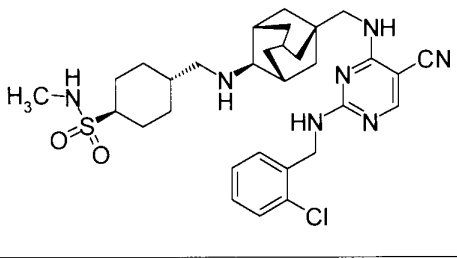
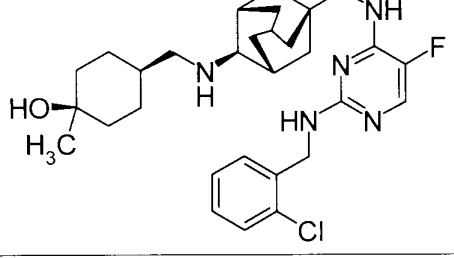
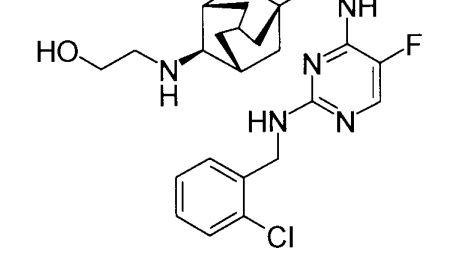
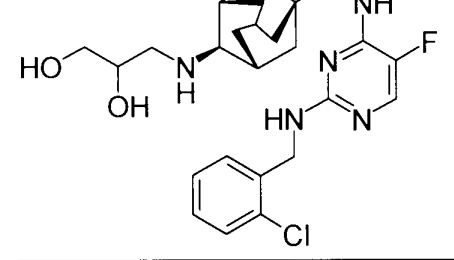
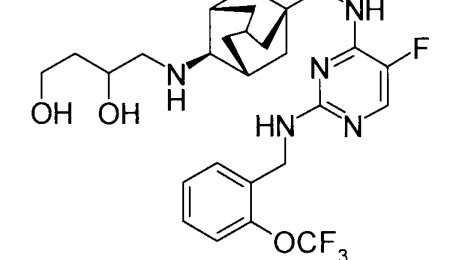
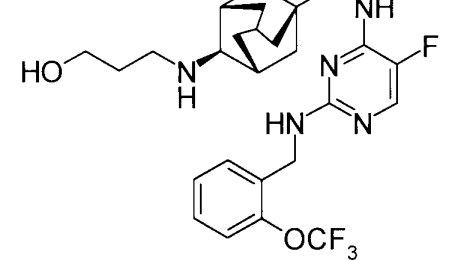
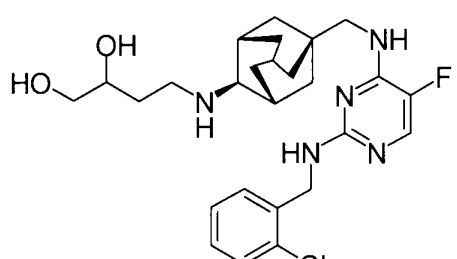
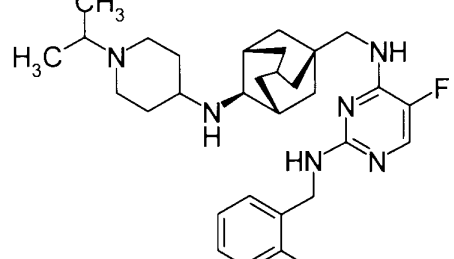
10

20

30

40

【表 1 3 5】

No	Str	No	Str
A21 rel		A22 rel	
A23 rel		A24 rel	
A25 rel		A26 rel	
A27 rel		A28 rel	
A29 rel		A30 rel	

【 0 3 1 1】

【表 1 3 6】

No	Str	No	Str
A31 rel		A32 rel	
A33 rel		A34 rel	
A35 rel		A36 rel	
A37 rel		A38 rel	
A39 rel		A40 rel	

【 0 3 1 2】

10

20

30

40

【表 1 3 7】

No	Str	No	Str
A41 rel		A42 rel	
A43 rel		A44 rel	
A45 rel		A46 rel	
A47 rel			

10

20

30

【産業上の利用可能性】

【0313】

式（I）の化合物又はその製薬学的に許容される塩は、PKC θ 阻害作用を有し、移植における急性拒絶反応の抑制剤として使用できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 471/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/08
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 向吉 耕一郎
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 ▲国▼川 茂輝
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 ▲高▼砂 祐二
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 前田 純
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 千田 昇
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 永嶋 信也
東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

審査官 瀬下 浩一

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 9 / 4 8
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
C 0 7 D 4 0 5 / 1 2
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4
C 0 7 D 4 0 9 / 1 2
C 0 7 D 4 5 3 / 0 2
C 0 7 D 4 7 1 / 0 8
A 6 1 K 3 1 / 5 0 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 0 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)

JSTPlus/JMEDPlus (JDreamIII)