

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02005/095382

発行日 平成19年8月16日(2007.8.16)

(43) 国際公開日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	4C063
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/04 CSP	4C086
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 413/04	
C07D 413/14 (2006.01)	A61P 35/00	
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 413/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 158 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2006-511708 (P2006-511708)	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/006034	(72) 発明者	新井 仁 大阪府堺市堺区高須町一丁目5番3号 協和醗酵工業株式会社 堺研究所内
(22) 国際出願日	平成17年3月30日(2005.3.30)	(72) 発明者	松村 務 大阪府堺市堺区高須町一丁目5番3号 協和醗酵工業株式会社 堺研究所内
(31) 優先権主張番号	特願2004-97434 (P2004-97434)	(72) 発明者	勇 章一 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬研究センター内
(32) 優先日	平成16年3月30日(2004.3.30)	(72) 発明者	石田 広志 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬研究センター内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤

(57) 【要約】

式(I) [式中、-X-Y-Z-は-O-CR³=N-(式中、R³は水素原子、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表す)等を表し、R¹は-NR¹⁰R¹¹(式中、R¹⁰及びR¹¹は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す)等を表し、R²は-NR¹³R¹⁴(式中、R¹³及びR¹⁴は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す)を表す]で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤等を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 15】



〔式中、 $-X-Y-Z-$ は $-O-CR^3=N-$ 〔式中、 R^3 は水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、以下の置換基群 A より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 4 つの置換基で置換された低級アルキル〔置換基群 A : ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキル)アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N-アリアル-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、モノまたはジ(アリアルスルホニル)アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、以下の置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルカノイル(置換基群 a : ハロゲン及びヒドロキシ)、低級アルコキシ、前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリアルオキシ、前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたアリアルオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたアラルキルオキシ; なお該置換された低級アルキルが置換メチル、置換エチルまたは置換プロピルであるときは、その置換基は $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)であってもよい〕、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは $-C(=O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する)を表す〕、 $-N=CR^{3a}-O-$ (式中、 R^{3a} は前記 R^3 と同義である)、 $-O-N=CR^{3b}-$ (式中、 R^{3b} は前記 R^3 と同義である)、 $-O-C(=O)-NR^8-$ (式中、 R^8 は水素原子、低級アルキル、前記置換基群 A より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 4 つの置換基で置換された低級アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)、 $-N=N-NR^9-$ (式中 R^9 は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)または $-NR^9a-N=N-$ (式中、 R^9a は前記 R^9 と同義である)を表し、 R^1 は $-NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一または異なって、水素原子、置

10

20

30

40

50

換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリール、置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{10} または R^{11} の一方が水素原子であるとき、 R^{10} または R^{11} の他方は置換もしくは非置換のピラゾール - 3 - イル及び置換もしくは非置換の 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルからなる群から選ばれる基ではない) または $-OR^{12}$ (式中、 R^{12} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す) を表し、 R^2 は $-NR^{13}R^{14}$ - (式中、 R^{13} 及び R^{14} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリール、置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を形成する。ただし、 R^{13} 及び R^{14} は同時に水素原子とはならず、 R^{13} または R^{14} の一方が水素原子であるとき、 R^{13} または R^{14} の他方は置換もしくは非置換のピラゾール - 3 - イルではない) を表す) で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

腫瘍が造血器腫瘍である請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する白血病治療剤。

【請求項 4】

式 (IA)

【化 16】



〔式中、 $-X-Y-Z-$ 及び R^1 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{2A} は $-NR^{13A}R^{14A}$ { 式中、 R^{13A} 及び R^{14A} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、以下の置換基群 B より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 4 つの置換基で置換された低級アルキル [置換基群 B : ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ (低級アルキル) アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N - アリール - N - 低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ (低級アルキルスルホニル) アミノ、モノまたはジ (アリールスルホニル) アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、以下の置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルカノイル (置換基群 a : ハロゲン及びヒドロキシ)、低級アルコキシ、前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級ア

ルコキシ、アリアルオキシ、前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたアリアルオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたアラルキルオキシ]、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリアルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または $R^{1\ 3\ A}$ と $R^{1\ 4\ A}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を形成する。ただし、 $R^{1\ 3\ A}$ 及び $R^{1\ 4\ A}$ は同時に水素原子とはならない}、 $-NR^{1\ 5}$ $CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B} - Ar$ { 式中、 $R^{1\ 5}$ は水素原子または低級アルキルを表し、 $R^{1\ 6\ A}$ 及び $R^{1\ 6\ B}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは以下の置換基群 b より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルキル (置換基群 b : ハロゲン、ヒドロキシ及びヒドロキシメチル) を表し、 Ar はアリアル、以下の置換基群 c より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたアリアル [置換基群 c : ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、アミノスルホニル、低級アルキル、前記置換基群 b より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ (低級アルキルスルホニル) アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、脂環式複素環アルキルオキシ及びアルキレンジオキシ]、芳香族複素環基または前記置換基群 c より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された芳香族複素環基を表す} または $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}CR^{1\ 7\ A}R^{1\ 7\ B} - Ar -$ (式中、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6\ A}$ 、 $R^{1\ 6\ B}$ 及び Ar はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{1\ 7\ A}$ 及び $R^{1\ 7\ B}$ はそれぞれ前記 $R^{1\ 6\ A}$ 及び $R^{1\ 6\ B}$ と同義である) を表す) で表されるピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

20

【請求項 5】

$-X-Y-Z-$ が $-O-CR^3=N-$ (式中、 R^3 は前記と同義である) である請求項 4 記載のピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

$-X-Y-Z-$ が $-O-CR^{3\ A}=N-$ (式中、 $R^{3\ A}$ は低級アルキル、前記置換基群 A より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 4 つの置換基で置換された低級アルキルまたは脂環式複素環アルキルを表す) である請求項 4 記載のピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

30

【請求項 7】

R^1 が $-NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ (式中、 $R^{1\ 0}$ 及び $R^{1\ 1}$ は、それぞれ前記と同義である) であり、 $R^{2\ A}$ が $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}-Ar$ (式中、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6\ A}$ 、 $R^{1\ 6\ B}$ 及び Ar は、それぞれ前記と同義である) または $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}CR^{1\ 7\ A}R^{1\ 7\ B}-Ar$ (式中、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6\ A}$ 、 $R^{1\ 6\ B}$ 、 $R^{1\ 7\ A}$ 、 $R^{1\ 7\ B}$ 及び Ar は、それぞれ前記と同義である) である請求項 5 または 6 記載のピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^1 が $-NHR^{1\ 0\ A}$ (式中、 $R^{1\ 0\ A}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の単環性アリアルを表す) である請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

$R^{2\ A}$ が $-NH(CH_2)_2-Ar$ (式中、 N は前記と同義である) である請求項 5 ~ 8 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】

$R^{2\ A}$ が $-NH(CH_2)_2-Ar^1$ (式中、 Ar^1 はフェニルまたは前記置換基群 c より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたフェニルを表す) である請求項 5 ~ 8 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

50

【請求項 1 1】

R^{2A} が $-NH(CH_2)_2 - Ar^2$ (式中、 Ar^2 はピリジルまたは前記置換基群 C より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたピリジルを表す) である請求項 5 ~ 8 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 1 2】

$-X - Y - Z -$ が $-O - C(=O) - NR^8 -$ (式中、 R^8 は前記と同義である) である請求項 4 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R^1 が $-NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ前記と同義である) であり、 R^{2A} が $-NR^{15}CR^{16A}R^{16B} - Ar$ (式中、 R^{15} 、 R^{16A} 、 R^{16B} 及び Ar は、それぞれ前記と同義である) または $-NR^{15}CR^{16A}R^{16B}CR^{17A}R^{17B} - Ar$ (式中、 R^{15} 、 R^{16A} 、 R^{16B} 、 R^{17A} 、 R^{17B} 及び Ar は、それぞれ前記と同義である) である請求項 1 2 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10

【請求項 1 4】

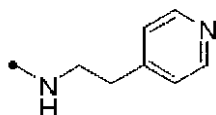
R^1 が $-NHR^{10B}$ (式中、 R^{10B} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) であり、 R^{2A} が $-NH(CH_2)_2 - Ar$ (式中、 N は前記と同義である) である請求項 1 2 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R^{2A} が

20

【化 1 7】



である請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 1 6】

$-X - Y - Z -$ が $-N = N - NR^9 -$ (式中、 R^9 は前記と同義である) または $-NR^{9a} - N = N -$ (式中、 R^{9a} は前記と同義である) である請求項 4 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

30

【請求項 1 7】

R^1 が $-NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ前記と同義である) であり、 R^{2A} が $-NR^{15}(CH_2)_n - Ar$ (式中、 R^{15} 及び n は、それぞれ前記と同義であり、 n は 1 または 2 を表す) である請求項 1 6 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 1 8】

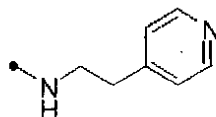
R^1 が $-NHR^{10B}$ (式中、 R^{10B} は前記と同義である) であり、 R^{2A} が $-NH(CH_2)_2 - Ar$ (式中、 Ar は前記と同義である) である請求項 1 6 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

40

【請求項 1 9】

R^1 が $-NHR^{10B}$ (式中、 R^{10B} は前記と同義である) であり、 R^{2A} が

【化 1 8】



である請求項 1 6 記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

50

【請求項 20】

請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 21】

請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項 22】

腫瘍が造血器腫瘍である請求項 21 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 23】

請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する白血病治療剤。

10

【請求項 24】

請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。

【請求項 25】

請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、造血器腫瘍の治療方法。

【請求項 26】

請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、白血病の治療方法。

20

【請求項 27】

請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。

【請求項 28】

請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、造血器腫瘍の治療方法。

【請求項 29】

請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、白血病の治療方法。

【請求項 30】

抗腫瘍剤の製造のための、請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

30

【請求項 31】

造血器腫瘍治療剤の製造のための、請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

【請求項 32】

白血病治療剤の製造のための、請求項 1 に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

【請求項 33】

抗腫瘍剤の製造のための、請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

40

【請求項 34】

造血器腫瘍治療剤の製造のための、請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

【請求項 35】

白血病治療剤の製造のための、請求項 4 ~ 19 のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、抗腫瘍剤、抗腫瘍活性等を有するピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩等に関する。

【背景技術】

【0002】

5位に複素環基を有するピリミジン誘導体として、LTB4阻害活性を有する化合物（特許文献1参照）、NO産生阻害活性を有する化合物（特許文献2及び特許文献3参照）、神経変性抑制活性等を有する化合物（特許文献4参照）、アセチルコリン受容体の機能調節活性を有する化合物（特許文献5参照）、抗炎症活性を有する化合物（特許文献6参照）、抗ウイルス活性を有する化合物（特許文献7参照）、サイクリン依存性セリン/スレオニンキナーゼ等の阻害活性を有する化合物（特許文献8参照）、チロシンキナーゼ阻害活性を有する化合物（特許文献9参照）、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3阻害活性を有する化合物（特許文献10参照）、プロテインキナーゼ阻害活性を有する化合物（特許文献11～13参照）、CCR4の機能調節活性を有する化合物（特許文献14参照）、プロテインキナーゼ阻害活性を有する化合物（特許文献15参照）、キナーゼ阻害活性を有する化合物（特許文献16参照）及びSRCキナーゼ阻害活性を有する化合物（特許文献17及び特許文献18参照）がそれぞれ知られている。

10

【0003】

【特許文献1】国際公開第92/01675号パンフレット

【特許文献2】国際公開第94/14780号パンフレット

【特許文献3】特開平10-87492号公報

20

【特許文献4】国際公開第99/19305号パンフレット

【特許文献5】国際公開第99/32117号パンフレット

【特許文献6】米国特許第5,935,966号明細書

【特許文献7】国際公開第99/41253号パンフレット

【特許文献8】国際公開第00/39101号パンフレット

【特許文献9】国際公開第01/17995号パンフレット

【特許文献10】国際公開第02/20495号パンフレット

【特許文献11】国際公開第02/22601号パンフレット

【特許文献12】国際公開第02/22602号パンフレット

【特許文献13】国際公開第02/22608号パンフレット

30

【特許文献14】国際公開第02/30358号パンフレット

【特許文献15】国際公開第02/62789号パンフレット

【特許文献16】国際公開第03/30909号パンフレット

【特許文献17】国際公開第01/00213号パンフレット

【特許文献18】特表2003-523942号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、ピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤、抗腫瘍活性等を有するピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩等を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

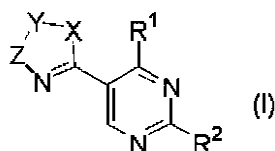
【0005】

本発明は、以下の(1)～(35)に関する。

(1)式(I)

【0006】

【化1】



【0007】

〔式中、 $-X-Y-Z-$ は $-O-CR^3=N-$ 〔式中、 R^3 は水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、以下の置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級アルキル〔置換基群A：ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ（低級アルキル）アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N-アリアル-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ（低級アルキルスルホニル）アミノ、モノまたはジ（アリアルスルホニル）アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、以下の置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルカノイル（置換基群a：ハロゲン及びヒドロキシ）、低級アルコキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリアルオキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換されたアリアルオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換されたアラルキルオキシ；なお該置換された低級アルキルが置換メチル、置換エチルまたは置換プロピルであるときは、その置換基は $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す）であってもよい〕、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは $-C(=O)NR^6R^7$ （式中、 R^6 及び R^7 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する）を表す〕、 $-N=CR^{3a}-O-$ （式中、 R^{3a} は前記 R^3 と同義である）、 $-O-N=CR^{3b}-$ （式中、 R^{3b} は前記 R^3 と同義である）、 $-O-C(=O)-NR^8-$ （式中、 R^8 は水素原子、低級アルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す）、 $-N=N-NR^9-$ （式中、 R^9 は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す）または $-NR^{9a}-N=N-$ （式中、 R^{9a} は前記 R^9 と同義である）を表し、 R^1 は $-NR^{10}R^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香

10

20

30

40

50

族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリール、置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{10} または R^{11} の一方が水素原子であるとき、 R^{10} または R^{11} の他方は置換もしくは非置換のピラゾール - 3 - イル及び置換もしくは非置換の 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルからなる群から選ばれる基ではない) または $-OR^{12}$ (式中、 R^{12} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す) を表し、 R^2 は $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} 及び R^{14} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリール、置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を形成する。ただし、 R^{13} 及び R^{14} は同時に水素原子とはならず、 R^{13} または R^{14} の一方が水素原子であるとき、 R^{13} または R^{14} の他方は置換もしくは非置換のピラゾール - 3 - イルではない) を表す) で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

10

20

【0008】

(2) 腫瘍が造血器腫瘍である前記(1)記載の抗腫瘍剤。

(3) 前記(1)に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する白血病治療剤。

(4) 式(IA)

【0009】

【化2】



30

【0010】

〔式中、 $-X-Y-Z-$ 及び R^1 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{2A} は $-NR^{13A}R^{14A}$ { 式中、 R^{13A} 及び R^{14A} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、以下の置換基群 B より選ばれる同一のもしくは異なる 1 つ ~ 4 つの置換基で置換された低級アルキル [置換基群 B : ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ (低級アルキル) アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N - アリール - N - 低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ (低級アルキルスルホニル) アミノ、モノまたはジ (アリールスルホニル) アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、以下の置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルカノイル (置換基群 a : ハロゲン及びヒドロキシ)、低級アルコキシ、前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリールオキシ、前記置換基群 a より選ばれる同一のまたは異なる 1 つ ~ 3 つの置換基で置換されたアリールオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群 a より選ばれ

40

50

る同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアラルキルオキシ]、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリールまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または $R^{1\ 3\ A}$ と $R^{1\ 4\ A}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を形成する。ただし、 $R^{1\ 3\ A}$ 及び $R^{1\ 4\ A}$ は同時に水素原子とはならない}、 $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}-Ar$ {式中、 $R^{1\ 5}$ は水素原子または低級アルキルを表し、 $R^{1\ 6\ A}$ 及び $R^{1\ 6\ B}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは以下の置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルキル(置換基群b:ハロゲン、ヒドロキシ及びヒドロキシメチル)を表し、Arはアリール、以下の置換基群cより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアリール[置換基群c:ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、アミノスルホニル、低級アルキル、前記置換基群bより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、脂環式複素環アルキルオキシ及びアルキレンジオキシ]、芳香族複素環基または前記置換基群cより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された芳香族複素環基を表す}または $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}CR^{1\ 7\ A}R^{1\ 7\ B}-Ar$ (式中、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6\ A}$ 、 $R^{1\ 6\ B}$ 及びArはそれぞれ前記と同義であり、 $R^{1\ 7\ A}$ 及び $R^{1\ 7\ B}$ はそれぞれ前記 $R^{1\ 6\ A}$ 及び $R^{1\ 6\ B}$ と同義である)を表す]で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10

20

【0011】

(5) $-X-Y-Z-$ が $-O-CR^3=N-$ (式中、 R^3 は前記と同義である)である前記(4)記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(6) $-X-Y-Z-$ が $-O-CR^{3\ A}=N-$ (式中、 $R^{3\ A}$ は低級アルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～4つの置換基で置換された低級アルキルまたは脂環式複素環アルキルを表す)である前記(4)記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(7) R^1 が $-NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ (式中、 $R^{1\ 0}$ 及び $R^{1\ 1}$ は、それぞれ前記と同義である)であり、 $R^{2\ A}$ が $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}-Ar$ (式中、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6\ A}$ 、 $R^{1\ 6\ B}$ 及びArは、それぞれ前記と同義である)または $-NR^{1\ 5}CR^{1\ 6\ A}R^{1\ 6\ B}CR^{1\ 7\ A}R^{1\ 7\ B}-Ar$ (式中、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6\ A}$ 、 $R^{1\ 6\ B}$ 、 $R^{1\ 7\ A}$ 、 $R^{1\ 7\ B}$ 及びArは、それぞれ前記と同義である)である前記(5)または(6)記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

30

(8) R^1 が $-NHR^{1\ 0\ A}$ (式中、 $R^{1\ 0\ A}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の単環性アリールを表す)である前記(5)～(7)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(9) $R^{2\ A}$ が $-NH(CH_2)_2-Ar$ (式中、Arは前記と同義である)である前記(5)～(8)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩

40

(10) $R^{2\ A}$ が $-NH(CH_2)_2-Ar^1$ (式中、 Ar^1 はフェニルまたは前記置換基群cより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたフェニルを表す)である前記(5)～(8)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【0012】

(11) $R^{2\ A}$ が $-NH(CH_2)_2-Ar^2$ (式中、 Ar^2 はピリジルまたは前記置換基群cより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたピリジルを表す)である前記(5)～(8)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

50

(12) - X - Y - Z - が - O - C (= O) - NR⁸ - (式中、R⁸ は前記と同義である) である前記(4)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

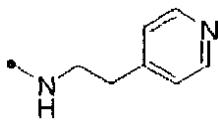
(13) R¹ が - NR¹⁰ R¹¹ (式中、R¹⁰ 及び R¹¹ は、それぞれ前記と同義である) であり、R^{2A} が - NR¹⁵ CR^{16A} R^{16B} - Ar (式中、R¹⁵、R^{16A}、R^{16B} 及び Ar は、それぞれ前記と同義である) または - NR¹⁵ CR^{16A} R^{16B} CR^{17A} R^{17B} - Ar (式中、R¹⁵、R^{16A}、R^{16B}、R^{17A}、R^{17B} 及び Ar は、それぞれ前記と同義である) である前記(12)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(14) R¹ が - NHR^{10B} (式中、R^{10B} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) であり、R^{2A} が - NH(CH₂)₂ - Ar (式中、Ar は前記と同義である) である前記(12)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(15) R^{2A} が

【0013】

【化3】



【0014】

である前記(12) ~ (14)のいずれかに記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(16) - X - Y - Z - が - N = N - NR⁹ - (式中、R⁹ は前記と同義である) または - NR^{9a} - N = N - (式中、R^{9a} は前記と同義である) である前記(4)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

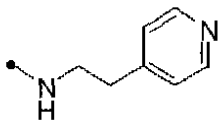
(17) R¹ が - NR¹⁰ R¹¹ (式中、R¹⁰ 及び R¹¹ は、それぞれ前記と同義である) であり、R^{2A} が - NR¹⁵ (CH₂)_n - Ar (式中、R¹⁵ 及び Ar は、それぞれ前記と同義であり、n は1または2を表す) である前記(16)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(18) R¹ が - NHR^{10B} (式中、R^{10B} は前記と同義である) であり、R^{2A} が - NH(CH₂)₂ - Ar (式中、Ar は前記と同義である) である前記(16)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(19) R¹ が - NHR^{10B} (式中、R^{10B} は前記と同義である) であり、R^{2A} が

【0015】

【化4】



【0016】

である前記(16)記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(20) 前記(4) ~ (19)のいずれかに記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(21) 前記(4) ~ (19)のいずれかに記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(22) 腫瘍が造血器腫瘍である前記(21)記載の抗腫瘍剤。

(23) 前記(4) ~ (19)のいずれかに記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する白血病治療剤。

(24) 前記(1)に記載のピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。

10

20

30

40

50

(25) 前記(1)に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、造血器腫瘍の治療方法。

(26) 前記(1)に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、白血病の治療方法。

【0017】

(27) 前記(4)～(19)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。

(28) 前記(4)～(19)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、造血器腫瘍の治療方法。

(29) 前記(4)～(19)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、白血病の治療方法。 10

(30) 抗腫瘍剤の製造のための、前記(1)に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(31) 造血器腫瘍治療剤の製造のための、前記(1)に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(32) 白血病治療剤の製造のための、前記(1)に記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(33) 抗腫瘍剤の製造のための、前記(4)～(19)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(34) 造血器腫瘍治療剤の製造のための、前記(4)～(19)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。 20

(35) 白血病治療剤の製造のための、前記(4)～(19)のいずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

【発明の効果】

【0018】

本発明により、ピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤、抗腫瘍活性等を有するピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩等が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。 30

化合物(I)及び化合物(IA)の各基の定義において、

(i) ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の各原子を表す。

(ii) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、モノまたはジ(低級アルキル)アミノカルボニル、N-アリール-N-低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ、低級アルカノイルオキシ、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ及びトリ低級アルキルシリルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせからなる炭素原子数1～10のアルキルが挙げられ、より具体的には、 40

(ii-a) 直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルとしては、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、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられ、

(ii-b) 環状の低級アルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、ノルアダマンチル、アダマンチル、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、ピシクロ[2.2.2]オクチル、ピシクロ[3.3.0]オクチル、ピシクロ[3.3.1]ノニル等が挙げられ、

(i i - c) 直鎖状または分枝鎖状と環状との組み合わせからなる低級アルキルとしては、例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロオクチルエチル等が挙げられる。

【 0 0 2 0 】

なお、ジ低級アルキルアミノ、ジ（低級アルキル）アミノカルボニル及びジ（低級アルキルスルホニル）アミノの2つの低級アルキル部分ならびにトリ低級アルキルシリルの3つの低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。

(i i i) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖状、分枝鎖状または環状の炭素原子数 2 ~ 8 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1 - プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキセニル、2 , 6 - オクタジエニル等が挙げられる。

10

(i v) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖状または分枝鎖状の炭素原子数 2 ~ 8 のアルキニル、具体的にはエチニル、1 - プロピニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等が挙げられる。

(v) アリール、N - アリール - N - 低級アルキルアミノ、アリールオキシ及びモノまたはジ（アリールスルホニル）アミノのアリール部分としては、例えば炭素原子数 6 ~ 1 4 の単環性、二環性または三環性のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントラニル等が挙げられる。なお、単環性アリールとは、これらのうち単環性のもののみを指す。

【 0 0 2 1 】

20

なお、ジ（アリールスルホニル）アミノの2つのアリール部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。

(v i) アラルキル、アラルキルオキシ、脂環式複素環アルキル、脂環式複素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキル及び芳香族複素環アルキルチオのアルキレン部分は、前記低級アルキル (i i) から水素原子を一つ除いたものと同義である。

(v i i) アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分としては、前記アリール (v) の定義で挙げた基に加え、例えばアリールとシクロアルキルとが縮合した縮合環から水素原子を一つ除いた基等が挙げられ、具体的にはインダニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル、6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾシクロヘプチル等が挙げられる。

30

【 0 0 2 2 】

(v i i i) 芳香族複素環基、芳香族複素環アルキル及び芳香族複素環アルキルチオの芳香族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3 ~ 8員の環が縮合した二環性または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、2 - オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フトラジニル、ナフチルリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、フリル等が挙げられる。なお、単環性芳香族複素環基とは、これらのうち単環性のもののみを指す。また、芳香族複素環基が含窒素芳香族複素環基であるときは、その環内の窒素原子が酸化されていてもよい。

40

【 0 0 2 3 】

(i x) 隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基（該単環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3 ~ 8員の環が縮合した二環性または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環

50

基（該縮環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、カルバゾリル、カルボリニル等が挙げられる。
 (x) 脂環式複素環基、脂環式複素環アルキル及び脂環式複素環アルキルオキシの脂環式複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合または架橋した二環性または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基または架橋式の脂環式複素環基等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ペペリジニル、ペペリジノ、ペペラジニル、ホモペペラジニル、ホモペペリジニル、ホモペペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、インドリニル、イソインドリニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル等が挙げられる。

10

【0024】

(xi) 隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環性または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ペペリジノ、ペペラジニル、ホモペペラジニル、ホモペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、インドリニル、イソインドリニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル等が挙げられる。

20

(xii) アルキレンジオキシとしては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等が挙げられる。

【0025】

(xiii) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルチオ及び置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1～4の、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、アミノスルホニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ（低級アルキル）アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルチオ、N-アリアル-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ（低級アルキルスルホニル）アミノ、モノまたはジ（アリアルスルホニル）アミノ、トリ低級アルキルシリル、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、置換低級アルカノイル〔該置換低級アルカノイルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換基数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、低級アルコキシ等が挙げられる〕、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ〔該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換基(a)と同義である〕、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ〔該置換アリアルオキシにおける置換基は、前記置換基(a)と同義である〕、アラルキルオキシ、置換アラルキルオキシ〔該置換アラルキルオキシにおける置換基は、前記置換基(a)と同義である〕、モノまたはジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）アミノ〔該モノまたはジ（置換低級アルキル）アミノにおける置換基は、前記置換基(a)と同義である〕等が挙げられる。

30

40

【0026】

ここで示したハロゲン、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまた

50

はジ（低級アルキル）アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルチオ、N - アリール - N - 低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ（低級アルキルスルホニル）アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルカノイル、低級アルコキシ及びモノまたはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、N - アリール - N - 低級アルキルアミノ、モノまたはジ（アリールスルホニル）アミノ及びアリールオキシのアリール部分、芳香族複素環アルキルチオ及びアラルキルオキシのアルキレン部分、アラルキルオキシのアリール部分ならびに芳香族複素環アルキルチオの芳香族複素環基部分は、それぞれ前記ハロゲン（i）、低級アルキル（ii）、アリール（v）、アラルキルのアルキレン部分（vi）、アラルキルのアリール部分（vii）ならびに芳香族複素環基（viii）と同義であり、ジ（低級アルキル）アミノカルボニル及びジ（低級アルキルスルホニル）アミノの2つの低級アルキル部分、ジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）アミノの2つの置換もしくは非置換の低級アルキル部分、トリ低級アルキルシリルの3つの低級アルキル部分ならびにジ（アリールスルホニル）アミノの2つのアリール部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。

10

20

30

【0027】

（xiv）置換アリール、置換単環性アリール、置換アラルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換芳香族複素環基、置換単環性芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環アルキル、置換脂環式複素環アルキル、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換芳香族複素環基、置換ピラゾール - 3 - イル及び置換1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルにおける置換基としては、前記置換低級アルキルにおける置換基（xiii）の定義で挙げた基に加え、例えば低級アルキル、置換低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換基（a）と同義である〕、アリール、置換アリール〔該置換アリールにおける置換基（b）としては、同一または異なって例えば置換基数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、置換低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換基（a）と同義である〕、低級アルコキシ等があげられる〕、アラルキル、置換アラルキル〔該置換アラルキルにおける置換基は、前記置換基（b）と同義である〕、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基〔該置換芳香族複素環基における置換基は、前記置換基（b）と同義である〕、脂環式複素環基、置換脂環式複素環基〔該置換脂環式複素環基における置換基は、前記置換基（b）と同義である〕、芳香族複素環アルキル、置換芳香族複素環アルキル〔該置換芳香族複素環アルキルにおける置換基は、前記置換基（b）と同義である〕、脂環式複素環アルキル、置換脂環式複素環アルキル〔該置換脂環式複素環アルキルにおける置換基は、前記置換基（b）と同義である〕等が挙げられる。なお、置換脂環式複素環基及び置換脂環式複素環アルキルにおける置換基は、前記の置換基に加えオキソであってもよい。また、置換アリール、置換単環性アリール、置換芳香族複素環基及び置換単環性芳香族複素環基における置換基は前記の置換基に加え脂環式複素環アルキルオキシまたはアルキレンジオキシであってもよい。

40

50

【0028】

ここで示したハロゲン、低級アルキル及び低級アルコキシの低級アルキル部分、アリール、芳香族複素環基及び芳香族複素環アルキルの芳香族複素環部分、脂環式複素環基、脂環式複素環アルキル及び脂環式複素環アルキルオキシの脂環式複素環部分、アラルキル、芳香族複素環アルキル、脂環式複素環アルキル及び脂環式複素環アルキルオキシのアルキレン部分、アラルキルのアリール部分ならびにアルキレンジオキシは、それぞれ前記ハロゲン（i）、低級アルキル（ii）、アリール（v）、芳香族複素環基（viii）、脂環式複素環基（x）、アラルキルのアルキレン部分（vi）、アラルキルのアリール部分（vii）ならびにアルキレンジオキシ（xii）と同義である。

【0029】

化合物（I）の薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。薬理的に

許容される酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、薬理的に許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

【0030】

造血器腫瘍は、例えば血球細胞等における腫瘍を指し、これらに基づく病態としては、具体的には慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病等の白血病、多発性骨髄腫等の骨髄腫、リンパ腫等が挙げられる。

10

次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等]の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

20

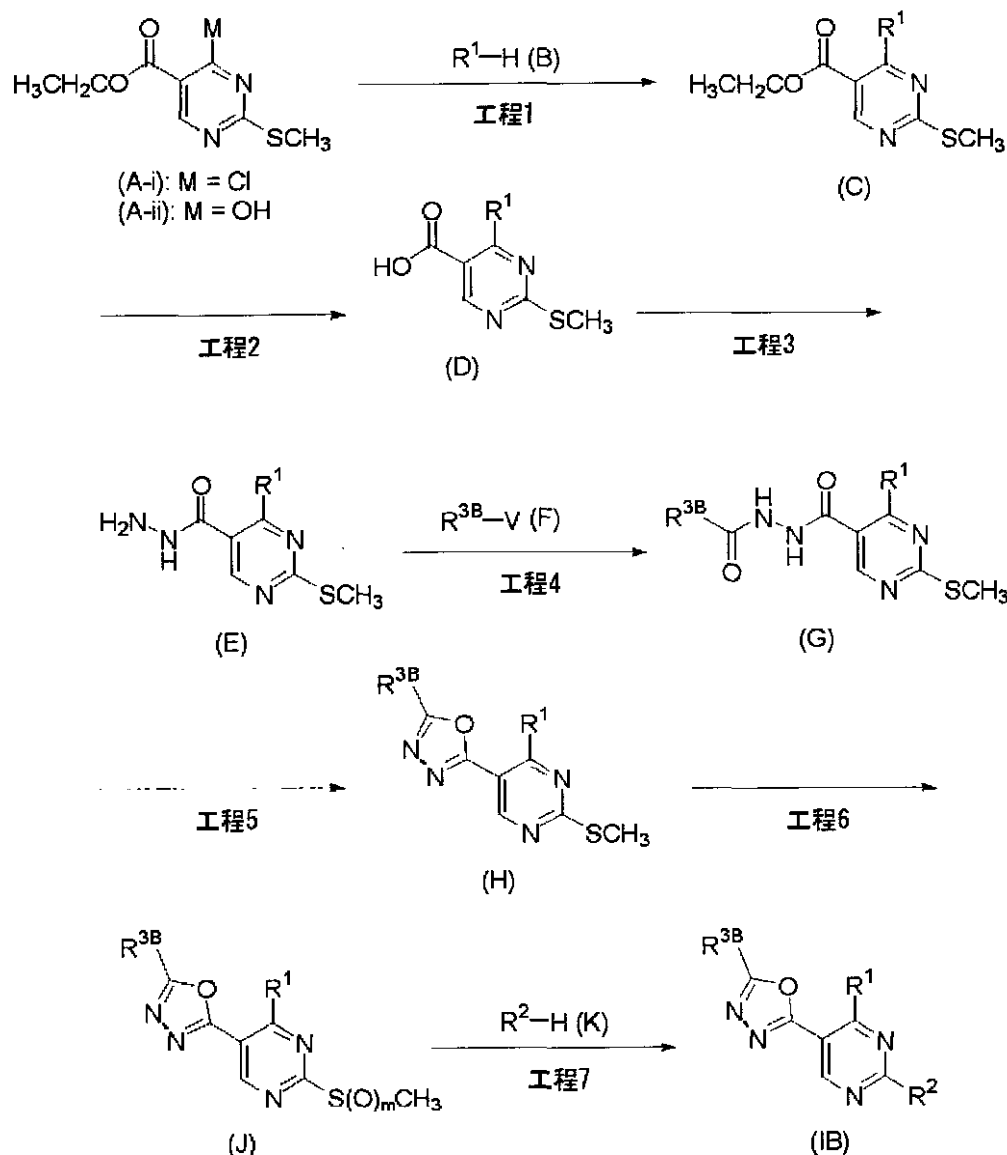
【0031】

化合物(I)は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

製造法1: 化合物(I)のうち、 $-X-Y-Z-$ が $-O-CR^{3B}=N-$ (式中、 R^{3B} は前記 R^3 の定義から、水素原子を除いたものと同義である)である化合物(IB)は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

【0032】

【化5】



10

20

30

【0033】

[式中、 R^1 、 R^2 及び $\text{R}^{3\text{B}}$ はそれぞれ前記と同義であり、Mは塩素原子またはヒドロキシを表し、Vはカルボキシ、 $-\text{COCl}$ または $-\text{CO}_2\text{COR}^{3\text{B}}$ (式中、 $\text{R}^{3\text{B}}$ は前記と同義である)を表し、mは1または2を表す]

工程1

市販の化合物(A-i)を、反応に不活性な溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基の存在下または非存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の $\text{R}^1\text{-H}$ [式中、 R^1 は前記と同義である：化合物(B)]と反応させることにより、化合物(C)を得ることができる。

40

【0034】

化合物(B)は、市販品としてまたは公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法] もしくはそれに準じた方法によって得られる。

【0035】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されな

50

いが、例えばテトラヒドロフラン（以下、THF）、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド（以下、DMF）、ジメチルアセトアミド（以下、DMA）、N-メチルピロリドン（以下、NMP）、ジメチルスルホキシド（以下、DMSO）、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHF、ジクロロメタン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

【0036】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン（以下、DBU）、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG 1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、ポリ（4-ビニルピリジン）、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、中でもトリエチルアミンまたはDBUが好ましい。

10

【0037】

反応は0~100 の間の温度、好ましくは20~50 の間の温度で行われ、通常1~48時間で終了する。

20

なお、上記の工程において、R¹が-OR^{1,2}（式中、R^{1,2}は前記と同義である）である化合物（B）を用いる場合には、上記の方法に加え、下記の光延反応を用いた方法によっても化合物（C）を合成することができる。

【0038】

公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー（Journal of Heterocyclic Chemistry）、38巻、93頁（2001年）等に記載の方法]またはそれに準じた方法によって得られる化合物（A-i）を、反応に不活性な溶媒中、1~5当量のR^{1,2}OH[式中、R^{1,2}は前記と同義である：化合物（B）]とともに光延反応の条件に付すことにより、化合物（C）を得ることができる。

30

【0039】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサソ、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

【0040】

光延反応に用いられる縮合剤としては、同反応を行う際に一般的に用いられているものを用いることができ、例えば、1~10当量のジアルキルアゾジカルボキシレートと1~10当量のトリフェニルホスフィンまたはトリアルキルホスフィンの組み合わせ、1~10当量の（シアノメチレン）トリフェニルホスホラン等を用いることができ、中でも1~3当量のジエチルアゾジカルボキシレート（以下、DEAD）と1~3当量のトリフェニルホスフィンの組み合わせが好ましい。

40

【0041】

反応は0~100 の間の温度、好ましくは20~60 の間の温度で行われ、通常1~50時間で終了する。

工程2

工程1で得られる化合物（C）を溶媒中、1~10当量、好ましくは1~5当量の塩基で処理することにより、化合物（D）を得ることができる。

【0042】

50

溶媒は特に限定されないが、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のプロトン性溶媒を単独でもしくはそれらを混合して用いるか、またはそれらとTHF、ジオキサン等の非プロトン性溶媒とを混合して用いることができ、中でもエタノールと水の混合溶媒が好ましい。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG 1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン等を用いることができる。

【0043】

反応は0～150 の間の温度、好ましくは20 から溶媒の沸点の間の温度で行われ、通常1～48時間で終了する。 10

工程3

工程2で得られる化合物(D)を、反応に不活性な溶媒中、1～10当量、好ましくは1～2当量のカルボニルジイミダゾールの存在下、1～20当量、好ましくは2～5当量のヒドラジン水和物と反応させることにより、化合物(E)を得ることができる。

【0044】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されないが、例えばTHF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHF、ジクロロメタン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。 20

【0045】

反応は0～100 の間の温度、好ましくは20～50 の間の温度で行われ、通常1～48時間で終了する。

工程4

工程3で得られる化合物(E)を反応に不活性な溶媒中、塩基もしくは縮合剤の存在下または非存在下、 $R^{3B}-V$ [式中、 R^{3B} 及びVは前記と同義である：化合物(F)]と反応させることにより、化合物(G)を得ることができる。

工程4-1：化合物(F)において、Vが $-COCl$ または $-CO_2COR^{3B}$ (式中、 R^{3B} は前記と同義である)である場合 30

工程4で得られる化合物(E)を反応に不活性な溶媒中、1～10当量、好ましくは1～4当量の塩基の存在下、1～5当量、好ましくは1～2当量の化合物(F)と反応させることにより、化合物(G)を得ることができる。

【0046】

化合物(F)は、市販品としてまたは公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法] もしくはそれに準じた方法によって得られる。 40

【0047】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、リチウムジイソプロピルアミド(以下、LDA)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG 1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、ピペリジノメチルポリスチレン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、中でもモルホリノメチルポリスチレンまたはトリエチルアミンが好ましい。 50

【0048】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、THF、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、DMF、DMA、NMP、DMSO、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFまたはジクロロメタンが好ましい。

【0049】

反応は0 ~ 100 の間の温度、好ましくは室温から50 の間の温度で行われ、通常1 ~ 48時間で終了する。

工程4 - 2 : 化合物(F)において、Vがカルボキシである場合

化合物(E)を、反応に不活性な溶媒中、1 ~ 10当量の縮合剤の存在下、1 ~ 5当量の化合物(F)と反応させることにより、化合物(G)を得ることができる。

【0050】

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(以下、EDC)またはその塩酸塩、ポリスチレンに担持されたEDC、ポリスチレンに担持されたN - ベンジル - N' - シクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、ジフェニルホスホリルアジド等を用いることができ、中でもEDCもしくはその塩酸塩、またはポリスチレンに担持されたEDCが好ましい。

【0051】

この反応は、1 ~ 5当量の添加剤の共存下で行ってもよく、添加剤としては、例えばN - ヒドロキシコハク酸イミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン等を用いることができ、中でも1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールが好ましい。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもクロロホルム、THFまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

【0052】

反応は0 ~ 150 の間の温度、好ましくは室温から80 の間の温度で行われ、通常1 ~ 120時間で終了する。

化合物(F)は、市販品としてまたは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法]もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

工程5

工程4で得られる化合物(G)を反応に不活性な溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1 ~ 10当量の塩基の存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1 ~ 10当量の塩素化剤で処理することにより、化合物(H)を得ることができる。

【0053】

塩素化剤としては、例えばオキシ塩化リン等を単独で用いるか、または四塩化炭素とトリフェニルホスフィンもしくはトリフェニルホスフィンポリスチレンの組み合わせ等を用いることができる。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、THF、2 - メチルテ

10

20

30

40

50

ラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもクロロホルム、ジクロロメタンまたはアセトニトリルが好ましい。

【0054】

反応は0 から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から50 の間の温度で行われ、通常1～120時間で終了する。

工程6

工程5で得られる化合物(H)を、反応に不活性な溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1～5当量の酸化剤で処理することにより、化合物(J)を得ることができる。

【0055】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

【0056】

酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸(以下、mCPBA)、過酸化ベンゾイル、過酢酸、過酸化水素水、過ヨウ素酸ナトリウム等を用いることができ、中でもmCPBAが好ましい。

反応は0～100 の間の温度、好ましくは0～50 の間の温度で行われ、通常10 20 分間から24時間で終了する。

【0057】

なお、化合物(J)において、mが1である化合物とmが2である化合物は、例えば酸化剤の当量数、温度等の反応条件等を調節することにより一方が選択的に得られることも、それらが混合して得られることもあり、いずれの場合もそのまま次工程に使用することができる。また、混合して得られる場合、その比率は特に限定されない。

工程7

工程6で得られる化合物(J)を、反応に不活性な溶媒中、1～5当量のR²-H[式中、R²は前記と同義である：化合物(K)]と反応させることにより、化合物(IB)を得ることができる。

【0058】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

【0059】

反応は0～100 の間の温度、好ましくは20～60 の間の温度で行われ、通常1～72時間で終了する。

化合物(K)は、市販品としてまたは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法]もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

製造法2：化合物(I)のうち、R³が-CH₂NR⁴R⁵(式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ前記と同義である)である化合物(IC)は、上記の製造法1に加え、例えば以下に示す製造法によっても得ることができる。

【0060】

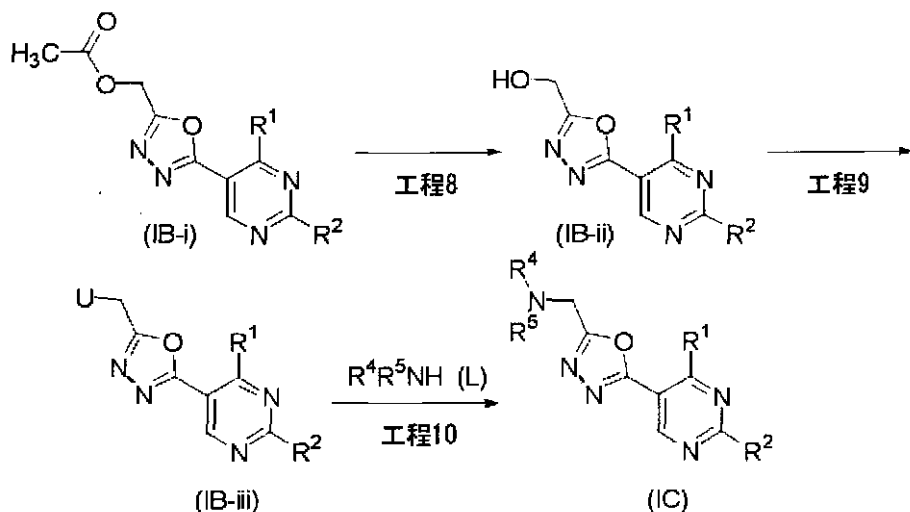
10

20

30

40

【化6】



10

【0061】

{式中、R¹、R²、R⁴及びR⁵は、それぞれ前記と同義であり、Uは低級アルキルスルホニルオキシ〔該低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は前記低級アルキル(i i)と同義である〕または置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ〔該アリールスルホニルオキシのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、置換アリールスルホニルオキシの置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の低級アルキル(該低級アルキルは前記低級アルキル(i i)と同義である)等が挙げられる〕を表す}

20

工程8

製造法1の工程2と同様に、製造法1で得られる化合物(IB-i)を溶媒中、1~10当量、好ましくは1~5当量の塩基で処理することにより、化合物(IB-ii)を得ることができる。

【0062】

至適な反応条件及び溶媒、塩基等は製造法1の工程2に記したものと同様である。

30

工程9

工程8で得られる化合物(IB-ii)を、反応に不活性な溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基の存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量のスルホン酸ハロゲン化物またはスルホン酸無水物と反応させることにより、化合物(IB-iii)を得ることができる。

【0063】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばTHF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン等を単独でまたはそれら

40

【0064】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG1-X8(バイオラッド社製)等の塩基性アニオン交換レジ、ポリ(4-ビニルピリジン)、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

【0065】

50

スルホン酸ハロゲン化物またはスルホン酸無水物としては、例えばメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、無水メタンスルホン酸、無水ベンゼンスルホン酸、無水トルエンスルホン酸等を用いることができ、中でもメタンスルホニルクロリドまたは無水メタンスルホン酸が好ましい。

反応は0～150 の間の温度、好ましくは0～50 の間の温度で行われ、通常1～48時間で終了する。

工程10

工程9で得られる化合物(I B - i i i)を、反応に不活性な溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1～10当量の塩基の存在下または非存在下、1～10当量、好ましくは1～5当量の $R^4 R^5 NH$ [式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ前記と同義である：化合物(L)]と反応させることにより、化合物(I C)を得ることができる。

【0066】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばTHF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHF、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

【0067】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG 1-X8(バイオラッド社製)等の塩基性アニオン交換レジンは、ポリ(4-ビニルピリジン)、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、中でもポリ(4-ビニルピリジン)が好ましい。

【0068】

反応は0～100 の間の温度、好ましくは20～50 の間の温度で行われ、通常1～100時間で終了する。

製造法3：化合物(I)のうち、 R^3 がカルボキシである化合物(I D)は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

【0069】

【化7】



【0070】

(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ前記と同義である)

工程11

製造法1の工程2と同様に、製造法1で得られる化合物(I B - i v)を溶媒中、1～10当量、好ましくは1～5当量の塩基で処理することにより、化合物(I D)を得ることができる。

反応条件及び溶媒、塩基等は製造法1の工程2に記したものと同様である。

製造法4：化合物(I)のうち、 R^3 が $-C(=O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は

10

20

30

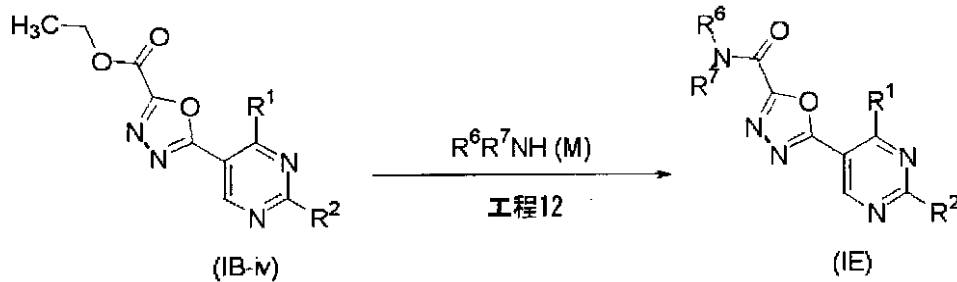
40

50

、それぞれ前記と同義である)である化合物(IE)は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

【0071】

【化8】



10

【0072】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 及び R^7 は、それぞれ前記と同義である)

工程12

製造法1で得られる化合物(IB-iv)を、反応に不活性な溶媒中、1~10当量、好ましくは1~5当量の R^6R^7NH [式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ前記と同義である：化合物(M)]と反応させることにより化合物(IE)を得ることができる。

【0073】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

20

【0074】

反応は20 から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは50~100 の間の温度で行われ、通常1時間から1週間で終了する。

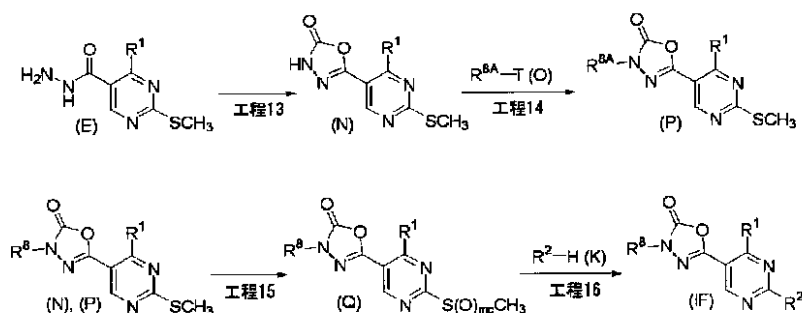
化合物(M)は、市販品としてまたは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法]もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

30

製造法5：化合物(I)のうち、-X-Y-Z-が-O-(C=O)-NR⁸- (式中、R⁸は前記と同義である)である化合物(IF)は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

【0075】

【化9】



40

【0076】

{ 式中、 R^1 、 R^2 及びmcはそれぞれ前記と同義であり、 R^{8A} は前記 R^8 の定義から水素原子を除いたものと同義であり、Tは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ヒドロキシ

50

、低級アルキルスルホニルオキシ〔該低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は前記低級アルキル(i i)と同義である〕または置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ〔該アリールスルホニルオキシのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、置換アリールスルホニルオキシの置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の低級アルキル(該低級アルキルは前記低級アルキル(i i)と同義である)等が挙げられる〕を表す}

工程13

製造法1の工程3で得られる化合物(E)を、反応に不活性な溶媒中、1~10当量、好ましくは1~5当量の塩基の存在下、1~5当量、好ましくは1~3当量のカルボニルジイミダゾールと反応させることにより化合物(N)を得ることができる。

10

【0077】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

【0078】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG1-X8(バイオラッド社製)等の塩基性アニオン交換レジ、ポリ(4-ビニルピリジン)、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

20

【0079】

反応は0~100の間の温度、好ましくは20~60の間の温度で行われ、通常1~100時間で終了する。

工程14

工程13で得られる化合物(N)を、反応に不活性な溶媒中、1~5当量のR^{8A}-T〔式中、R^{8A}及びTはそれぞれ前記と同義である：化合物(O)〕と反応させることにより、化合物(P)を得ることができる。

30

工程14-1：化合物(O)において、Tがヒドロキシである場合

工程13で得られる化合物(N)を、反応に不活性な溶媒中、1~5当量のR^{8A}-OH(式中、R^{8A}は前記と同義である)とともに光延反応の条件に付すことにより、化合物(P)を得ることができる。

【0080】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

40

【0081】

光延反応に用いられる縮合剤としては、同反応を行う際に一般的に用いられているものを用いることができ、例えば、1~10当量のジアルキルアゾジカルボキシレートと1~10当量のトリフェニルホスフィンまたはトリアルキルホスフィンの組み合わせ、1~10当量の(シアノメチレン)トリフェニルホスホラン等を用いることができ、中でも1~3当量のDEADと1~3当量のトリフェニルホスフィンの組み合わせが好ましい。

【0082】

反応は0~100の間の温度、好ましくは20~60の間の温度で行われ、通常1~50時間で終了する。

50

工程 14 - 2 : 化合物 (O) において、T がヒドロキシ以外の基である場合

工程 13 で得られる化合物 (N) を、反応に不活性な溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1 ~ 10 当量の塩基の存在下、1 ~ 5 当量の $R^{8A} - T^A$ (式中、 R^{8A} は前記と同義であり、 T^A は前記 T の定義のうち、ヒドロキシを除いたものと同義である) と反応させることにより、化合物 (P) を得ることができる。

【0083】

反応に不活性な溶媒及び塩基は、製造法 2 の工程 10 に記したものと同様である。

反応は 0 から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 20 ~ 100 の間の温度で行われ、通常 1 時間から 1 週間で終了する。

工程 15

工程 13 及び工程 14 で得られる化合物 (N) 及び化合物 (P) を、製造法 1 の工程 6 と同様に処理することにより、化合物 (Q) を得ることができる。

【0084】

反応条件及び溶媒、試薬等は製造法 1 の工程 6 に記したものと同様である。

工程 16

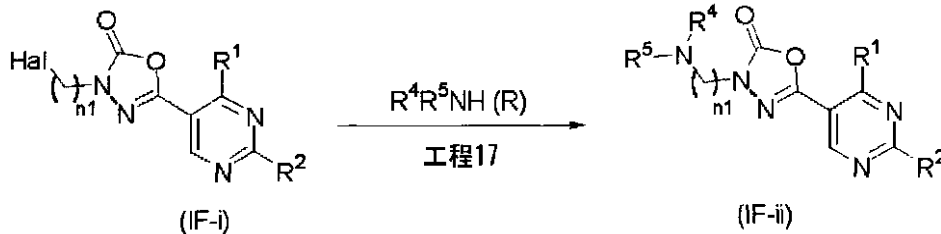
製造法 1 の工程 7 と同様に、工程 15 で得られる化合物 (Q) を化合物 (K) と反応させることにより、化合物 (IF) を得ることができる。

反応条件及び溶媒、試薬等は製造法 1 の工程 7 に記したものと同様である。

製造法 6 : 化合物 (IF) のうち、 R^8 が $-(CH_2)_{n-1}NR^4R^5$ (式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ前記と同義であり、 $n-1$ は 1 ~ 3 の整数を表す) である化合物 (IF-i) は、上記の製造法 5 に加え、例えば以下に示す製造法によっても得ることができる。

【0085】

【化 10】



【0086】

[式中、 R^4 、 R^5 及び $n-1$ は、それぞれ前記と同義であり、Hal はハロゲンを表す。ここでハロゲンは前記ハロゲン (i) と同義である]

工程 17

製造法 5 で得られる化合物 (IF-i) を、反応に不活性な溶媒中、1 当量から大過剰量、好ましくは 1 ~ 10 当量の塩基の存在下、1 ~ 5 当量の化合物 (R) と反応させることにより、化合物 (IF-ii) を得ることができる。

【0087】

反応に不活性な溶媒及び塩基は、製造法 2 の工程 10 に記したものと同様である。

反応は 20 から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは 50 ~ 100 の間の温度で行われ、通常 1 時間から 1 週間で終了する。

製造法 7 : 化合物 (I) のうち、 $-X-Y-Z-$ が $-N=N-NR^9-$ (式中、 R^9 は前記と同義である) である化合物 (IG-i) 及び / または $-X-Y-Z-$ が $-NR^{9a}-N=N-$ (式中、 R^{9a} は前記と同義である) である化合物 (IG-ii) は、例えば以下に示す製造法によっても得ることができる。

【0088】

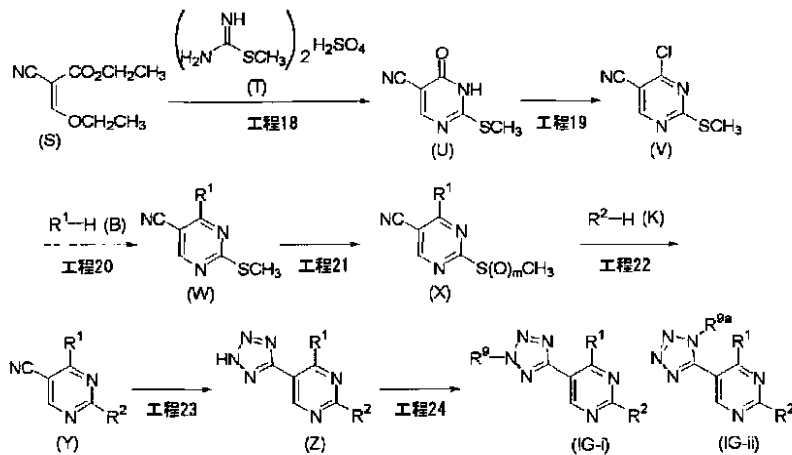
10

20

30

40

【化11】



10

【0089】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 及びmは、それぞれ前記と同義である)

工程18

2-エトキシメチレン-2-シアノ酢酸エチル(S)を溶媒中、アルカリまたは金属アルコキシド溶液存在下、0.5当量から大過剰量、好ましくは0.5~2当量の硫酸メチルイソチオ尿素(T)と反応させることにより、化合物(U)を得ることができる。

20

【0090】

溶媒は特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、THF、1,4-ジオキサン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもエタノールが好ましい。

アルカリまたは金属アルコキシド溶液としては、例えば水酸化リチウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化マグネシウム水溶液、水酸化カルシウム水溶液等のアルカリ水溶液、カリウムtert-ブトキシドの水溶液、THF溶液または2-メチル-2-プロパノール溶液、ナトリウムメトキシドの水溶液またはメタノール溶液等を用いることができ、中でも水酸化ナトリウム水溶液が好ましい。

【0091】

反応は0~50の間の温度、好ましくは0~15の間の温度で行われ、通常1~48時間で終了する。

30

工程19

工程18で得られる化合物(U)を、反応に不活性な溶媒中または無溶媒で、1当量から大過剰量の塩素化剤と反応させることにより化合物(V)を得ることができる。

【0092】

塩素化剤としては、例えばオキシ塩化リン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えば1,2-ジクロロエタン、THF、ジオキサン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができる。

40

【0093】

反応は0から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは50から溶媒の沸点の間の温度で行われ、通常1~48時間で終了する。

なお、本工程で得られる化合物(V)は上記の方法以外に、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Journal of Heterocyclic Chemistry)、8(3)巻、445頁(1971年)、W099/61444等に記載の方法またはそれらに準じた方法によっても得ることができる。

工程20

工程19で得られる化合物(V)を反応に不活性な溶媒中、1当量から大過剰量、好ま

50

しくは1～3当量の化合物(B)と反応させることにより、化合物(W)を得ることができる。

【0094】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばTHF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHF、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

【0095】

反応は0～100 の間の温度、好ましくは0～50 の間の温度で行われ、通常10分間から48時間で終了する。

また、この反応は必要に応じて、1当量から大過剰量、好ましくは1～10当量の塩基を添加して行ってもよい。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG 1-X8(バイオラッド社製)等の塩基性アニオン交換レジン、ポリ(4-ビニルピリジン)、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等を用いることができ、並列合成法(コンビナトリアル・ケミストリー)で反応を行う場合には、中でもモルホリノメチルポリスチレンが好ましい。

【0096】

化合物(B)は、市販品としてまたは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1999年)等に記載の方法]もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

工程21

工程20で得られる化合物(W)を、製造法1の工程6と同様に処理することにより、化合物(X)を得ることができる。

【0097】

至適な反応条件及び溶媒、試薬等は製造法1の工程6に記したものと同様である。

工程22

工程21で得られる化合物(X)を、反応に不活性な溶媒中、1～5当量の化合物(K)と反応させることにより、化合物(Y)を得ることができる。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

【0098】

反応は0～100 の間の温度、好ましくは20～60 の間の温度で行われ、通常1～72時間で終了する。

化合物(K)は、市販品としてまたは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1999年)等に記載の方法]もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

10

20

30

40

50

工程 2 3

工程 2 2 で得られる化合物 (Y) を、反応に不活性な溶媒中、1 ~ 1 0 当量のアジ化ナトリウムまたはアジ化アンモニウムと反応させることにより、化合物 (Z) を得ることができる。

【 0 0 9 9 】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えばクロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもDMFが好ましい。また、反応を加速する目的で、反応系中へ塩化アンモニウム、塩化エチルアンモニウム等を1当量以上添加することもできる。

10

【 0 1 0 0 】

反応は0 ~ 1 8 0 の間の温度、好ましくは5 0 ~ 1 2 0 の間の温度で行われ、通常1 ~ 7 2 時間で終了する。

工程 2 4

工程 2 3 で得られる化合物 (Z) を、反応に不活性な溶媒中、1 ~ 5 当量の $R^9 - OH$ (式中、 R^9 は前記と同義である) または $R^{9a} - OH$ (式中、 R^{9a} は前記と同義である) とともに光延反応の条件に付すことにより、化合物 (IG - i) 及び / または化合物 (IG - ii) を得ることができる。

【 0 1 0 1 】

反応条件及び溶媒、試薬等は、製造法 5 の工程 1 4 - 1 に記したものと同様である。

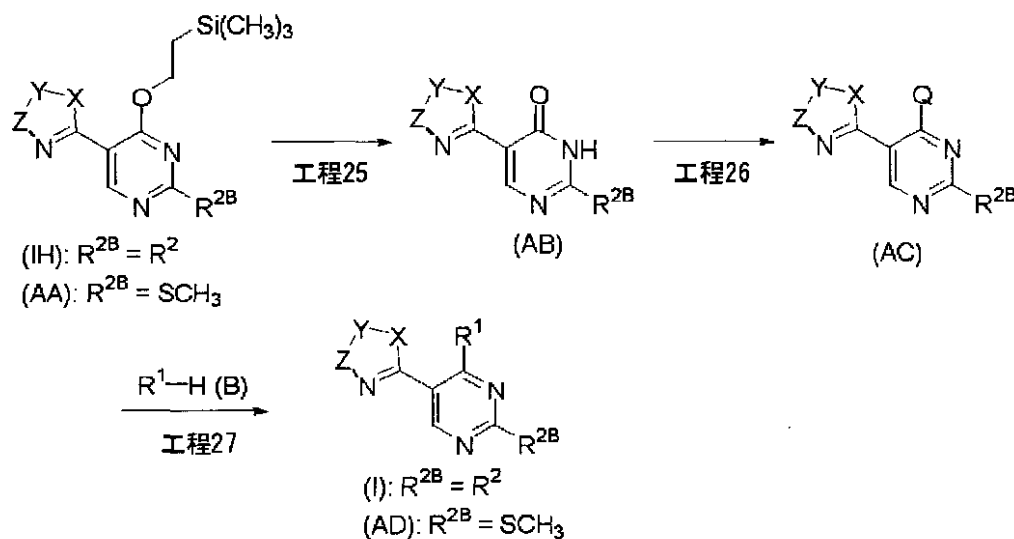
本反応によって、化合物 (IG - i) もしくは化合物 (IG - ii) が各々単独で、またはそれらの混合物として得られるが、その生成比率は、化合物 (Z) 及び $R^9 - OH$ (式中、 R^9 は前記と同義である) または $R^{9a} - OH$ (式中、 R^{9a} は前記と同義である) の種類、用いる試薬、反応条件等によって変化する。

20

製造法 8 : 化合物 (I) は上記の製造法 1 から製造法 7 に記した方法に従い得ることができるが、以下に示す方法のように置換基の導入順序を変更し、化合物 (IH) から化合物 (I) を得ることも可能である。また、同様にして、化合物 (AA) から合成中間体である化合物 (AD) を得ることも可能である。

【 0 1 0 2 】

【 化 1 2 】



30

40

【 0 1 0 3 】

(式中、- X - Y - Z - は前記と同義であり、 R^{2B} は前記 R^2 の定義にメチルチオを加えたものと同義であり、Q は塩素原子、低級アルキルスルホニルオキシ [該低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は、前記低級アルキル (ii) と同義である] また

50

は置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ〔該アリールスルホニルオキシのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、置換アリールスルホニルオキシの置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の低級アルキル(該低級アルキルは前記低級アルキル(i i)と同義である)等が挙げられる〕を表す)

工程 2 5

製造法 1 から製造法 7 に示した各製造法に従い得られる化合物(I H)及び製造法 1、製造法 5、製造法 7 の各工程で得られる化合物(A A)を、反応に不活性な溶媒中、1~10 当量、好ましくは1~3 当量のフッ化四級アンモニウム塩と反応させることにより、化合物(A B)を得ることができる。

【0 1 0 4】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n - プロパノール、2 - プロパノール、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもTHFが好ましい。

10

【0 1 0 5】

フッ化四級アンモニウム塩としては、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム(以下、TBAF)、フッ化テトラエチルアンモニウム等を用いることができるが、塩化テトラブチルアンモニウムとフッ化カリウム等をもとに用いて、反応系内でフッ化四級アンモニウム塩を生成させることも可能である。

20

反応は0~100 の間の温度で、好ましくは20~60 の間の温度で行われ、通常10分から24時間で終了する。

工程 2 6

工程 2 5 で得られる化合物(A B)を、反応に不活性な溶媒中もしくは無溶媒で、過剰量の塩素化剤と反応させるか、または反応に不活性な溶媒中、スルホン酸ハロゲン化物もしくはスルホン酸無水物を反応させることにより、化合物(A C)を得ることができる。

工程 2 6 - 1 : 化合物(A C)において、Qが塩素原子である場合

工程 2 5 で得られる化合物(A B)を、反応に不活性な溶媒中または無溶媒で、過剰量の塩素化剤と反応させることにより、化合物(A C)を得ることができる。

30

【0 1 0 6】

塩素化剤としては、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されないが、例えば1, 2 - ジクロロエタン、THF、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、N, N - ジメチルアニリン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができる。

【0 1 0 7】

反応は0 から溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは50~110 の間の温度で行われ、通常1~24時間で終了する。

40

工程 2 6 - 2 : 化合物(A C)において、Qが塩素原子以外の基である場合

工程 2 5 で得られる化合物(A B)を、反応に不活性な溶媒中、スルホン酸ハロゲン化物またはスルホン酸無水物と反応させることにより、化合物(A C)を得ることができる。

【0 1 0 8】

反応条件及び溶媒、試薬等は製造法 2 の工程 9 に記したものと同様である。

工程 2 7

工程 2 6 で得られる化合物(A C)を、製造法 1 の工程 1 と同様に化合物(B)と反応させることにより、化合物(I)あるいは化合物(A D)を得ることができる。

さらに、化合物(I)、中間体及び原料化合物における各官能基の変換は、公知の方法

50

[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法] またはそれに準じた方法等によって行うことができる。

【0109】

上記の方法等を適宜組み合わせることで実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

上記製造法における生成物及び中間体の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせることで行うことができる。さらに一般的な並列合成法 (コンビナトリアル・ケミストリー等) で常用される精製法、例えばベンゾイルクロリドポリマーバウンド、ポリ (4-ビニルピリジン)、ベンズアルデヒドポリマーバウンド、トリチルクロリドポリマーバウンド等のスカベンジャーレジン、例えば AG1-X8 (バイオラッド社製) 等のイオン交換レジン等の樹脂を用いて精製することもできる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

10

【0110】

化合物 (I) には、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の抗腫瘍剤等に使用することができる。

20

化合物 (I) の塩を取得したい場合には、化合物 (I) の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物 (I) が遊離の形で得られるときは化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

【0111】

また、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明の抗腫瘍剤等に使用することができる。

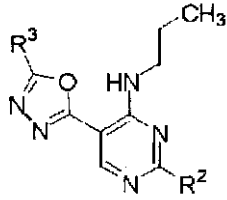
化合物 (I) の具体例を表 1 ~ 表 7 に示す。ただし、本発明に用いられる化合物はこれらに限定されることはない。

30

【0112】

【表 1 - 1】

表1-1



化合物番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-1		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 306 (M+H) ⁺
1-2		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 320 (M+H) ⁺
1-3		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 345 (M+H) ⁺
1-4		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-5		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-6		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 362 (M+H) ⁺
1-7		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 340 (M+H) ⁺
1-8		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 340 (M+H) ⁺
1-9		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 340 (M+H) ⁺
1-10		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 339 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 1 3 】

【表 1 - 2】

表1-2

化合物 番号	-R^2	-R^3	機器データ
1-11			MS m/z 320 (M+H) ⁺
1-12			MS m/z 334 (M+H) ⁺
1-13			MS m/z 359 (M+H) ⁺
1-14			MS m/z 360 (M+H) ⁺
1-15			MS m/z 360 (M+H) ⁺
1-16			MS m/z 376 (M+H) ⁺
1-17			MS m/z 354 (M+H) ⁺
1-18			MS m/z 354 (M+H) ⁺
1-19			MS m/z 354 (M+H) ⁺
1-20			MS m/z 353 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 1 4 】

【表 1 - 3】

表1-3

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-21			MS m/z 334 (M+H) ⁺
1-22			MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-23			MS m/z 373 (M+H) ⁺
1-24			MS m/z 374 (M+H) ⁺
1-25			MS m/z 374 (M+H) ⁺
1-26			MS m/z 390 (M+H) ⁺
1-27			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-28			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-29			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-30			MS m/z 367 (M+H) ⁺

10

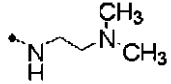
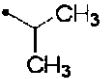
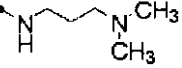
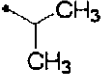
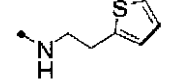
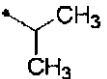
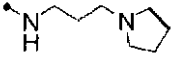
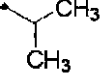
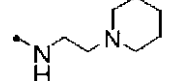
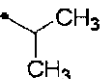
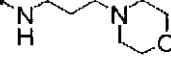
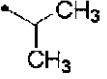
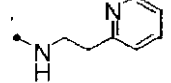
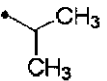
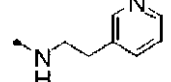
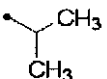
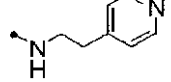
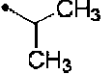
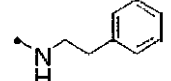
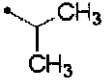
20

30

【 0 1 1 5 】

【表 1 - 4】

表1-4

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-31			MS m/z 334 (M+H) ⁺
1-32			MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-33			MS m/z 373 (M+H) ⁺
1-34			MS m/z 374 (M+H) ⁺
1-35			MS m/z 374 (M+H) ⁺
1-36			MS m/z 390 (M+H) ⁺
1-37			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-38			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-39			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-40			MS m/z 367 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 1 6 】

【表 1 - 5】

表1-5

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-41			MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-42			MS m/z 362 (M+H) ⁺
1-43			MS m/z 387 (M+H) ⁺
1-44			MS m/z 388 (M+H) ⁺
1-45			MS m/z 388 (M+H) ⁺
1-46			MS m/z 404 (M+H) ⁺
1-47			MS m/z 382 (M+H) ⁺
1-48			MS m/z 382 (M+H) ⁺
1-49			MS m/z 382 (M+H) ⁺
1-50			MS m/z 381 (M+H) ⁺

10

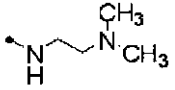
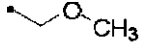
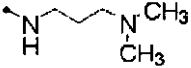
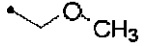
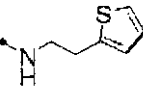
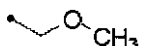
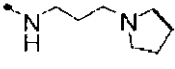
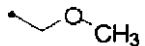
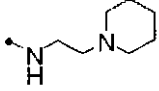
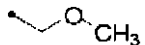

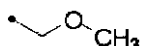
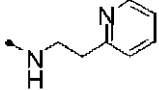
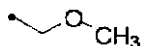
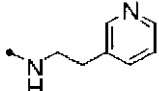
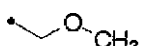
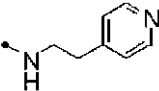
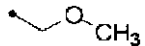
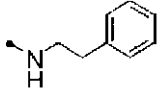
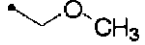
20

30

【 0 1 1 7 】

【表 1 - 6】

表1-6

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-51			MS m/z 336 (M+H) ⁺
1-52			MS m/z 350 (M+H) ⁺
1-53			MS m/z 375 (M+H) ⁺
1-54			MS m/z 376 (M+H) ⁺
1-55			MS m/z 376 (M+H) ⁺
1-56			MS m/z 392 (M+H) ⁺
1-57			MS m/z 370 (M+H) ⁺
1-58			MS m/z 370 (M+H) ⁺
1-59			MS m/z 370 (M+H) ⁺
1-60			MS m/z 369 (M+H) ⁺

10

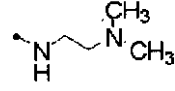

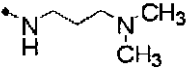

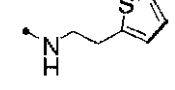



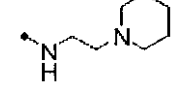

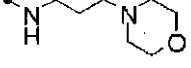

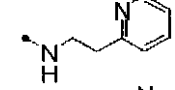

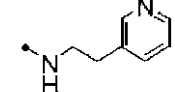

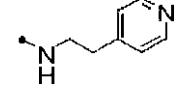

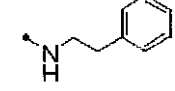

20

30

【 0 1 1 8 】

【表 1 - 7】

表1-7

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-61			MS m/z 332 (M+H) ⁺
1-62			MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-63			MS m/z 371 (M+H) ⁺
1-64			MS m/z 372 (M+H) ⁺
1-65			MS m/z 372 (M+H) ⁺
1-66			MS m/z 388 (M+H) ⁺
1-67			MS m/z 366 (M+H) ⁺
1-68			MS m/z 366 (M+H) ⁺
1-69			MS m/z 366 (M+H) ⁺
1-70			MS m/z 365 (M+H) ⁺

10

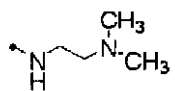
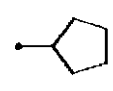
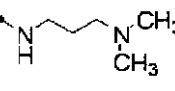
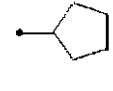
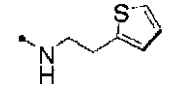
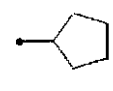
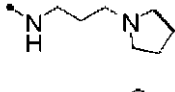
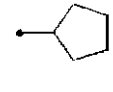
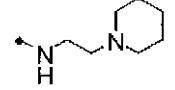
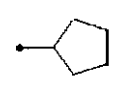
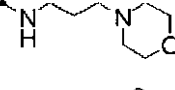
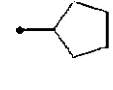
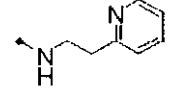
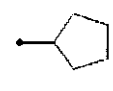
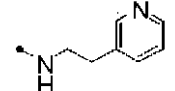
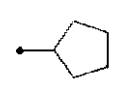
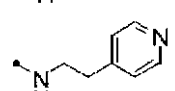
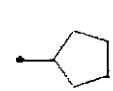
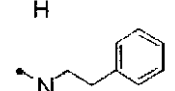

20

30

【 0 1 1 9 】

【表 1 - 8】

表1-8

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ	
1-71			MS m/z 360 (M+H) ⁺	
1-72			MS m/z 374 (M+H) ⁺	10
1-73			MS m/z 399 (M+H) ⁺	
1-74			MS m/z 400 (M+H) ⁺	
1-75			MS m/z 400 (M+H) ⁺	
1-76			MS m/z 416 (M+H) ⁺	20
1-77			MS m/z 394 (M+H) ⁺	
1-78			MS m/z 394 (M+H) ⁺	
1-79			MS m/z 394 (M+H) ⁺	
1-80			MS m/z 393 (M+H) ⁺	30

【 0 1 2 0 】

【表 1 - 9】

表1-9

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-81		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 307 (M+H) ⁺
1-82		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 302 (M+H) ⁺
1-83		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 353 (M+H) ⁺
1-84		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 318 (M+H) ⁺
1-85		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-86		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 415 (M+H) ⁺
1-87		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 414 (M+H) ⁺
1-88		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 408 (M+H) ⁺
1-89		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 400 (M+H) ⁺
1-90		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 339 (M+H) ⁺
1-91		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 279 (M+H) ⁺
1-92		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 293 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 1 】

【表 1 - 1 0】

表1-10

化合物 番号	---R^2	---R^3	機器データ
1-93			MS m/z 321 (M+H) ⁺
1-94			MS m/z 316 (M+H) ⁺
1-95			MS m/z 367 (M+H) ⁺
1-96			MS m/z 332 (M+H) ⁺
1-97			MS m/z 362 (M+H) ⁺
1-98			MS m/z 429 (M+H) ⁺
1-99			MS m/z 428 (M+H) ⁺
1-100			MS m/z 421 (M+H) ⁺
1-101			MS m/z 414 (M+H) ⁺
1-102			MS m/z 353 (M+H) ⁺
1-103			MS m/z 293 (M+H) ⁺
1-104			MS m/z 307 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 2 2 】

【表 1 - 1 1】

表1-11

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-105			MS m/z 335 (M+H) ⁺
1-106			MS m/z 330 (M+H) ⁺
1-107			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-108			MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-109			MS m/z 376 (M+H) ⁺
1-110			MS m/z 443 (M+H) ⁺
1-111			MS m/z 442 (M+H) ⁺
1-112			MS m/z 436 (M+H) ⁺
1-113			MS m/z 428 (M+H) ⁺
1-114			MS m/z 367 (M+H) ⁺
1-115			MS m/z 307 (M+H) ⁺
1-116			MS m/z 321 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 3】

40

【表 1 - 1 2】

表1-12

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-117			MS m/z 335 (M+H) ⁺
1-118			MS m/z 330 (M+H) ⁺
1-119			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-120			MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-121			MS m/z 376 (M+H) ⁺
1-122			MS m/z 443 (M+H) ⁺
1-123			MS m/z 442 (M+H) ⁺
1-124			MS m/z 436 (M+H) ⁺
1-125			MS m/z 428 (M+H) ⁺
1-126			MS m/z 367 (M+H) ⁺
1-127			MS m/z 307 (M+H) ⁺
1-128			MS m/z 321 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 4】

40

【表 1 - 1 3】

表1-13

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-129			MS m/z 349 (M+H) ⁺
1-130			MS m/z 344 (M+H) ⁺
1-131			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-132			MS m/z 360 (M+H) ⁺
1-133			MS m/z 390 (M+H) ⁺
1-134			MS m/z 457 (M+H) ⁺
1-135			MS m/z 456 (M+H) ⁺
1-136			MS m/z 450 (M+H) ⁺
1-137			MS m/z 442 (M+H) ⁺
1-138			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-139			MS m/z 321 (M+H) ⁺
1-140			MS m/z 335 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 5】

40

【表 1 - 1 4】

表1-14

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-141			MS m/z 337 (M+H) ⁺
1-142			MS m/z 332 (M+H) ⁺
1-143			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-144			MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-145			MS m/z 378 (M+H) ⁺
1-146			MS m/z 445 (M+H) ⁺
1-147			MS m/z 444 (M+H) ⁺
1-148			MS m/z 438 (M+H) ⁺
1-149			MS m/z 430 (M+H) ⁺
1-150			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-151			MS m/z 309 (M+H) ⁺
1-152			MS m/z 323 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 6】

40

【表 1 - 1 5】

表1-15

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-153			MS m/z 333 (M+H) ⁺
1-154			MS m/z 328 (M+H) ⁺
1-155			MS m/z 379 (M+H) ⁺
1-156			MS m/z 344 (M+H) ⁺
1-157			MS m/z 374 (M+H) ⁺
1-158			MS m/z 441 (M+H) ⁺
1-159			MS m/z 440 (M+H) ⁺
1-160			MS m/z 434 (M+H) ⁺
1-161			MS m/z 426 (M+H) ⁺
1-162			MS m/z 365 (M+H) ⁺
1-163			MS m/z 305 (M+H) ⁺
1-164			MS m/z 319 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 7】

40

【表 1 - 1 6】

表1-16

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-165			MS m/z 361 (M+H) ⁺
1-166			MS m/z 356 (M+H) ⁺
1-167			MS m/z 407 (M+H) ⁺
1-168			MS m/z 372 (M+H) ⁺
1-169			MS m/z 402 (M+H) ⁺
1-170			MS m/z 469 (M+H) ⁺
1-171			MS m/z 468 (M+H) ⁺
1-172			MS m/z 462 (M+H) ⁺
1-173			MS m/z 454 (M+H) ⁺
1-174			MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-175			MS m/z 333 (M+H) ⁺
1-176			MS m/z 347 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 2 8】

40

【表 1 - 17】

表1-17

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-177		-CH ₃	MS m/z 326 (M+H) ⁺
1-178		-CH ₃	MS m/z 418 (M+H) ⁺
1-179		-CH ₃	MS m/z 373 (M+H) ⁺
1-180		-CH ₃	MS m/z 357 (M+H) ⁺
1-181		-CH ₃	MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-182		-CH ₃	MS m/z 418 (M+H) ⁺
1-183		-CH ₃	MS m/z 355 (M+H) ⁺
1-184		-CH ₃	MS m/z 378 (M+H) ⁺
1-185		-CH ₃	MS m/z 407 (M+H) ⁺
1-186		-CH ₃	MS m/z 315 (M+H) ⁺
1-187		-CH ₃	MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-188		-CH ₃	MS m/z 341 (M+H) ⁺

10

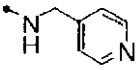

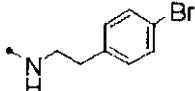

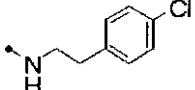

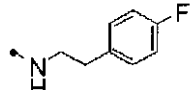

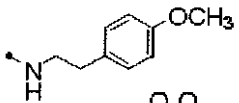
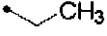
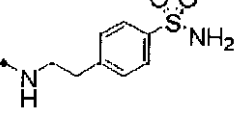

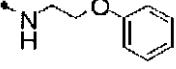
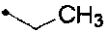
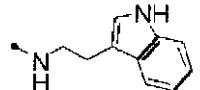
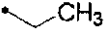
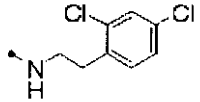

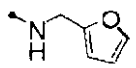

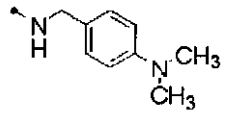

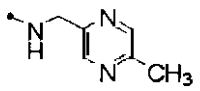
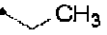
20

30

【 0 1 2 9 】

【表 1 - 1 8】

表1-18

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-189			MS m/z 340 (M+H) ⁺
1-190			MS m/z 432 (M+H) ⁺
1-191			MS m/z 387 (M+H) ⁺
1-192			MS m/z 371 (M+H) ⁺
1-193			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-194			MS m/z 432 (M+H) ⁺
1-195			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-196			MS m/z 392 (M+H) ⁺
1-197			MS m/z 421 (M+H) ⁺
1-198			MS m/z 329 (M+H) ⁺
1-199			MS m/z 382 (M+H) ⁺
1-200			MS m/z 355 (M+H) ⁺

10

20

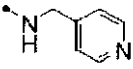
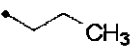
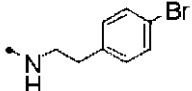
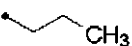
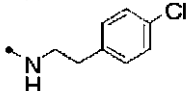
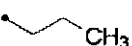
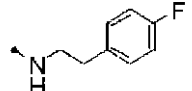
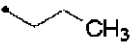
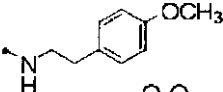

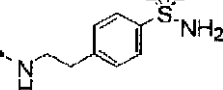

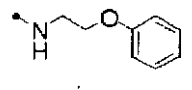
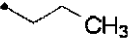
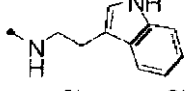

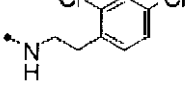
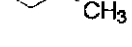
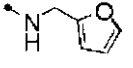
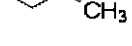
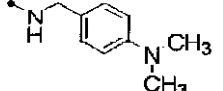
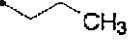
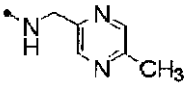
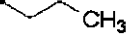
30

40

【 0 1 3 0 】

【表 1 - 1 9】

表1-19

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-201			MS m/z 354 (M+H) ⁺
1-202			MS m/z 446 (M+H) ⁺
1-203			MS m/z 401 (M+H) ⁺
1-204			MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-205			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-206			MS m/z 446 (M+H) ⁺
1-207			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-208			MS m/z 406 (M+H) ⁺
1-209			MS m/z 435 (M+H) ⁺
1-210			MS m/z 343 (M+H) ⁺
1-211			MS m/z 396 (M+H) ⁺
1-212			MS m/z 369 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 3 1 】

【表 1 - 2 0】

表1-20

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-213			MS m/z 354 (M+H) ⁺
1-214			MS m/z 446 (M+H) ⁺
1-215			MS m/z 401 (M+H) ⁺
1-216			MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-217			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-218			MS m/z 446 (M+H) ⁺
1-219			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-220			MS m/z 406 (M+H) ⁺
1-221			MS m/z 435 (M+H) ⁺
1-222			MS m/z 343 (M+H) ⁺
1-223			MS m/z 396 (M+H) ⁺
1-224			MS m/z 369 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 3 2】

40

【表 1 - 2 1】

表1-21

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-225			MS m/z 368 (M+H) ⁺
1-226			MS m/z 460 (M+H) ⁺
1-227			MS m/z 415 (M+H) ⁺
1-228			MS m/z 399 (M+H) ⁺
1-229			MS m/z 411 (M+H) ⁺
1-230			MS m/z 460 (M+H) ⁺
1-231			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-232			MS m/z 420 (M+H) ⁺
1-233			MS m/z 449 (M+H) ⁺
1-234			MS m/z 357 (M+H) ⁺
1-235			MS m/z 410 (M+H) ⁺
1-236			MS m/z 383 (M+H) ⁺

10

20

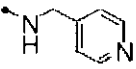
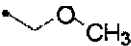
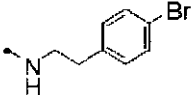
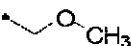
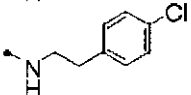
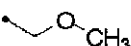
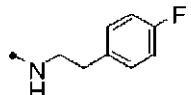
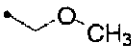
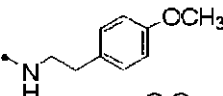
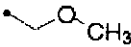
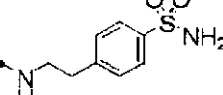
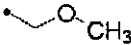
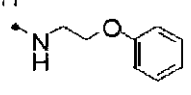
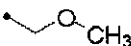
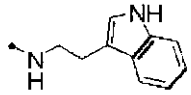
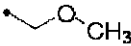
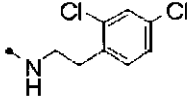
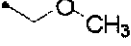
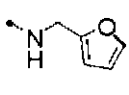
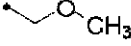
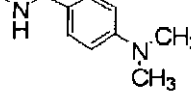

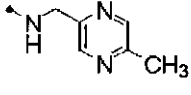
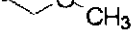
30

【 0 1 3 3】

40

【表 1 - 2 2】

表1-22

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-237			MS m/z 356 (M+H) ⁺
1-238			MS m/z 448 (M+H) ⁺
1-239			MS m/z 403 (M+H) ⁺
1-240			MS m/z 387 (M+H) ⁺
1-241			MS m/z 399 (M+H) ⁺
1-242			MS m/z 448 (M+H) ⁺
1-243			MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-244			MS m/z 408 (M+H) ⁺
1-245			MS m/z 437 (M+H) ⁺
1-246			MS m/z 345 (M+H) ⁺
1-247			MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-248			MS m/z 371 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 3 4 】

40

【表 1 - 2 3】

表1-23

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-249			MS m/z 352 (M+H) ⁺
1-250			MS m/z 444 (M+H) ⁺
1-251			MS m/z 399 (M+H) ⁺
1-252			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-253			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-254			MS m/z 444 (M+H) ⁺
1-255			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-256			MS m/z 404 (M+H) ⁺
1-257			MS m/z 433 (M+H) ⁺
1-258			MS m/z 341 (M+H) ⁺
1-259			MS m/z 394 (M+H) ⁺
1-260			MS m/z 367 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 3 5】

40

【表 1 - 2 4】

表1-24

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-261			MS m/z 380 (M+H) ⁺
1-262			MS m/z 472 (M+H) ⁺
1-263			MS m/z 427 (M+H) ⁺
1-264			MS m/z 411 (M+H) ⁺
1-265			MS m/z 423 (M+H) ⁺
1-266			MS m/z 472 (M+H) ⁺
1-267			MS m/z 409 (M+H) ⁺
1-268			MS m/z 432 (M+H) ⁺
1-269			MS m/z 461 (M+H) ⁺
1-270			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-271			MS m/z 422 (M+H) ⁺
1-272			MS m/z 395 (M+H) ⁺

10

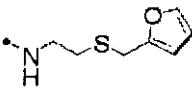
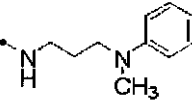
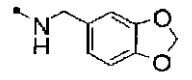
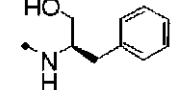
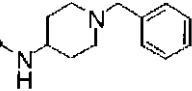
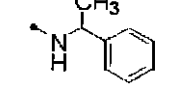
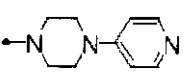
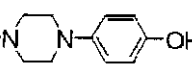
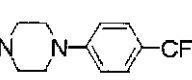
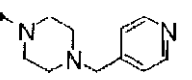
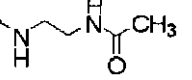
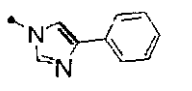
20

30

【 0 1 3 6 】

【表 1 - 2 5】

表1-25

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-273		-CH ₃	MS m/z 375 (M+H) ⁺
1-274		-CH ₃	MS m/z 382 (M+H) ⁺
1-275		-CH ₃	MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-276		-CH ₃	MS m/z 370 (M+H) ⁺
1-277		-CH ₃	MS m/z 408 (M+H) ⁺
1-278		-CH ₃	MS m/z 339 (M+H) ⁺
1-279		-CH ₃	MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-280		-CH ₃	MS m/z 396 (M+H) ⁺
1-281		-CH ₃	MS m/z 448 (M+H) ⁺
1-282		-CH ₃	MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-283		-CH ₃	MS m/z 320 (M+H) ⁺
1-284		-CH ₃	MS m/z 362 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

【表 1 - 2 6】

表1-26

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-285			MS m/z 389 (M+H) ⁺
1-286			MS m/z 396 (M+H) ⁺
1-287			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-288			MS m/z 384 (M+H) ⁺
1-289			MS m/z 422 (M+H) ⁺
1-290			MS m/z 353 (M+H) ⁺
1-291			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-292			MS m/z 410 (M+H) ⁺
1-293			MS m/z 462 (M+H) ⁺
1-294			MS m/z 409 (M+H) ⁺
1-295			MS m/z 334 (M+H) ⁺
1-296			MS m/z 376 (M+H) ⁺

10

20

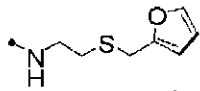
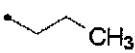
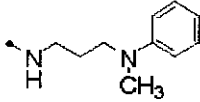
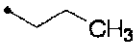
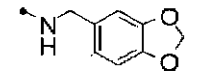
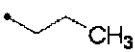
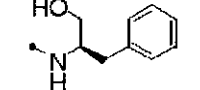
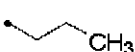
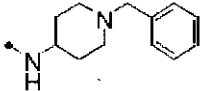
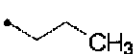
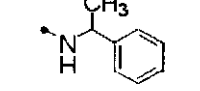
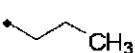
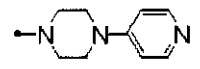
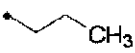
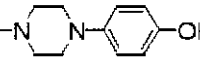
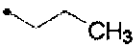
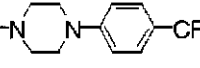
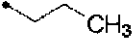
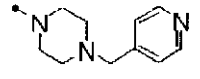
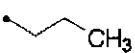
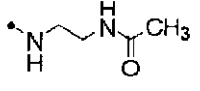
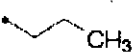
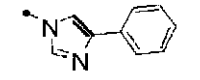
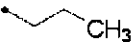
30

40

【 0 1 3 8 】

【表 1 - 27】

表1-27

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-297			MS m/z 403 (M+H) ⁺
1-298			MS m/z 410 (M+H) ⁺
1-299			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-300			MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-301			MS m/z 436 (M+H) ⁺
1-302			MS m/z 367 (M+H) ⁺
1-303			MS m/z 409 (M+H) ⁺
1-304			MS m/z 424 (M+H) ⁺
1-305			MS m/z 476 (M+H) ⁺
1-306			MS m/z 423 (M+H) ⁺
1-307			MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-308			MS m/z 390 (M+H) ⁺

10

20

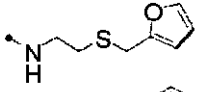
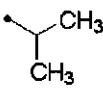
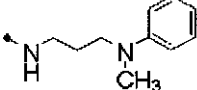
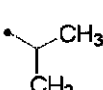
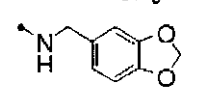
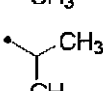
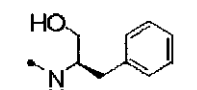
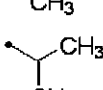
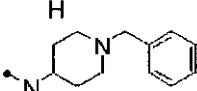
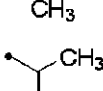
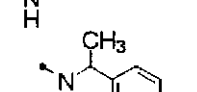
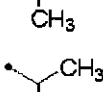
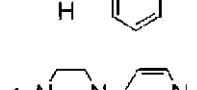
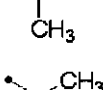
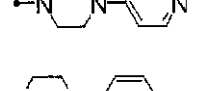
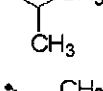
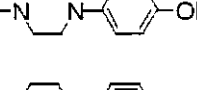
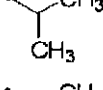
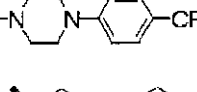
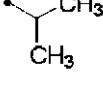
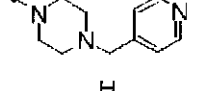
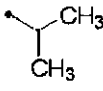
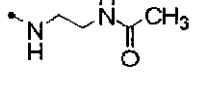
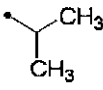
30

【 0 1 3 9 】

40

【表 1 - 2 8】

表1-28

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-309			MS m/z 403 (M+H) ⁺
1-310			MS m/z 410 (M+H) ⁺
1-311			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-312			MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-313			MS m/z 436 (M+H) ⁺
1-314			MS m/z 367 (M+H) ⁺
1-315			MS m/z 409 (M+H) ⁺
1-316			MS m/z 424 (M+H) ⁺
1-317			MS m/z 476 (M+H) ⁺
1-318			MS m/z 423 (M+H) ⁺
1-319			MS m/z 348 (M+H) ⁺
1-320			MS m/z 390 (M+H) ⁺

【 0 1 4 0 】

40

【表 1 - 2 9】

表1-29

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-321			MS m/z 417 (M+H) ⁺
1-322			MS m/z 424 (M+H) ⁺
1-323			MS m/z 411 (M+H) ⁺
1-324			MS m/z 412 (M+H) ⁺
1-325			MS m/z 450 (M+H) ⁺
1-326			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-327			MS m/z 423 (M+H) ⁺
1-328			MS m/z 438 (M+H) ⁺
1-329			MS m/z 490 (M+H) ⁺
1-330			MS m/z 437 (M+H) ⁺
1-331			MS m/z 362 (M+H) ⁺
1-332			MS m/z 404 (M+H) ⁺

10

20

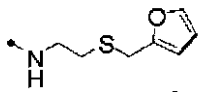
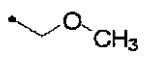
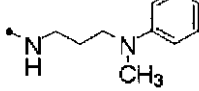
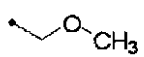
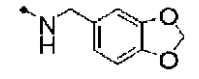
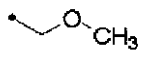
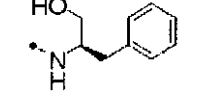
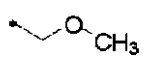
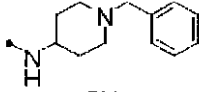
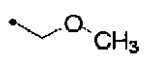
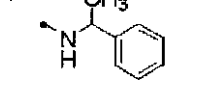
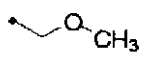
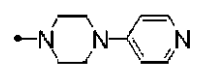
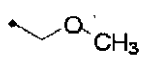
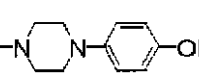
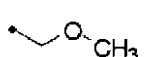
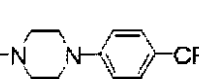
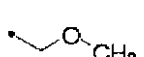
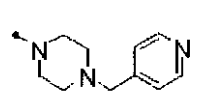
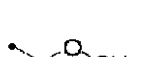
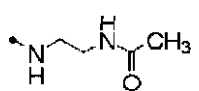
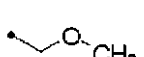
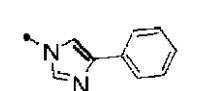
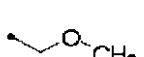
30

【 0 1 4 1 】

40

【表 1 - 3 0】

表1-30

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-333			MS m/z 405 (M+H) ⁺
1-334			MS m/z 412 (M+H) ⁺
1-335			MS m/z 399 (M+H) ⁺
1-336			MS m/z 400 (M+H) ⁺
1-337			MS m/z 438 (M+H) ⁺
1-338			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-339			MS m/z 411 (M+H) ⁺
1-340			MS m/z 426 (M+H) ⁺
1-341			MS m/z 478 (M+H) ⁺
1-342			MS m/z 425 (M+H) ⁺
1-343			MS m/z 350 (M+H) ⁺
1-344			MS m/z 392 (M+H) ⁺

10

20

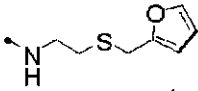

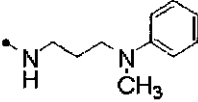

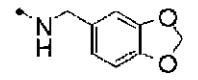

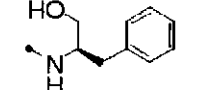

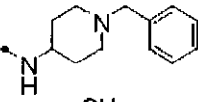

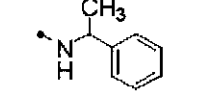

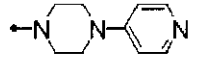

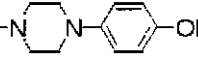

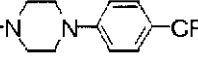

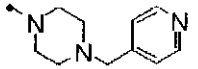

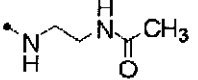

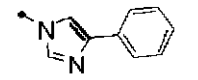

30

【 0 1 4 2】

40

【表 1 - 3 1】

表1-31

化合物番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-345			MS m/z 401 (M+H) ⁺
1-346			MS m/z 408 (M+H) ⁺
1-347			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-348			MS m/z 396 (M+H) ⁺
1-349			MS m/z 434 (M+H) ⁺
1-350			MS m/z 365 (M+H) ⁺
1-351			MS m/z 407 (M+H) ⁺
1-352			MS m/z 422 (M+H) ⁺
1-353			MS m/z 474 (M+H) ⁺
1-354			MS m/z 421 (M+H) ⁺
1-355			MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-356			MS m/z 388 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 4 3 】

40

【表 1 - 3 2】

表1-32

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-357			MS m/z 429 (M+H) ⁺
1-358			MS m/z 436 (M+H) ⁺
1-359			MS m/z 423 (M+H) ⁺
1-360			MS m/z 424 (M+H) ⁺
1-361			MS m/z 462 (M+H) ⁺
1-362			MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-363			MS m/z 435 (M+H) ⁺
1-364			MS m/z 450 (M+H) ⁺
1-365			MS m/z 502 (M+H) ⁺
1-366			MS m/z 449 (M+H) ⁺
1-367			MS m/z 374 (M+H) ⁺
1-368			MS m/z 416 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 4 4 】

【表 1 - 3 3】

表1-33

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-369			MS m/z 357 (M+H) ⁺
1-370			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-371			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-372			MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-373			MS m/z 387 (M+H) ⁺
1-374			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-375			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-376			MS m/z 413 (M+H) ⁺
1-377			MS m/z 419 (M+H) ⁺
1-378			MS m/z 425 (M+H) ⁺
1-379			MS m/z 433 (M+H) ⁺
1-380			MS m/z 438 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 1 - 3 4】

表1-34

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-381			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-382			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-383			MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-384			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-385			MS m/z 399 (M+H) ⁺
1-386			MS m/z 407 (M+H) ⁺
1-387			MS m/z 409 (M+H) ⁺
1-388			MS m/z 425 (M+H) ⁺
1-389			MS m/z 431 (M+H) ⁺
1-390			MS m/z 437 (M+H) ⁺
1-391			MS m/z 445 (M+H) ⁺
1-392			MS m/z 451 (M+H) ⁺

【 0 1 4 6 】

【表 1 - 3 5】

表1-35

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-393			MS m/z 329 (M+H) ⁺
1-394			MS m/z 341 (M+H) ⁺
1-395			MS m/z 353 (M+H) ⁺
1-396			MS m/z 357 (M+H) ⁺
1-397			MS m/z 359 (M+H) ⁺
1-398			MS m/z 367 (M+H) ⁺
1-399			MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-400			MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-401			MS m/z 391 (M+H) ⁺
1-402			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-403			MS m/z 405 (M+H) ⁺
1-404			MS m/z 411 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 4 7 】

【表 1 - 3 6】

表1-36

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-405			MS m/z 383 (M+H) ⁺
1-406			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-407			MS m/z 407 (M+H) ⁺
1-408			MS m/z 411 (M+H) ⁺
1-409			MS m/z 413 (M+H) ⁺
1-410			MS m/z 421 (M+H) ⁺
1-411			MS m/z 423 (M+H) ⁺
1-412			MS m/z 439 (M+H) ⁺
1-413			MS m/z 445 (M+H) ⁺
1-414			MS m/z 451 (M+H) ⁺
1-415			MS m/z 459 (M+H) ⁺
1-416			MS m/z 465 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 4 8 】

【表 1 - 3 7】

表1-37

化合物 番号	—R^2	—R^3	機器データ
1-417		—CH_3	MS m/z 277 (M+H) ⁺
1-418		—CH_3	MS m/z 289 (M+H) ⁺
1-419		—CH_3	MS m/z 301 (M+H) ⁺
1-420		—CH_3	MS m/z 305 (M+H) ⁺
1-421		—CH_3	MS m/z 307 (M+H) ⁺
1-422		—CH_3	MS m/z 317 (M+H) ⁺
1-423		—CH_3	MS m/z 333 (M+H) ⁺
1-424		—CH_3	MS m/z 339 (M+H) ⁺
1-425		—CH_3	MS m/z 353 (M+H) ⁺
1-426		—CH_3	MS m/z 359 (M+H) ⁺

10

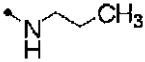
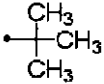

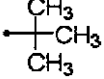

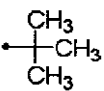
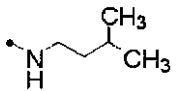
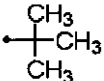
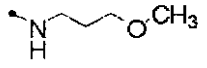
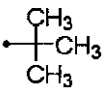
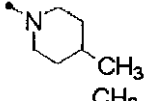
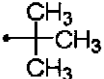
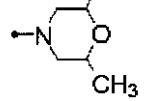
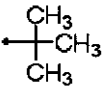
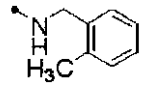
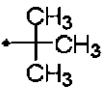
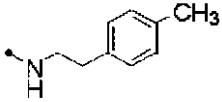
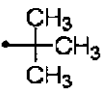
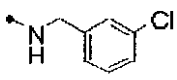
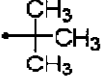
20

30

【 0 1 4 9 】

【表 1 - 3 8】

表1-38

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-427			MS m/z 319 (M+H) ⁺
1-428			MS m/z 331 (M+H) ⁺
1-429			MS m/z 343 (M+H) ⁺
1-430			MS m/z 347 (M+H) ⁺
1-431			MS m/z 349 (M+H) ⁺
1-432			MS m/z 359 (M+H) ⁺
1-433			MS m/z 375 (M+H) ⁺
1-434			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-435			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-436			MS m/z 401 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 5 0 】

【表 1 - 3 9】

表1-39

化合物番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-437			MS m/z 365 (M+H) ⁺
1-438			MS m/z 377 (M+H) ⁺
1-439			MS m/z 389 (M+H) ⁺
1-440			MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-441			MS m/z 395 (M+H) ⁺
1-442			MS m/z 403 (M+H) ⁺
1-443			MS m/z 405 (M+H) ⁺
1-444			MS m/z 421 (M+H) ⁺
1-445			MS m/z 427 (M+H) ⁺
1-446			MS m/z 433 (M+H) ⁺
1-447			MS m/z 441 (M+H) ⁺
1-448			MS m/z 447 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

【表 1 - 4 0】

表1-40

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-449			MS m/z 449 (M+H) ⁺
1-450			MS m/z 455 (M+H) ⁺
1-451			MS m/z 473 (M+H) ⁺
1-452			MS m/z 465 (M+H) ⁺
1-453			MS m/z 473 (M+H) ⁺
1-454			MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-455			MS m/z 437 (M+H) ⁺
1-456			MS m/z 478 (M+H) ⁺
1-457			MS m/z 400 (M+H) ⁺
1-458			MS m/z 426 (M+H) ⁺
1-459			MS m/z 440 (M+H) ⁺
1-460			MS m/z 461 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 5 2】

40

【表 1 - 4 1】

表1-41

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-461			MS m/z 461 (M+H) ⁺
1-462			MS m/z 467 (M+H) ⁺
1-463			MS m/z 485 (M+H) ⁺
1-464			MS m/z 477 (M+H) ⁺
1-465			MS m/z 485 (M+H) ⁺
1-466			MS m/z 397 (M+H) ⁺
1-467			MS m/z 449 (M+H) ⁺
1-468			MS m/z 490 (M+H) ⁺
1-469			MS m/z 412 (M+H) ⁺
1-470			MS m/z 438 (M+H) ⁺
1-471			MS m/z 452 (M+H) ⁺
1-472			MS m/z 473 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 5 3 】

【表 1 - 4 2】

表1-42

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-473			MS m/z 421 (M+H) ⁺
1-474			MS m/z 427 (M+H) ⁺
1-475			MS m/z 445 (M+H) ⁺
1-476			MS m/z 437 (M+H) ⁺
1-477			MS m/z 445 (M+H) ⁺
1-478			MS m/z 357 (M+H) ⁺
1-479			MS m/z 409 (M+H) ⁺
1-480			MS m/z 450 (M+H) ⁺
1-481			MS m/z 372 (M+H) ⁺
1-482			MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-483			MS m/z 412 (M+H) ⁺
1-484			MS m/z 433 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 1 - 4 3】

表1-43

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
1-485			MS m/z 475 (M+H) ⁺
1-486			MS m/z 481 (M+H) ⁺
1-487			MS m/z 499 (M+H) ⁺
1-488			MS m/z 491 (M+H) ⁺
1-489			MS m/z 499 (M+H) ⁺
1-490			MS m/z 411 (M+H) ⁺
1-491			MS m/z 463 (M+H) ⁺
1-492			MS m/z 504 (M+H) ⁺
1-493			MS m/z 426 (M+H) ⁺
1-494			MS m/z 452 (M+H) ⁺
1-495			MS m/z 466 (M+H) ⁺
1-496			MS m/z 487 (M+H) ⁺

10

20

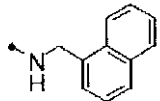
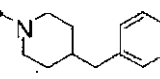
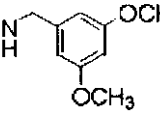
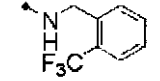
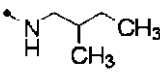
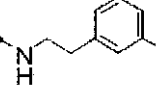
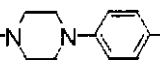
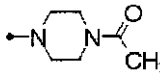
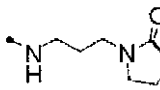
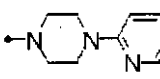
30

40

【 0 1 5 5 】

【表 1 - 4 4】

表1-44

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-497		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 375 (M+H) ⁺
1-498		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-499		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 385 (M+H) ⁺
1-500		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-501		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 305 (M+H) ⁺
1-502		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 357 (M+H) ⁺
1-503		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-504		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 346 (M+H) ⁺
1-505		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 360 (M+H) ⁺
1-506		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 381 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 5 6 】

【表 1 - 4 5】

表1-45

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ	
1-507			MS m/z 417 (M+H) ⁺	
1-508			MS m/z 435 (M+H) ⁺	10
1-509			MS m/z 427 (M+H) ⁺	
1-510			MS m/z 435 (M+H) ⁺	
1-511			MS m/z 347 (M+H) ⁺	
1-512			MS m/z 399 (M+H) ⁺	20
1-513			MS m/z 440 (M+H) ⁺	
1-514			MS m/z 388 (M+H) ⁺	
1-515			MS m/z 402 (M+H) ⁺	
1-516			MS m/z 423 (M+H) ⁺	30

【 0 1 5 7 】

【表 1 - 4 6】

表1-46

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
1-517			MS m/z 457 (M+H) ⁺
1-518			MS m/z 463 (M+H) ⁺
1-519			MS m/z 481 (M+H) ⁺
1-520			MS m/z 473 (M+H) ⁺
1-521			MS m/z 481 (M+H) ⁺
1-522			MS m/z 393 (M+H) ⁺
1-523			MS m/z 445 (M+H) ⁺
1-524			MS m/z 486 (M+H) ⁺
1-525			MS m/z 408 (M+H) ⁺
1-526			MS m/z 434 (M+H) ⁺
1-527			MS m/z 448 (M+H) ⁺
1-528			MS m/z 469 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 5 8 】

【表 1 - 4 7】

表1-47

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
1-529		$-CH_3$	MS m/z 373 (M+H) ⁺
1-530		$-CH_3$	MS m/z 339 (M+H) ⁺
1-531		$-CH_3$	MS m/z 369 (M+H) ⁺
1-532			MS m/z 381 (M+H) ⁺
1-533			MS m/z 494 (M+H) ⁺
1-534			MS m/z 337 (M+H) ⁺
1-535			MS m/z 427 (M+H) ⁺
1-536			MS m/z 355 (M+H) ⁺
1-537			MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-538			MS m/z 398 (M+H) ⁺
1-539			MS m/z 382 (M+H) ⁺

10

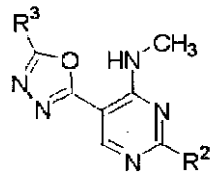
20

30

【 0 1 5 9 】

【表 2 - 1】

表2-1



化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
2-1		-CH ₃	MS m/z 278 (M+H) ⁺
2-2		-CH ₃	MS m/z 292 (M+H) ⁺
2-3		-CH ₃	MS m/z 317 (M+H) ⁺
2-4		-CH ₃	MS m/z 318 (M+H) ⁺
2-5		-CH ₃	MS m/z 318 (M+H) ⁺
2-6		-CH ₃	MS m/z 334 (M+H) ⁺
2-7		-CH ₃	MS m/z 312 (M+H) ⁺
2-8		-CH ₃	MS m/z 312 (M+H) ⁺
2-9		-CH ₃	MS m/z 312 (M+H) ⁺
2-10		-CH ₃	MS m/z 311 (M+H) ⁺

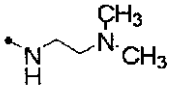

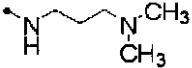

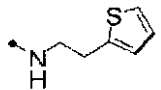


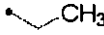
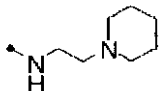

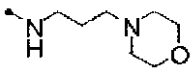

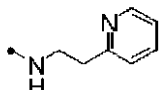
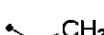
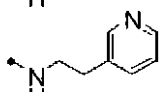
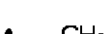
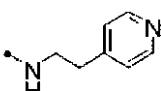

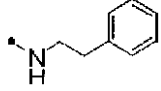

10

20

30

【表 2 - 2】

表2-2

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
2-11			MS m/z 292 (M+H) ⁺
2-12			MS m/z 306 (M+H) ⁺
2-13			MS m/z 331 (M+H) ⁺
2-14			MS m/z 332 (M+H) ⁺
2-15			MS m/z 332 (M+H) ⁺
2-16			MS m/z 348 (M+H) ⁺
2-17			MS m/z 326 (M+H) ⁺
2-18			MS m/z 326 (M+H) ⁺
2-19			MS m/z 326 (M+H) ⁺
2-20			MS m/z 325 (M+H) ⁺

10

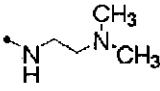
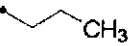
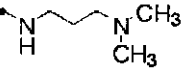
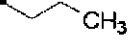
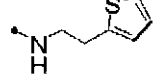
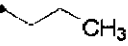

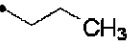
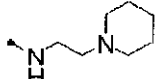
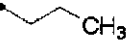

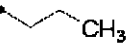
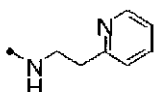
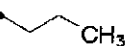
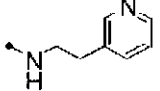
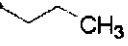
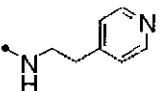
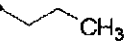
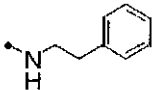
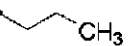
20

30

【 0 1 6 1 】

【表 2 - 3】

表2-3

化合物 番号	-R^2	-R^3	機器データ
2-21			MS m/z 306 (M+H) ⁺
2-22			MS m/z 320 (M+H) ⁺
2-23			MS m/z 345 (M+H) ⁺
2-24			MS m/z 346 (M+H) ⁺
2-25			MS m/z 346 (M+H) ⁺
2-26			MS m/z 362 (M+H) ⁺
2-27			MS m/z 340 (M+H) ⁺
2-28			MS m/z 340 (M+H) ⁺
2-29			MS m/z 340 (M+H) ⁺
2-30			MS m/z 339 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 6 2 】

【表 2 - 4】

表2-4

化合物 番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
2-31			MS m/z 306 (M+H) ⁺
2-32			MS m/z 320 (M+H) ⁺
2-33			MS m/z 345 (M+H) ⁺
2-34			MS m/z 346 (M+H) ⁺
2-35			MS m/z 346 (M+H) ⁺
2-36			MS m/z 362 (M+H) ⁺
2-37			MS m/z 340 (M+H) ⁺
2-38			MS m/z 340 (M+H) ⁺
2-39			MS m/z 340 (M+H) ⁺
2-40			MS m/z 339 (M+H) ⁺

10

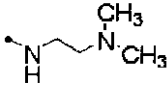
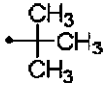
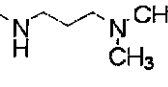
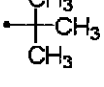
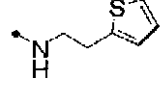
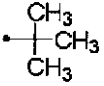
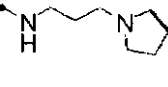
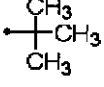
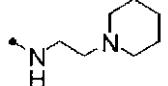
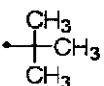
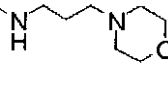
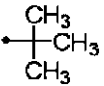
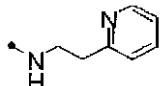
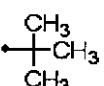
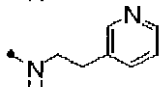
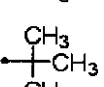
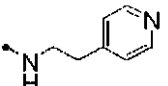
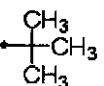
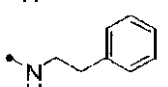
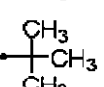
20

30

【 0 1 6 3 】

【表 2 - 5】

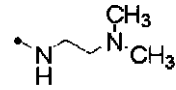
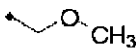
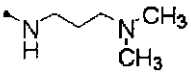
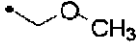
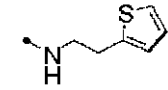
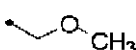
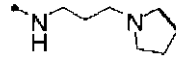
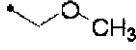
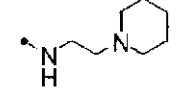
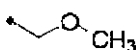

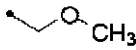
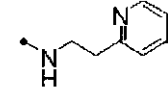
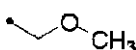
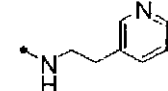
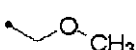
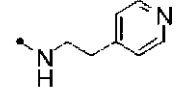
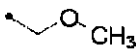
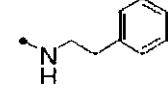
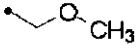
表2-5

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ	
2-41			MS m/z 320 (M+H) ⁺	
2-42			MS m/z 334 (M+H) ⁺	10
2-43			MS m/z 359 (M+H) ⁺	
2-44			MS m/z 360 (M+H) ⁺	
2-45			MS m/z 360 (M+H) ⁺	
2-46			MS m/z 376 (M+H) ⁺	20
2-47			MS m/z 354 (M+H) ⁺	
2-48			MS m/z 354 (M+H) ⁺	
2-49			MS m/z 354 (M+H) ⁺	
2-50			MS m/z 353 (M+H) ⁺	30

【 0 1 6 4 】

【表 2 - 6】

表2-6

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
2-51			MS m/z 308 (M+H) ⁺
2-52			MS m/z 322 (M+H) ⁺
2-53			MS m/z 347 (M+H) ⁺
2-54			MS m/z 348 (M+H) ⁺
2-55			MS m/z 348 (M+H) ⁺
2-56			MS m/z 364 (M+H) ⁺
2-57			MS m/z 342 (M+H) ⁺
2-58			MS m/z 342 (M+H) ⁺
2-59			MS m/z 342 (M+H) ⁺
2-60			MS m/z 341 (M+H) ⁺

10

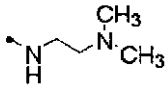

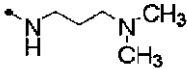

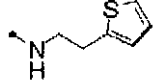

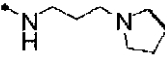

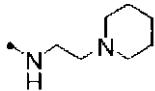



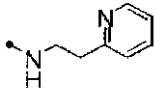

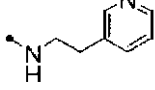

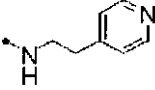

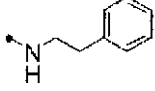

20

30

【 0 1 6 5 】

【表 2 - 7】

表2-7

化合物 番号	-R ²	-R ³	機器データ
2-61			MS m/z 304 (M+H) ⁺
2-62			MS m/z 318 (M+H) ⁺
2-63			MS m/z 343 (M+H) ⁺
2-64			MS m/z 344 (M+H) ⁺
2-65			MS m/z 344 (M+H) ⁺
2-66			MS m/z 360 (M+H) ⁺
2-67			MS m/z 338 (M+H) ⁺
2-68			MS m/z 338 (M+H) ⁺
2-69			MS m/z 338 (M+H) ⁺
2-70			MS m/z 337 (M+H) ⁺

10

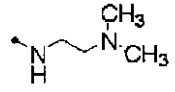
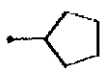
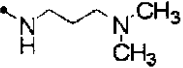
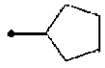
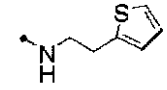
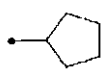
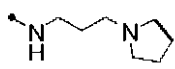
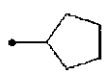
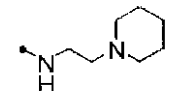
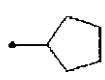
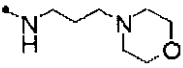
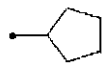
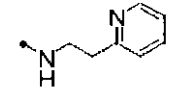
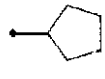
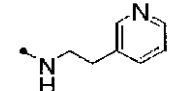
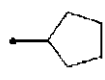
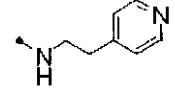
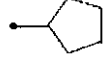
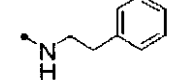
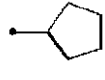
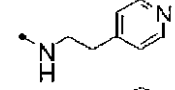
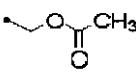
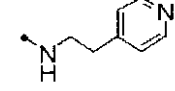
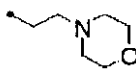
20

30

【 0 1 6 6 】

【表 2 - 8】

表2-8

化合物 番号	$-R^2$	$-R^3$	機器データ
2-71			MS m/z 332 (M+H) ⁺
2-72			MS m/z 346 (M+H) ⁺
2-73			MS m/z 371 (M+H) ⁺
2-74			MS m/z 372 (M+H) ⁺
2-75			MS m/z 372 (M+H) ⁺
2-76			MS m/z 388 (M+H) ⁺
2-77			MS m/z 366 (M+H) ⁺
2-78			MS m/z 366 (M+H) ⁺
2-79			MS m/z 366 (M+H) ⁺
2-80			MS m/z 365 (M+H) ⁺
2-81			MS m/z 370 (M+H) ⁺
2-82			MS m/z 411 (M+H) ⁺

10

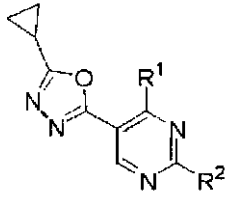
20

30

【 0 1 6 7 】

【表 3 - 1】

表3-1



化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ
3-1			MS m/z 421 (M+H) ⁺
3-2			MS m/z 399 (M+H) ⁺
3-3			MS m/z 426 (M+H) ⁺
3-4			MS m/z 431 (M+H) ⁺
3-5			MS m/z 475 (M+H) ⁺
3-6			MS m/z 466 (M+H) ⁺
3-7			MS m/z 369 (M+H) ⁺
3-8			MS m/z 397 (M+H) ⁺
3-9			MS m/z 395 (M+H) ⁺
3-10			MS m/z 411 (M+H) ⁺
3-11			MS m/z 452 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 6 8 】

40

【表 3 - 2】

表3-2

化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ
3-12			MS m/z 421 (M+H) ⁺
3-13			MS m/z 399 (M+H) ⁺
3-14			MS m/z 383 (M+H) ⁺
3-15			MS m/z 426 (M+H) ⁺
3-16			MS m/z 431 (M+H) ⁺
3-17			MS m/z 475 (M+H) ⁺
3-18			MS m/z 466 (M+H) ⁺
3-19			MS m/z 369 (M+H) ⁺
3-20			MS m/z 397 (M+H) ⁺
3-21			MS m/z 395 (M+H) ⁺
3-22			MS m/z 411 (M+H) ⁺
3-23			MS m/z 452 (M+H) ⁺

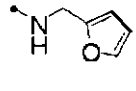
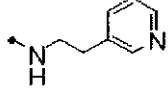
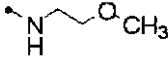
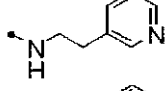
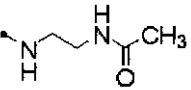
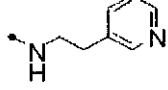
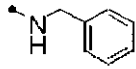
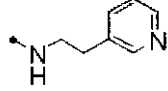
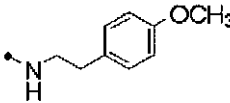
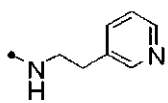
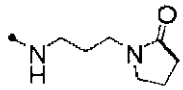
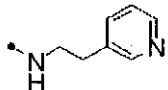
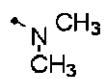
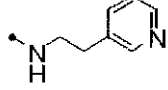
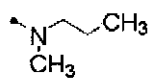
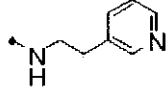

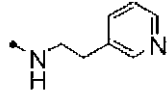
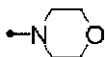
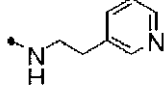
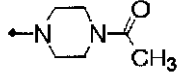
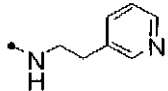
10

20

30

【表 3 - 3】

表3-3

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-24			MS m/z 404 (M+H) ⁺
3-25			MS m/z 382 (M+H) ⁺
3-26			MS m/z 409 (M+H) ⁺
3-27			MS m/z 414 (M+H) ⁺
3-28			MS m/z 458 (M+H) ⁺
3-29			MS m/z 449 (M+H) ⁺
3-30			MS m/z 352 (M+H) ⁺
3-31			MS m/z 380 (M+H) ⁺
3-32			MS m/z 378 (M+H) ⁺
3-33			MS m/z 394 (M+H) ⁺
3-34			MS m/z 435 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 0 】

【表 3 - 4】

表3-4

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-35			MS m/z 404 (M+H) ⁺
3-36			MS m/z 382 (M+H) ⁺
3-37			MS m/z 409 (M+H) ⁺
3-38			MS m/z 414 (M+H) ⁺
3-39			MS m/z 458 (M+H) ⁺
3-40			MS m/z 449 (M+H) ⁺
3-41			MS m/z 352 (M+H) ⁺
3-42			MS m/z 380 (M+H) ⁺
3-43			MS m/z 378 (M+H) ⁺
3-44			MS m/z 394 (M+H) ⁺
3-45			MS m/z 435 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 1 】

【表 3 - 5】

表3-5

化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ
3-46			MS m/z 419 (M+H) ⁺
3-47			MS m/z 397 (M+H) ⁺
3-48			MS m/z 381 (M+H) ⁺
3-49			MS m/z 424 (M+H) ⁺
3-50			MS m/z 429 (M+H) ⁺
3-51			MS m/z 473 (M+H) ⁺
3-52			MS m/z 464 (M+H) ⁺
3-53			MS m/z 367 (M+H) ⁺
3-54			MS m/z 395 (M+H) ⁺
3-55			MS m/z 393 (M+H) ⁺
3-56			MS m/z 409 (M+H) ⁺
3-57			MS m/z 450 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 2 】

40

【表 3 - 6】

表3-6

化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ
3-58			MS m/z 433 (M+H) ⁺
3-59			MS m/z 411 (M+H) ⁺
3-60			MS m/z 438 (M+H) ⁺
3-61			MS m/z 443 (M+H) ⁺
3-62			MS m/z 487 (M+H) ⁺
3-63			MS m/z 478 (M+H) ⁺
3-64			MS m/z 381 (M+H) ⁺
3-65			MS m/z 409 (M+H) ⁺
3-66			MS m/z 407 (M+H) ⁺
3-67			MS m/z 423 (M+H) ⁺
3-68			MS m/z 464 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 3 】

【表 3 - 7】

表3-7

化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ
3-69			MS m/z 433 (M+H) ⁺
3-70			MS m/z 411 (M+H) ⁺
3-71			MS m/z 438 (M+H) ⁺
3-72			MS m/z 443 (M+H) ⁺
3-73			MS m/z 487 (M+H) ⁺
3-74			MS m/z 478 (M+H) ⁺
3-75			MS m/z 381 (M+H) ⁺
3-76			MS m/z 409 (M+H) ⁺
3-77			MS m/z 407 (M+H) ⁺
3-78			MS m/z 423 (M+H) ⁺
3-79			MS m/z 464 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 4 】

【表 3 - 8】

表3-8

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-80			MS m/z 460 (M+H) ⁺
3-81			MS m/z 438 (M+H) ⁺
3-82			MS m/z 465 (M+H) ⁺
3-83			MS m/z 470 (M+H) ⁺
3-84			MS m/z 514 (M+H) ⁺
3-85			MS m/z 505 (M+H) ⁺
3-86			MS m/z 408 (M+H) ⁺
3-87			MS m/z 436 (M+H) ⁺
3-88			MS m/z 434 (M+H) ⁺
3-89			MS m/z 450 (M+H) ⁺
3-90			MS m/z 491 (M+H) ⁺

10

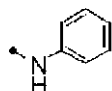
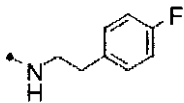
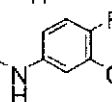
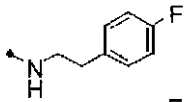
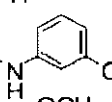
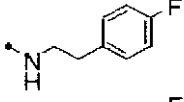
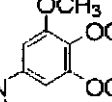
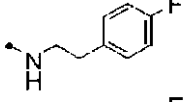
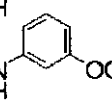
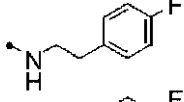
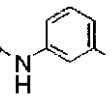
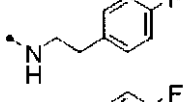
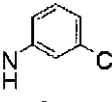
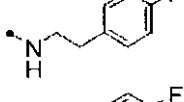
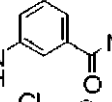
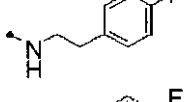
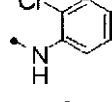
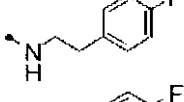
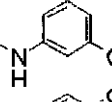
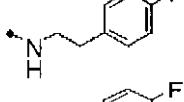
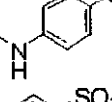
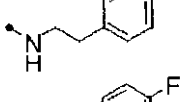
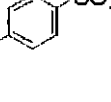
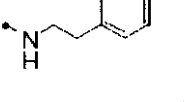
20

30

【 0 1 7 5 】

【表 3 - 9】

表3-9

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-91			MS m/z 417 (M+H) ⁺
3-92			MS m/z 469 (M+H) ⁺
3-93			MS m/z 442 (M+H) ⁺
3-94			MS m/z 507 (M+H) ⁺
3-95			MS m/z 447 (M+H) ⁺
3-96			MS m/z 435 (M+H) ⁺
3-97			MS m/z 485 (M+H) ⁺
3-98			MS m/z 460 (M+H) ⁺
3-99			MS m/z 451 (M+H) ⁺
3-100			MS m/z 451 (M+H) ⁺
3-101			MS m/z 451 (M+H) ⁺
3-102			MS m/z 496 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 6 】

【表 3 - 1 0】

表3-10

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ	
3-103			MS m/z 417 (M+H) ⁺	
3-104			MS m/z 469 (M+H) ⁺	10
3-105			MS m/z 442 (M+H) ⁺	
3-106			MS m/z 507 (M+H) ⁺	
3-107			MS m/z 447 (M+H) ⁺	
3-108			MS m/z 435 (M+H) ⁺	20
3-109			MS m/z 485 (M+H) ⁺	
3-110			MS m/z 460 (M+H) ⁺	
3-111			MS m/z 451 (M+H) ⁺	
3-112			MS m/z 451 (M+H) ⁺	30
3-113			MS m/z 451 (M+H) ⁺	
3-114			MS m/z 496 (M+H) ⁺	

【 0 1 7 7 】

【表 3 - 1 1】

表3-11

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-115			MS m/z 400 (M+H) ⁺
3-116			MS m/z 452 (M+H) ⁺
3-117			MS m/z 425 (M+H) ⁺
3-118			MS m/z 490 (M+H) ⁺
3-119			MS m/z 430 (M+H) ⁺
3-120			MS m/z 418 (M+H) ⁺
3-121			MS m/z 468 (M+H) ⁺
3-122			MS m/z 443 (M+H) ⁺
3-123			MS m/z 434 (M+H) ⁺
3-124			MS m/z 434 (M+H) ⁺
3-125			MS m/z 434 (M+H) ⁺
3-126			MS m/z 479 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 7 8 】

40

【表 3 - 1 2】

表3-12

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ	
3-127			MS m/z 400 (M+H) ⁺	
3-128			MS m/z 452 (M+H) ⁺	10
3-129			MS m/z 425 (M+H) ⁺	
3-130			MS m/z 490 (M+H) ⁺	
3-131			MS m/z 430 (M+H) ⁺	
3-132			MS m/z 418 (M+H) ⁺	20
3-133			MS m/z 468 (M+H) ⁺	
3-134			MS m/z 443 (M+H) ⁺	
3-135			MS m/z 434 (M+H) ⁺	
3-136			MS m/z 434 (M+H) ⁺	30
3-137			MS m/z 434 (M+H) ⁺	
3-138			MS m/z 479 (M+H) ⁺	

【 0 1 7 9 】

40

【表 3 - 1 3】

表3-13

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-139			MS m/z 415 (M+H) ⁺
3-140			MS m/z 467 (M+H) ⁺
3-141			MS m/z 440 (M+H) ⁺
3-142			MS m/z 505 (M+H) ⁺
3-143			MS m/z 445 (M+H) ⁺
3-144			MS m/z 433 (M+H) ⁺
3-145			MS m/z 483 (M+H) ⁺
3-146			MS m/z 458 (M+H) ⁺
3-147			MS m/z 449 (M+H) ⁺
3-148			MS m/z 449 (M+H) ⁺
3-149			MS m/z 449 (M+H) ⁺
3-150			MS m/z 494 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 8 0 】

40

【表 3 - 1 4】

表3-14

化合物 番号	R ¹	R ²	機器データ
3-151			MS m/z 429 (M+H) ⁺
3-152			MS m/z 481 (M+H) ⁺
3-153			MS m/z 454 (M+H) ⁺
3-154			MS m/z 519 (M+H) ⁺
3-155			MS m/z 459 (M+H) ⁺
3-156			MS m/z 447 (M+H) ⁺
3-157			MS m/z 497 (M+H) ⁺
3-158			MS m/z 472 (M+H) ⁺
3-159			MS m/z 463 (M+H) ⁺
3-160			MS m/z 463 (M+H) ⁺
3-161			MS m/z 463 (M+H) ⁺
3-162			MS m/z 508 (M+H) ⁺

【 0 1 8 1 】

40

【表 3 - 1 5】

表3-15

化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ
3-163			MS m/z 429 (M+H) ⁺
3-164			MS m/z 481 (M+H) ⁺
3-165			MS m/z 454 (M+H) ⁺
3-166			MS m/z 519 (M+H) ⁺
3-167			MS m/z 459 (M+H) ⁺
3-168			MS m/z 447 (M+H) ⁺
3-169			MS m/z 497 (M+H) ⁺
3-170			MS m/z 472 (M+H) ⁺
3-171			MS m/z 463 (M+H) ⁺
3-172			MS m/z 463 (M+H) ⁺
3-173			MS m/z 463 (M+H) ⁺
3-174			MS m/z 508 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 8 2 】

40

【表 3 - 1 6】

表3-16

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-175			MS m/z 456 (M+H) ⁺
3-176			MS m/z 508 (M+H) ⁺
3-177			MS m/z 481 (M+H) ⁺
3-178			MS m/z 546 (M+H) ⁺
3-179			MS m/z 486 (M+H) ⁺
3-180			MS m/z 474 (M+H) ⁺
3-181			MS m/z 524 (M+H) ⁺
3-182			MS m/z 499 (M+H) ⁺
3-183			MS m/z 490 (M+H) ⁺
3-184			MS m/z 490 (M+H) ⁺
3-185			MS m/z 490 (M+H) ⁺
3-186			MS m/z 535 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 8 3 】

40

【表 3 - 1 7】

表3-17

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	機器データ
3-187			MS m/z 353 (M+H) ⁺
3-188			MS m/z 368 (M+H) ⁺
3-189			MS m/z 430 (M+H) ⁺
3-190			MS m/z 444 (M+H) ⁺
3-191			MS m/z 400 (M+H) ⁺
3-192			MS m/z 415 (M+H) ⁺
3-193			MS m/z 353 (M+H) ⁺
3-194			MS m/z 490 (M+H) ⁺
3-195			MS m/z 438 (M+H) ⁺
3-196			MS m/z 414 (M+H) ⁺
3-197			MS m/z 414 (M+H) ⁺
3-198			MS m/z 414 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 8 4 】

【表 3 - 1 8】


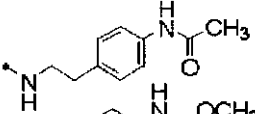
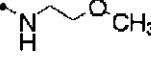
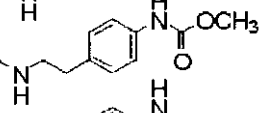

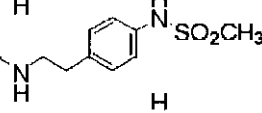

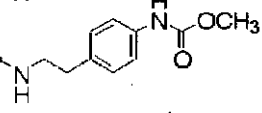
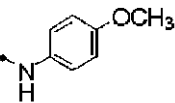
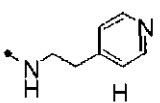
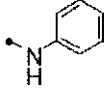
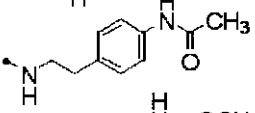
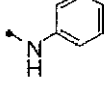
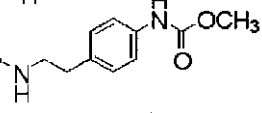
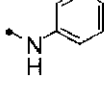
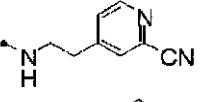
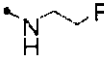
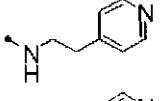
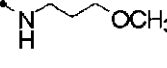
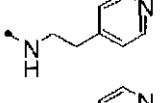
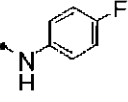
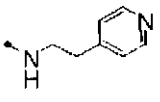
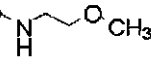
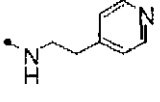
表3-18

化合物 番号	←R ¹	←R ²	機器データ	
3-199			MS m/z 416 (M+H) ⁺	
3-200			MS m/z 416 (M+H) ⁺	10
3-201			MS m/z 505 (M+H) ⁺	
3-202			MS m/z 354 (M+H) ⁺	
3-203			MS m/z 416 (M+H) ⁺	
3-204			MS m/z 363 (M+H) ⁺	20
3-205			MS m/z 354 (M+H) ⁺	
3-206			MS m/z 416 (M+H) ⁺	
3-207			MS m/z 438 (M+H) ⁺	
3-208			MS m/z 474 (M+H) ⁺	30
3-209			MS m/z 398 (M+H) ⁺	
3-210			MS m/z 398 (M+H) ⁺	

【 0 1 8 5 】

【表 3 - 1 9】

表3-19

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	機器データ
3-211			MS m/z 394 (M+H) ⁺
3-212			MS m/z 454 (M+H) ⁺
3-213			MS m/z 430 (M+H) ⁺
3-214			MS m/z 410 (M+H) ⁺
3-215			MS m/z 430 (M+H) ⁺
3-216			MS m/z 456 (M+H) ⁺
3-217			MS m/z 472 (M+H) ⁺
3-218			MS m/z 425 (M+H) ⁺
3-219			MS m/z 370 (M+H) ⁺
3-220			MS m/z 396 (M+H) ⁺
3-221			MS m/z 418 (M+H) ⁺
3-222			MS m/z 382 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 8 6 】

【表 3 - 2 0】

表3-20

化合物 番号	-R ¹	-R ²	機器データ
3-223			MS m/z 414 (M+H) ⁺
3-224			MS m/z 464 (M+H) ⁺
3-225			MS m/z 444 (M+H) ⁺
3-226			MS m/z 450 (M+H) ⁺
3-227			MS m/z 352 (M+H) ⁺
3-228			MS m/z 396 (M+H) ⁺
3-229			MS m/z 444 (M+H) ⁺
3-230			MS m/z 430 (M+H) ⁺
3-231			MS m/z 382 (M+H) ⁺
3-232			MS m/z 380 (M+H) ⁺
3-233			MS m/z 430 (M+H) ⁺
3-234			MS m/z 414 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 1 8 7 】

【表 3 - 2 1】

表3-21

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	機器データ
3-235			MS m/z 352 (M+H) ⁺
3-236			MS m/z 396 (M+H) ⁺
3-237			MS m/z 429 (M+H) ⁺
3-238			MS m/z 383 (M+H) ⁺
3-239			MS m/z 401 (M+H) ⁺
3-240			MS m/z 443 (M+H) ⁺
3-241			MS m/z 384 (M+H) ⁺
3-242			MS m/z 416 (M+H) ⁺

10

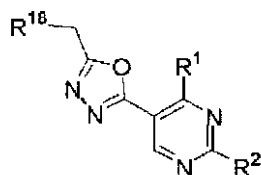
20

【 0 1 8 8 】

30

【表 4 - 1】

表4-1



化合物 番号	-R ¹	-R ²	-R ¹⁸	機器データ
4-1			-OH	MS m/z 356 (M+H) ⁺
4-2				MS m/z 425 (M+H) ⁺
4-3				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-4			-OH	MS m/z 328 (M+H) ⁺
4-5				MS m/z 355 (M+H) ⁺
4-6				MS m/z 440 (M+H) ⁺
4-7				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-8				MS m/z 410 (M+H) ⁺
4-9			-OH	MS m/z 372 (M+H) ⁺
4-10				MS m/z 399 (M+H) ⁺
4-11				MS m/z 484 (M+H) ⁺
4-12				MS m/z 482 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 4 - 2】

表4-2

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^{18}$	機器データ
4-13				MS m/z 454 (M+H) ⁺
4-14				MS m/z 468 (M+H) ⁺
4-15				MS m/z 440 (M+H) ⁺
4-16				MS m/z 441 (M+H) ⁺
4-17				MS m/z 482 (M+H) ⁺
4-18				MS m/z 508 (M+H) ⁺
4-19				MS m/z 498 (M+H) ⁺
4-20				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-21				MS m/z 480 (M+H) ⁺
4-22				MS m/z 424 (M+H) ⁺
4-23				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-24				MS m/z 466 (M+H) ⁺

10

20


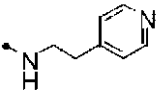
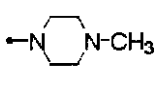

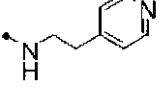
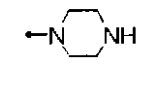

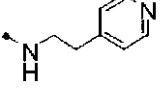
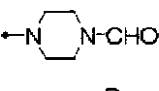

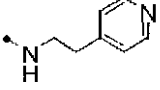
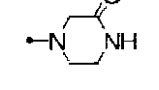

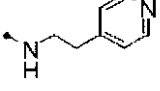
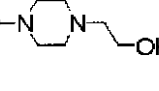

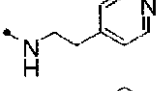
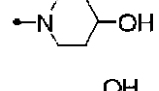

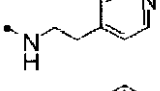
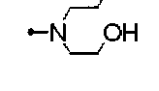

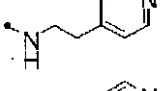
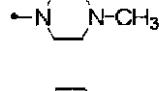

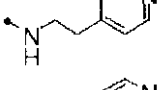
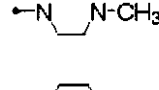

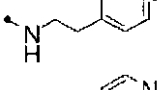
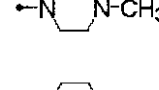

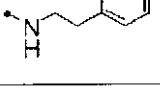
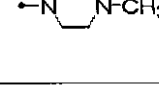
30

【 0 1 9 0 】

40

【表 4 - 3】

表4-3

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^{18}$	機器データ
4-25				MS m/z 436 (M+H) ⁺
4-26				MS m/z 424 (M+H) ⁺
4-27				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-28				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-29				MS m/z 468 (M+H) ⁺
4-30				MS m/z 439 (M+H) ⁺
4-31				MS m/z 443 (M+H) ⁺
4-32				MS m/z 424 (M+H) ⁺
4-33				MS m/z 450 (M+H) ⁺
4-34				MS m/z 454 (M+H) ⁺
4-35				MS m/z 456 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 9 1 】

【表 4 - 4】

表4-4

化合物 番号	$-R^1$	$-R^2$	$-R^{18}$	機器データ
4-36				MS m/z 456 (M+H) ⁺
4-37				MS m/z 450 (M+H) ⁺
4-38				MS m/z 472 (M+H) ⁺
4-39				MS m/z 504 (M+H) ⁺
4-40				MS m/z 518 (M+H) ⁺
4-41				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-42				MS m/z 434 (M+H) ⁺
4-43				MS m/z 466 (M+H) ⁺
4-44				MS m/z 426 (M+H) ⁺
4-45				MS m/z 468 (M+H) ⁺
4-46				MS m/z 439 (M+H) ⁺
4-47				MS m/z 399 (M+H) ⁺

10

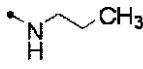
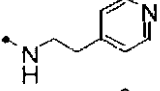
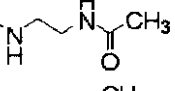
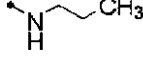
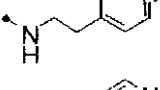
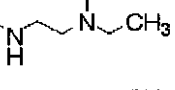
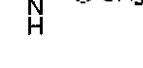
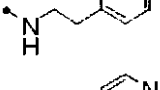
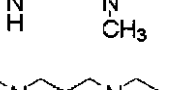
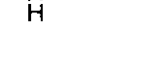
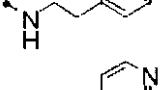
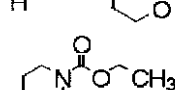

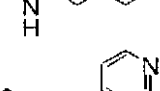
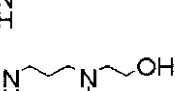
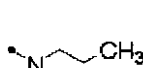
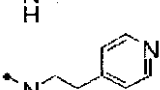
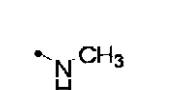
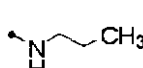
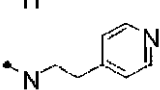

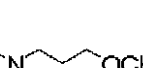
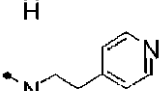
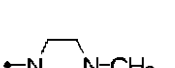
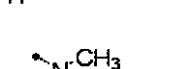
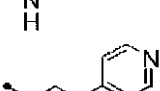
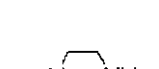
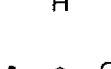
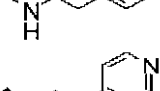

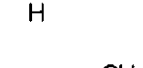
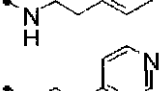

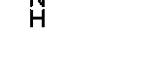

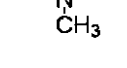
20

30

【 0 1 9 2 】

【表 4 - 5】

表4-5

化合物番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^3$	機器データ
4-48				MS m/z 440 (M+H) ⁺
4-49				MS m/z 454 (M+H) ⁺
4-50				MS m/z 440 (M+H) ⁺
4-51				MS m/z 482 (M+H) ⁺
4-52				MS m/z 510 (M+H) ⁺
4-53				MS m/z 500 (M+H) ⁺
4-54				MS m/z 369 (M+H) ⁺
4-55				MS m/z 461 (M+H) ⁺
4-56				MS m/z 468 (M+H) ⁺
4-57				MS m/z 396 (M+H) ⁺
4-58				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-59				MS m/z 383 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 9 3 】

【表 4 - 6】

表4-6

化合物 番号	$\leftarrow R^1$	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^{18}$	機器データ
4-60				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-61				MS m/z 472 (M+H) ⁺
4-62				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-63				MS m/z 442 (M+H) ⁺
4-64				MS m/z 470 (M+H) ⁺
4-65				MS m/z 482 (M+H) ⁺
4-66				MS m/z 484 (M+H) ⁺
4-67				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-68				MS m/z 424 (M+H) ⁺
4-69				MS m/z 427 (M+H) ⁺
4-70				MS m/z 438 (M+H) ⁺
4-71				MS m/z 480 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 4 - 7】

表4-7

化合物 番号	$-R^1$	$-R^2$	$-R^{18}$	機器データ
4-72				MS m/z 468 (M+H) ⁺
4-73				MS m/z 464 (M+H) ⁺
4-74				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-75				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-76				MS m/z 520 (M+H) ⁺
4-77				MS m/z 473 (M+H) ⁺
4-78				MS m/z 424 (M+H) ⁺
4-79				MS m/z 506 (M+H) ⁺
4-80				MS m/z 470 (M+H) ⁺
4-81				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-82				MS m/z 502 (M+H) ⁺
4-83				MS m/z 452 (M+H) ⁺
4-84				MS m/z 464 (M+H) ⁺

10

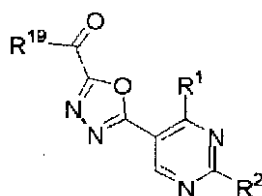
20

30

40

【表 5】

表5



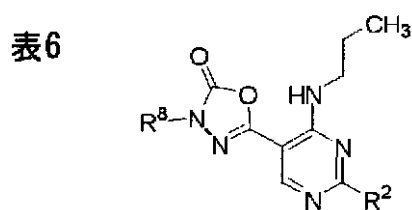
化合物 番号	-R ¹	-R ²	-R ¹⁹	機器データ
5-1			-OH	MS m/z 370 (M+H) ⁺
5-2				MS m/z 482 (M+H) ⁺
5-3				MS m/z 509 (M+H) ⁺
5-4				MS m/z 439 (M+H) ⁺
5-5				MS m/z 452 (M+H) ⁺
5-6				MS m/z 475 (M+H) ⁺

10

20

【 0 1 9 6 】

【表6】



化合物番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^8$	機器データ
6-1		$\leftarrow H$	MS m/z 342 (M+H) ⁺
6-2		$\leftarrow CH_2Br$	MS m/z 448 (M+H) ⁺
6-3		$\leftarrow CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2O$	MS m/z 455 (M+H) ⁺
6-4		$\leftarrow CH_2CH_2N(CH_2)_2$	MS m/z 439 (M+H) ⁺
6-5		$\leftarrow CH_2CH_2N(CH_2)_2CH_3$	MS m/z 468 (M+H) ⁺
6-6		$\leftarrow CH_2CH_2N(CH_2)_3$	MS m/z 453 (M+H) ⁺
6-7		$\leftarrow CH_2N(CH_3)_2$	MS m/z 413 (M+H) ⁺

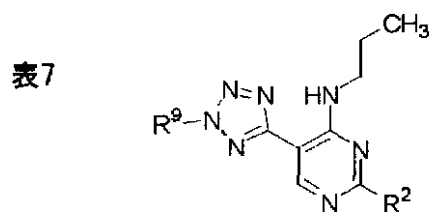
10

20

30

【0197】

【表7】



化合物番号	$\leftarrow R^2$	$\leftarrow R^9$	機器データ
7-1		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 340 (M+H) ⁺
7-2		$\leftarrow CH_3$	MS m/z 345 (M+H) ⁺
7-3		$\leftarrow CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2O$	MS m/z 439 (M+H) ⁺

40

50

【0198】

次に、代表的な化合物（I）の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：白血病細胞株に対する細胞増殖抑制活性

ヒト急性骨髄性白血病細胞株MV-4-11に対する試験化合物の細胞増殖抑制率（%）の測定を以下の方法で実施した。

各細胞の培養には、10%牛胎児血清（ギブコ社、カタログ番号10437-028）及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン（1：1）（ギブコ社、カタログ番号15140-122）を含むRoswell Park Memorial Institute's Medium（RPMI）1640培地（ギブコ社、カタログ番号11875-093）を使用した。7.5×10⁴個/mLに調製したMV-4-11細胞（K562細胞では2.5×10⁴個/mL）をTC MICROWELL 96U plate（ナルジェン・ヌク社、カタログ番号163320）に80μLずつ播種し、37℃で4時間、5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。ブランクとしてRPMI培地のみを80μL添加したウェルも用意した。

MV-4-11細胞に対して、最終濃度が10μmol/Lとなるように調整した試験化合物のジメチルスルホキシド（DMSO）溶液を20μLずつ添加した。コントロールとブランクのウェルには最終濃度が0.1%となるようにDMSOを20μLずつ添加した。試験化合物添加後、37℃で72時間、5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。RPMI培地で50%に希釈したWST-1試薬

{4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate sodium salt}（ロシュ・ダイアグノスティックス社、カタログ番号1644807）を20μL加え、37℃で2時間インキュベートした後に、マイクロプレート分光光度計SPECTRA max 340PC（モレキュラーデバイス社）を用い、450nm（対照波長690nm）の吸光度を測定した。試験化合物を添加せずDMSOのみを加えたウェル（コントロール）の値を100%、RPMI培地だけのウェルの値を0%として、試験化合物を加えたウェルの相対増殖率（%）を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物の細胞増殖抑制率（%）とした。本値が大きいほど、細胞に対する増殖抑制活性が強いことを示している。

【0199】

細胞増殖抑制率（%）の結果を、表8-1～8-3に示す。

【0200】

10

20

30

【表 8 - 1】

表8-1

化合物番号	MV-4-11 (%、10 $\mu\text{mol/L}$)	
1- 3	91	
1- 10	97	
1- 29	99	
1- 59	100	
1- 69	99	10
1- 70	97	
1- 82	96	
1-538	97	
1-548	97	
2- 69	98	
2- 82	96	
3-187	97	
3-188	98	20
3-189	94	
3-190	98	
3-191	98	
3-192	98	
3-198	95	
3-200	94	
3-222	98	
3-223	97	30
3-226	97	
3-227	98	
3-228	98	

【 0 2 0 1 】

【表 8 - 2】

表8-2

化合物番号	MV-4-11 (%、10 μmol/L)	
3-229	99	
3-230	90	
3-232	98	
3-234	95	
3-236	96	10
3-237	99	
3-239	90	
3-241	99	
3-242	91	
4- 2	100	
4- 3	99	
4- 5	99	
4- 8	98	20
4- 10	97	
4- 13	98	
4- 23	100	
4- 24	100	
4- 25	99	
4- 26	99	
4- 27	99	
4- 28	99	30
4- 29	99	
4- 30	96	
4- 32	99	

【 0 2 0 2 】

【表 8 - 3】

表8-3

化合物番号	MV-4-11 (% , 10 $\mu\text{mol/L}$)	
4- 33	99	
4- 34	98	
4- 35	99	10
4- 38	97	
4- 41	98	
4- 44	97	
4- 45	98	
4- 47	98	20
4- 48	98	
4- 50	99	
4- 55	09	
4- 60	96	
4- 77	97	
4- 78	97	30
4- 81	97	
4- 82	96	
5- 3	99	
5- 5	95	
6- 2	96	40
6- 3	96	
6- 5	97	
7- 1	99	
7- 3	100	

【 0 2 0 3 】

表 8 - 1 ~ 8 ~ 3 の結果によれば、化合物 (I) はヒト急性骨髄性白血病細胞株 M V - 50

4 - 1 1 に対して細胞増殖抑制活性を示した。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、その薬理作用、投与目的等に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で使用することができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または注射等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが好ましい。

【 0 2 0 4 】

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、マンニット等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤等を常法により用いることができる。錠剤 1 個あたり 1 ~ 2 0 0 m g の活性成分を含有する錠剤が好ましい。

10

【 0 2 0 5 】

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、オリーブ油、落花生油等の植物油、オレイン酸エチル、プロピレングリコール等の溶剤、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等の可溶化剤、食塩、グルコース等の等張化剤、フェノール、クレゾール、p - ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等の保存剤、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤等を常法により用いることができる。

【 0 2 0 6 】

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、経口的または注射等の非経口的に投与可能であり、その有効用量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g を投与するのが好ましい。

20

以下、本発明を実施例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例及び参考例に限定されることはない。なお、以下の実施例及び参考例における化合物の番号は第 1 表 ~ 第 7 表に記載した化合物の番号に対応する。

【 0 2 0 7 】

下記実施例及び参考例中の各化合物の物理化学データは、以下の機器類によって測定した。

¹ H NMR : J E O L J N M - E X 2 7 0 (2 7 0 M H z) または J E O L J N M - G X 2 7 0 (2 7 0 M H z)

30

M S : M i c r o m a s s L C T または M i c r o m a s s Q u a t r o (A P C I 法または E S I 法で測定)

参考例 1 : 2 - メチルチオ - 4 - n - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボヒドラジド [化合物 (E) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] の合成

工程 1

市販の 4 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (2 5 . 0 g) を T H F (4 3 0 m L) に溶解し、n - プロピルアミン (1 0 . 6 m L) 及びトリエチルアミン (3 0 . 1 m L) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え分液し、さらに水層を酢酸エチルで抽出し有機層を合わせた。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させた後、減圧下で溶媒を留去し 2 - メチルチオ - 4 - n - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボン酸エチルの粗生成物を得た。

40

【 0 2 0 8 】

引き続きこの粗生成物をエタノール (3 6 0 m L) 及び T H F (1 8 0 m L) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (3 m o l / L 、 3 6 0 m L) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、次いで塩酸で p H 4 に酸性化した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水で洗浄した後、減圧下で十分に乾燥させ、2 - メチルチオ - 4 - n - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボン酸 (2 2 . 6 g 、 収率 9 2 %) を得た。

50

工程 2

工程 1 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - n - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボン酸 (22 . 6 g) を THF (360 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (16 . 9 g) を加え、室温で 1 . 5 時間攪拌した。その後、ヒドラジン - 水和物 (14 . 5 mL) の THF (100 mL) 溶液を、反応混合物に 30 分間かけて滴下し、引き続き室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加えた。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水で洗浄した後、減圧下で十分に乾燥させ、2 - メチルチオ - 4 - n - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボヒドラジド (20 . 1 g、収率 84%) を得た。

【 0209 】

参考例 2 : 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボヒドラジド [化合物 (E) において、 R^1 がメチルアミノである化合物] の合成

市販の 4 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (9 . 70 g) に対して、参考例 1 の工程 1 後段と同様の方法によりメチルアミンを反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (8 . 37 g、収率 88%) を得た。引き続きこの化合物に対して、参考例 1 の工程 1 及び工程 2 と同様の操作を順次施し、4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボヒドラジド (5 . 78 g、収率 74%) を得た。

ESI m/z : 214 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 2 . 46 (s , 3 H) , 2 . 93 (d , J = 4 . 8 Hz , 3 H) , 3 . 32 (br s , 1 H) , 4 . 46 (br s , 2 H) , 8 . 59 (br d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 9 . 75 (br s , 1 H) .

【 0210 】

参考例 3 : 4 - クロロ - 5 - (5 - シクロプロピル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (AC) において、Q が塩素原子であり、 R^{2B} がメチルチオであり、- X - Y - Z - が - O - C (c - C₃H₅) = N - である化合物 (c - C₃H₅ はシクロプロピルを表す)] の合成

工程 1

文献 [ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、38 巻、93 頁 (2001 年)] に記載の方法によって得られる 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチル [化合物 (A - ii)] (6 . 70 g) を THF (300 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (16 . 5 g)、2 - トリメチルシリルエタノール (9 . 0 mL) 及び DEAD (10 . 9 g) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル [化合物 (C) において、 R^1 が 2 - トリメチルシリルエトキシである化合物] (4 . 14 g、収率 42%) を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (4 . 14 g) をエタノール (200 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 0 mol / L、13 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、次いで塩酸で pH 4 に酸性化した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水で洗浄した後、減圧下で十分に乾燥させ、2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボン酸 [化合物 (D) において、 R^1 が 2 - トリメチルシリルエトキシである化合物] (3 . 52 g、収率 89%) を得た。

工程 3

工程 2 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン

10

20

30

40

50

- 5 - カルボン酸 (9 . 7 3 g) を T H F (1 0 0 m L) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (5 . 5 g) を加え、室温で 1 . 5 時間攪拌した。その後ヒドラジン-水和物 (4 . 7 0 m L) を反応混合物に滴下し、引き続き室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させ、2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジド [化合物 (E) において、 R^1 が 2 - トリメチルシリルエトキシである化合物] の粗生成物を得た。

【 0 2 1 1 】

工程 4

工程 3 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジドの粗生成物の全量をクロロホルム (1 5 0 m L) に溶解し、飽和重曹水 (1 5 0 m L) を加え、次いで氷冷下でシクロプロパンカルボニルクロリド (7 . 0 m L) を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、12 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物を分液し、さらに水層をジクロロメタンで抽出し有機層を合わせた。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え結晶を析出させた。その結晶を濾取し、減圧下で十分に乾燥させ、N' - シクロプロパンカルボニル - 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジド [化合物 (G) において、 R^1 が 2 - トリメチルシリルエトキシであり、 R^{3B} がシクロプロピルである化合物] (9 . 2 7 g 、収率 7 8 %) を得た。

工程 5

工程 4 で得られた N' - シクロプロパンカルボニル - 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジド (9 . 2 7 g) をアセトニトリル (2 5 0 m L) に溶解し、トリフェニルホスフィン (7 . 9 0 g) 及びトリエチルアミン (7 . 0 m L) を加え、40 で 1 時間攪拌した。その後、四塩化炭素 (4 . 7 g) を加え、引き続き 40 で 3 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。目的物の画分を集め、減圧下で溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。その結晶を濾取し、減圧下で十分に乾燥させ、5 - (5 - シクロプロピル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (A A) において、- X - Y - Z - が - O - C (c - C₃ H₅) = N - である化合物] (5 . 1 8 g 、収率 5 9 %) を得た。

工程 6

工程 5 で得られた 5 - (5 - シクロプロピル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) - 2 - メチルチオピリミジン (1 0 . 0 g) を T H F (1 0 0 m L) に溶解し、T B A F - T H F 溶液 (1 . 0 m o l / L 、 4 2 . 8 m L) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。目的物の画分を集め、減圧下で溶媒を留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶を析出させた。その結晶を濾取し、減圧下で十分に乾燥させ、5 - (5 - シクロプロピル [1 . 3 . 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (A B) において、- X - Y - Z - が - O - C (C - C₃ H₅) = N - であり、 R^{2B} がメチルチオである化合物] (6 . 2 6 g 、収率 8 8 %) を得た。

工程 7

工程 6 で得られた 5 - (5 - シクロプロピル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルチオピリミジン (6 . 2 6 g) にオキシ塩化リン (1 5 m L) を加え、60 で 3 0 分間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にジエ

10

20

30

40

50

チルエーテルを加え、結晶を析出させた。その結晶を濾取し、減圧下で十分に乾燥させ、4 - クロロ - 5 - (5 - シクロプロピル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオピリミジン (5 . 3 1 g、収率 7 9 %) を得た。

ESI m/z : 269 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1 . 24 (d , J = 6 . 9 Hz , 4 H) , 2 . 27 (quintet , J = 6 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 63 (s , 3 H) , 9 . 02 (s , 1 H) .

【 0 2 1 2 】

参考例 4 : 4 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (V)] の合成
工程 1

硫酸メチルイソチオ尿素 [化合物 (T)] (90 . 5 g、0 . 325 mmol) を水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol / L、325 mL) に溶解し、氷冷下、2 - エトキシメチレン - 2 - シアノ酢酸エチル [化合物 (S)] (100 g、0 . 591 mmol) のエタノール溶液 (350 mL) を、内温が 15 を超えないように注意しながら少しずつ滴下した。全てのエタノール溶液を加えた後、水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol / L、300 mL) を少しずつ加え、さらにエタノール (150 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、析出した結晶を濾取し、エタノール (500 mL) で洗浄した。得られた白色結晶を減圧下で乾燥し、5 - シアノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - メチルチオピリミジン - 4 - オン [化合物 (U)] (113 . 3 g、収率 100 %) を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 5 - シアノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - メチルチオピリミジン - 4 - オン (30 . 0 g、0 . 159 mmol) にオキシ塩化リン (150 mL) を加え、7 時間加熱還流を行った。反応混合物を放冷した後、減圧下でオキシ塩化リンを留去した。残渣を氷 (約 1000 mL) にあけ、析出した淡黄色固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧下で乾燥し、4 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - メチルチオピリミジン (11 . 9 g、収率 40 %) を得た。

【 0 2 1 3 】

参考例 5 : 5 - (5 - アセトキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン [化合物 (AA)] において、- X - Y - Z - が - O - C (CH₂OCOCH₃) = N - である化合物] の合成
工程 1

参考例 3 の工程 3 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジド [化合物 (E)] において、R¹ が 2 - トリメチルシリルエトキシである化合物] (1 . 00 g、3 . 33 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、飽和重曹水 (10 mL) を加え、氷冷下で攪拌しながら、酢酸クロロカルボニルメチル (0 . 477 g、3 . 50 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液を加え、引き続き同温度で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物を分液し、さらに水層をクロロホルムで抽出し有機層を合わせた。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させた後、減圧下で溶媒を留去し、N' - アセトキシメチルカルボニル - 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジド [化合物 (G)] において、R¹ が 2 - トリメチルシリルエトキシであり、R³ がアセトキシメチルである化合物] の粗生成物を得た。

工程 2

工程 1 で得られた N' - アセトキシメチルカルボニル - 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン - 5 - カルボヒドラジドの粗生成物の全量をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1 . 31 g、5 . 00 mmol)、四塩化炭素 (2 . 05 g、13 . 3 mmol) 及びトリエチルアミン (0 . 67 g、6 . 66 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、表題化合物 (1 . 00 g、2 工程の通算収率

79%)を得た。

【0214】

参考例6：化合物1-539、3-205、3-206、3-210の合成に用いる4-(2-アミノエチル)ピリジン-N-オキシドの合成

工程1

市販の4-(2-アミノエチル)ピリジン(5.00g, 40.9mmol)をTHF(200mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(8.93g, 40.9mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下で反応混合物を濃縮し、4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]ピリジン(9.07g、定量的収率)を得た。本化合物はこれ以上の精製を行わず次の反応に用いた。

10

工程2

工程1で得られた4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]ピリジン(0.222g, 1.00mmol)をジクロロメタン(2.00mL)に溶解し、メチルトリオキシソレニウム(VII)(0.001g, 0.005mmol)及び30%過酸化水素水(1.00mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]ピリジン-N-オキシド(0.153g、収率64%)を得た。

工程3

4-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノエチル]ピリジン-N-オキシド(572mg, 2.40mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2.00mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、4-(2-アミノエチル)ピリジン-N-オキシドのトリフルオロ酢酸塩(定量的収率)を得た。

20

【0215】

参考例7：化合物3-202、3-203、3-209の合成に用いる3-(2-アミノエチル)ピリジン-N-オキシドの合成

3-(2-アミノエチル)ピリジンより、参考例6に記載の方法に従い合成した。

参考例8：化合物3-234、3-235、3-236の合成に用いるN-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-アミノフェニル)エチルアミンの合成

30

市販の2-(4-アミノフェニル)エチルアミン(14.2g, 0.104mol)をジクロロメタン(400mL)に溶解し、氷浴下、ジ-tert-ブチルジカーボネート(24.0g, 0.110mol)のジクロロメタン溶液(100mL)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、クロマトレックス(NH、DM1020、100g、富士シリシア化学製)を加え、室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、N-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-アミノフェニル)エチルアミン(22.8g、収率93%)を得た。

【0216】

参考例9：化合物3-207、3-208、3-211~3-214、3-216、3-217の合成に用いるN-置換-2-(4-アミノフェニル)エチルアミンの合成

40

参考例8で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-アミノフェニル)エチルアミン(0.024g, 0.102mmol)をTHF(0.400mL)に溶解し、N,N'-ジイソプロピルアミノメチルポリスチレン(2%ジビニルベンゼン共重合体、約3.90mmol/g、77mg、アルゴノートテクノロジ社製)及び酸クロリド、スルホニルクロリドまたはクロロギ酸エステルのクロロホルム溶液(1.00mol/L、0.130mL、0.130mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、トリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン(1%ジビニルベンゼン共重合体、約3.4mmol/g、44mg、ノババイオ

50

ケム社製)を加え、室温で12時間攪拌した。その後、レジンを通別し、濾液を濃縮乾固して、標題化合物群を得た。

【0217】

参考例10:化合物3-204、3-218の合成に用いる4-(2-アミノエチル)ピリジン-2-カルボニトリル2塩酸塩の合成

工程1

市販の4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン(10.0g、81.2mmol)をジクロロメタン(400mL)に溶解し、2,6-ルチジン(26.1g、244mmol)及びクロロ-tert-ブチルジメチルシラン(32.0g、121mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、4-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ピリジン(19.2g、定量的収率)を得た。

10

工程2

工程1で得られた4-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ピリジン(0.222g、1.00mmol)をジクロロメタン(2.00mL)に溶解し、メチルトリオキシソレニウム(VII)(0.001g、0.005mmol)及び30%過酸化水素水(1.00mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、4-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ピリジン-N-オキシド(0.153g、収率64%)を得た。

20

【0218】

工程3

工程2で得られた4-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ピリジン-N-オキシド(12.5g、49.3mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、室温にてトリメチルシリルシアニド(5.31g、53.5mmol)を加えた後、ジメチルカルバモイルクロリド(5.76g、53.5mmol)を30分間かけて加えた。そのまま24時間攪拌し、反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、10%炭酸カリウム水溶液(150mL)を加え、更に10分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、4-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ピリジン-2-カルボニトリル(12.5g、収率97%)を得た。

30

工程4

工程3で得られた4-[2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エチル]ピリジン-2-カルボニトリル(6.5g、24.8mmol)をTHF(100mL)に溶解し、TBAF-THF溶液(1.00mol/L、49.6mL、49.6mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボニトリル(2.53g、収率69%)を得た。

40

工程5

工程4で得られた4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボニトリル(2.53g、17.1mmol)をTHF(40.0mL)に溶解し、フタルイミド(3.02g、20.5mmol)、トリフェニルホスフィン(5.38g、20.5mmol)及びDEAD-トルエン溶液(40.0%、8.93g、20.5mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて生じた沈殿を濾取した。得られた固体にエタノール(200mL)、ヒドラジン-水和物(2.57g、51.3mmol)を

50

加え、70℃で2時間攪拌した。生じた沈殿を濾過後、濾液を減圧下で濃縮して再度生じた沈殿を濾過した。濾液に塩化水素-酢酸エチル溶液(4.00 mol/L、50.0 mL、200 mmol)を加え、析出した結晶を濾取し、4-(2-アミノエチル)ピリジン-2-カルボニトリル2塩酸塩(2.05 g、収率55%)を得た。

【0219】

参考例11：化合物3-223、3-227、3-228、3-232、4-23の合成に用いる4-(2-アミノエチル)-2-メチルピリジン2塩酸塩の合成

工程1

LDA-THF溶液(2.00 mol/L、65.0 mL、130 mmol)を-78℃に冷却し、2,4-ルチジン(10.7 g)のTHF溶液(50.0 mL)を加え、2時間攪拌した。その後、0℃まで昇温させ、炭酸ジメチル(11.7 g)のTHF溶液(50.0 mL)を滴下した後、30分間攪拌した。反応混合物に水を加え減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、2-メチルピリジン-4-イル酢酸メチルエステル(2.69 g、収率16%)を得た。

工程2

工程1で得られた2-メチルピリジン-4-イル酢酸メチルエステル(1.78 g、10.8 mmol)をTHF(70 mL)に溶解し、0℃でリチウムアルミニウムヒドライド(451 mg、11.9 mmol)を加え同温度で1時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、硫酸ナトリウム10水和物(3.22 g、10.0 mmol)を加え、更に室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム：アンモニア-メタノール溶液(2.00 mol/L)=40：1]で精製し、4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルピリジン(900 mg、収率61%)を得た。続いて、参考例9の工程5と同様の方法により、4-(2-アミノエチル)-2-メチルピリジン2塩酸塩を得た。

【0220】

参考例12：化合物3-233の合成に用いる4-(2-アミノエチル)-2-メトキシピリジン2塩酸塩の合成

市販の2-クロロ-4-メチルピリジン(25.5 g、200 mmol)とナトリウムメトキシド-メタノール溶液(28.0%、77.0 g、399 mmol)を混合し、15時間加熱還流した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、生じた沈殿を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、2-メトキシ-4-メチルピリジン(18.4 g、収率75%)を得た。

【0221】

LDA-THF溶液(2.00 mol/L、2.00 mL、4.00 mmol)を-78℃に冷却し、上記工程で得られた化合物(369 mg、3.00 mmol)のTHF溶液(2.00 mL)を加え、30分間攪拌した。その後、炭酸ジメチル(297 mg、3.30 mmol)のTHF溶液(2.00 mL)を加え、2時間かけて0℃まで昇温させた。反応混合物に水を加え減圧下で濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、2-メトキシピリジン-4-イル酢酸メチルエステル(60.0 mg、収率11%)を得た。続いて、参考例11の工程2及び参考例10の工程5と同様の方法により、4-(2-アミノエチル)-2-メトキシピリジン2塩酸塩を得た。

参考例13：化合物3-242の合成に用いる4-(2-アミノエチル)-2-ヒドロキシピリジン2臭化水素酸塩の合成

参考例12で合成した4-(2-アミノエチル)-2-メトキシピリジン2塩酸塩(2

10

20

30

40

50

25 mg、1.00 mmol)を48%臭化水素酸(3.0 mL)及び酢酸(3.0 mL)と混合し、4時間加熱還流した。減圧下で反応混合物を濃縮し、4-(2-アミノエチル)-2-ヒドロキシピリジン2臭化水素酸塩(150 mg、収率50%)を得た。

参考例14:化合物3-237の合成に用いる2-メチル-4-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩の合成

市販の3-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.00 g、7.34 mmol)、酢酸アンモニウム(850 mg、11.0 mmol)及びニトロメタン(7.00 mL)を混合し、45°Cで5時間攪拌した。その後、反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2-メチル-4-(2-ニトロビニル)フェノール(1.05 g、収率80%)を得た。該化合物(1.05 g、5.86 mmol)をTHF(30.0 mL)に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド(642 mg、16.9 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(5.45 g、16.9 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、塩化水素-酢酸エチル溶液(4.00 mol/L、10.0 mL、40.0 mmol)を加え、析出した結晶を濾取し、2-メチル-4-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩(188 mg、収率17%)を得た。

10

【0222】

参考例15:化合物3-240の合成に用いる2,6-ジメチル-4-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩の合成

市販の3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.50 g、10.0 mmol)、酢酸アンモニウム(850 mg、11.0 mmol)及びニトロメタン(7.00 mL)を混合し、45°Cで5時間攪拌した。その後、反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2,6-ジメチル-4-(2-ニトロビニル)フェノール(1.82 g、収率94%)を得た。得られた化合物(1.82 g、9.42 mmol)をTHF(60.0 mL)に溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド(1.14 g、30.0 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物(9.67 g、30.0 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した後、塩化水素-酢酸エチル溶液(4.00 mol/L、10.0 mL、40 mmol)を加え、析出した結晶を濾取し、2,6-ジメチル-4-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩(477 mg、収率25%)を得た。

20

30

参考例16:化合物3-241の合成に用いる1-アミノ-3-フルオロプロパン臭化水素酸塩の合成

市販の3-プロモ-1-フルオロプロパン(4.65 g、30.0 mmol)にアンモニア-メタノール溶液(7.00 mol/L、20.0 mL、140 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。その後、減圧下で反応混合物を濃縮し、1-アミノ-3-フルオロプロパン臭化水素酸塩(2.32 g、収率49%)を得た。本化合物は特に精製を行わず次の反応に用いた。

【実施例1】

【0223】

化合物1-1~化合物1-539の合成
工程1

40

参考例1で得られた2-メチルチオ-4-n-プロピルアミノピリミジン-5-カルボヒドラジド(12 mg、0.050 mmol)[化合物(E)において、R¹がn-プロピルアミノである化合物]をTHF(0.60 mL)に溶解し、化合物(F)のうち、Vが-COCl、-CO₂COR^{3B}(式中、R^{3B}は前記と同義である)で表される化合物のクロロホルム溶液(1.0 mol/L、0.070 mL)及びモルホリノメチルポリスチレン(42 mg)を加え密栓し、室温で5時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にトリス(2-アミノメチル)アミンポリスチレン(44 mg)を加え、引き続き室温で12時間攪拌した。反応混合物中のレジンに濾別し、濾液を濃縮乾固させ、2-メチルチオ-4-プロピルアミノピリミジン-5-カルボン

50

酸 N' - 置換ヒドラジド [化合物 (G) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボン酸 N' - 置換ヒドラジドの全量をジクロロメタン (0 . 4 0 m L) に溶解し、トリエチルアミン - ジクロロメタン溶液 (1 . 0 m o l / L 、 0 . 1 5 m L) 、四塩化炭素 - ジクロロメタン溶液 (1 . 0 m o l / L 、 0 . 5 0 m L) 及びトリフェニルホスフィンポリスチレン (4 5 m g) を加え、密栓し、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物中のレジンを選択し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、4 - プロピルアミノ - 5 - (5 - 置換 [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (H) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] を得た。

10

工程 3

工程 2 で得られた 4 - プロピルアミノ - 5 - (5 - 置換 [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオピリミジンの全量をジクロロメタン (0 . 3 0 m L) に溶解し、mCPBA - ジクロロメタン溶液 (0 . 5 0 m o l / L 、 0 . 1 7 5 m L) を加え、密栓し、室温で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に飽和重曹水を加え分液し、有機層を水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮乾固し、対応する 2 位スルホキシド体と 2 位スルホン体の混合物 [化合物 (J) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] を得た。

20

工程 4

工程 3 で得られた混合物の全量を、THF (0 . 3 0 m L) に溶解し、化合物 (K) のクロロホルム溶液 (1 . 0 m o l / L 、 0 . 0 9 0 m L) を加え密栓し、60 で 2 4 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム (0 . 4 0 m L) 、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド [約 2 . 5 m m o l / g 、 2 3 m g 、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry) 、 5 5 巻、3 3 5 1 頁 (1 9 7 7 年)] 及びポリ (4 - ビニルピリジン) (2 3 m g) を加え、室温で更に 1 2 時間攪拌した。反応混合物中のレジンを選択した後、濾液を濃縮乾固し、化合物 1 - 1 ~ 1 - 5 3 9 を得た (4 - n - プロピルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボヒドラジドからの平均通算収率 : 約 7 0 %) 。

30

【実施例 2】

【0224】

化合物 2 - 1 ~ 化合物 2 - 8 2 の合成

参考例 2 で得られた 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボヒドラジド (1 1 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l) [化合物 (E) において、R¹ がメチルアミノである化合物] に対し、実施例 1 の各工程と同様の操作を施すことにより、化合物 2 - 1 ~ 2 - 8 2 を得た (4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボヒドラジドからの平均通算収率 : 約 7 0 %) 。

【実施例 3】

【0225】

化合物 3 - 1 ~ 化合物 3 - 9 0 、化合物 3 - 2 0 2 、 3 - 2 0 4 、 3 - 2 0 5 、化合物 3 - 2 0 7 ~ 化合物 3 - 2 1 4 、化合物 3 - 2 1 9 、 3 - 2 2 0 、化合物 3 - 2 2 2 、化合物 3 - 2 2 7 、化合物 3 - 2 2 8 、化合物 3 - 2 3 1 、化合物 3 - 2 3 2 、化合物 3 - 2 3 5 、化合物 3 - 2 3 6 、化合物 3 - 2 3 8 、化合物 3 - 2 4 1 の合成

工程 1

参考例 3 で得られた 4 - クロロ - 5 - (5 - シクロプロピル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオピリミジン (1 3 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l) [化合物 (A C) において、Q が塩素原子であり、R^{2 B} がメチルチオであり、- X - Y - Z - が - O - C (c - C₃H₅) = N - である化合物] を THF (0 . 5 0 m L) に溶解し

50

、トリエチルアミン(0.007 mL)及びR¹-H[式中、R¹は前記と同義である：化合物(B)]のクロロホルム溶液(1.0 mol/L、0.10 mL)を加え密栓し、60 で12時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物を濃縮乾固した。残渣をクロロホルム(0.60 mL)に溶解し、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド[約2.5 mmol/g、23 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Canadian Journal of Chemistry)、55巻、3351頁(1977年)]及びポリ(4-ビニルピリジン)(23 mg)を加え、室温で更に12時間攪拌した。反応混合物中のレジンを通別した後、濾液を濃縮乾固し、4-アミノ-5-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2-メチルチオピリミジン[化合物(AD)において、-X-Y-Z-が-O-C(c-C₃H₅)=N-である化合物]を得た。

10

工程2及び工程3

実施例1の工程3及び工程4と同一の方法により、工程1で得られた化合物より表題化合物をそれぞれ得た。

【実施例4】

【0226】

化合物3-91~化合物3-201、化合物3-203、3-206、化合物3-215~化合物3-218、化合物3-221、化合物3-223~化合物3-226、化合物3-229、化合物3-230、化合物3-233、化合物3-234、化合物3-237、化合物3-239、化合物3-240、化合物3-242の合成

20

工程1

参考例3で得られた4-クロロ-5-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2-メチルチオピリミジン(13 mg、0.050 mmol)[化合物(AC)において、Qが塩素原子であり、R^{2B}がメチルチオであり、-X-Y-Z-が-O-C(c-C₃H₅)=N-である化合物]をTHF(0.50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.007 mL)及びR¹-H[式中、R¹は前記と同義である：化合物(B)]のクロロホルム溶液(1.0 mol/L、0.20 mL)を加え密栓し、60 で12時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物を濃縮乾固した。残渣をクロロホルム/メタノール(クロロホルム：メタノール=3：1、0.50 mL)に溶解し、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド[約2.5 mmol/g、46 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Canadian Journal of Chemistry)、55巻、3351頁(1977年)]及びポリ(4-ビニルピリジン)(46 mg)を加え、室温で更に12時間攪拌した。反応混合物中のレジンを通別した後、濾液を濃縮乾固し、4-アミノ-5-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2-メチルチオピリミジン[化合物(AD)において、-X-Y-Z-が-O-C(c-C₃H₅)=N-である化合物]を得た。

30

工程2及び工程3

工程1で得られた4-アミノ-5-(5-シクロプロピル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2-メチルチオピリミジンから、実施例1の工程3及び工程4と同一の方法により、表題化合物をそれぞれ得た。

40

【実施例5】

【0227】

化合物4-1の合成

実施例1で得られた化合物1-538(315 mg)をメタノール(6.0 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mmol/L、0.59 mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を減圧下で十分に乾燥させ、化合物4-1(264 mg、収率94%)を得た。

【実施例6】

50

【0228】

化合物4-4、4-9の合成

実施例1と同様にして合成した5-(5-アセトキシメチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-4-メチルアミノ-2-[2-(4-ピリジル)エチルアミノ]ピリミジンまたは5-(5-アセトキシメチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-4-(2-メトキシエチルアミノ)-2-[2-(4-ピリジル)エチルアミノ]ピリミジンから、実施例4と同様の方法で、化合物4-4または4-9をそれぞれ得た。

【実施例7】

【0229】

化合物4-2の合成

10

工程1

実施例5で得られた化合物4-1(50.0mg、0.14mmol)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.029mL、21mg)及びメタンスルホニルクロリド(0.013mL、0.17mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、5-(5-メタンスルホニルオキシメチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-4-n-プロピルアミノ-2-[2-(4-ピリジル)エチルアミノ]ピリミジンの粗生成物を得た。

工程2

20

工程1で得られた5-(5-メタンスルホニルオキシメチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-4-n-プロピルアミノ-2-[2-(4-ピリジル)エチルアミノ]ピリミジンの粗生成物の全量をTHF(2.0mL)に溶解し、モルホリン(0.024mL、24mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、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/メタノール)で精製した。生成物をヘキサン/酢酸エチルで結晶化し、得られた結晶を減圧下で十分に乾燥させ、化合物4-2(30.0mg、化合物4-1からの収率50%)を得た。

【実施例8】

【0230】

30

化合物4-3、化合物4-24、化合物4-26~化合物4-31、化合物4-44~化合物4-55、化合物4-58、化合物4-59、化合物4-62、化合物4-69、化合物4-70、化合物4-75~化合物4-84の合成

実施例7の工程1で得られた5-(5-メタンスルホニルオキシメチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-4-n-プロピルアミノ-2-[2-(4-ピリジル)エチルアミノ]ピリミジンの粗生成物に対して、実施例7の工程2と同様の方法により対応する各種アミンを反応させ、化合物4-3、化合物4-24、化合物4-26~化合物4-31をそれぞれ得た。

【実施例9】

【0231】

40

化合物4-5~化合物4-8、化合物4-20~化合物4-22、化合物4-57の合成

実施例6で得られた化合物4-4から、実施例7の工程1と同様の方法により、5-(5-メタンスルホニルオキシメチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-4-メチルアミノ-2-[2-(4-ピリジル)エチルアミノ]ピリミジンの粗生成物を得た。この粗生成物に対して、実施例7の工程2と同様の方法により対応する各種アミンを反応させ、化合物4-5~化合物4-8、化合物4-20~化合物4-22をそれぞれ得た。

【実施例10】

【0232】

化合物4-10~化合物4-19の合成

50

実施例 6 で得られた化合物 4 - 9 から、実施例 7 の工程 1 と同様の方法により 5 - (5 - メタンスルホニルオキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジンの粗生成物を得た。この粗生成物に対して実施例 7 の工程 2 と同様の方法により、対応する各種アミンを反応させ、化合物 4 - 10 ~ 化合物 4 - 19 をそれぞれ得た。

【実施例 11】

【0233】

化合物 4 - 32 の合成

工程 1

参考例 5 で得られた 5 - (5 - アセトキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルチオ - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン [化合物 (A A) において、 - X - Y - Z - が - O - C (C H ₂ O C O C H ₃) = N - である化合物] (1 . 00 g、2 . 61 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、mCPBA (純度約 65%、1 . 04 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、飽和重曹水を加え分液し、さらに水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣を THF (30 mL) に溶解し、2 - (4 - ピリジル) エチルアミン (351 mg、2 . 87 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、5 - (5 - アセトキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン [化合物 (I B - i) において、R¹ が 2 - トリメチルシリルエトキシであり、R² が 2 - (4 - ピリジル) エチルアミノである化合物] (1 . 01 g、収率 85%) を得た。

【0234】

工程 2

工程 1 で得られた 5 - (5 - アセトキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イルエチルアミノ) - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジン (1 . 00 g、2 . 19 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 0 mol / L、1 . 64 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、5 - (5 - ヒドロキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン [化合物 (I B - ii) において、R¹ が 2 - トリメチルシリルエトキシであり、R² が 2 - (4 - ピリジル) エチルアミノである化合物] (0 . 76 g、収率 84%) を得た。

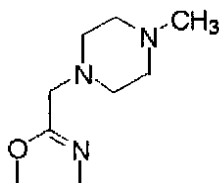
工程 3

工程 2 で得られた 5 - (5 - ヒドロキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン (0 . 76 g、1 . 83 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、メタンスルホン酸無水物 (0 . 48 g、2 . 75 mmol) 及びトリエチルアミン (0 . 37 g、3 . 66 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に飽和重曹水を加え分液し、さらに水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。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させた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、1 - メチルピペラジン (403 mg、4 . 03 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、上記と同様の後処理を

施した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製し、5 - [5 - (4 - メチルピペラジニル) メチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン [化合物 (I H) において、 R^{2B} が 2 - (4 - ピリジル) エチルアミノであり、- X - Y - Z - が

【 0 2 3 5 】

【 化 1 3 】



10

【 0 2 3 6 】

である化合物] (0 . 7 3 8 g 、 収率 8 1 %) を得た。

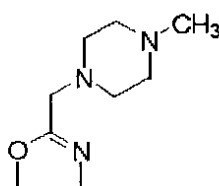
工程 4

工程 3 で得られた 5 - [5 - (4 - メチルピペラジニル) メチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 4 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) ピリミジン (3 . 8 3 g 、 7 . 7 1 m m o l) を T H F (8 0 m L) に溶解し、T B A F - T H F 溶液 (1 . 0 m o l / L 、 1 5 . 8 m L 、 1 5 . 8 m m o l) を加え、室温から 5 0 で計 5 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）で精製した。次いでヘキサン/酢酸エチルで結晶化させ、4 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチルピペラジニル) メチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジン [化合物 (A B) において、 R^{2B} が [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] であり、- X - Y - Z - が

20

【 0 2 3 7 】

【 化 1 4 】



30

【 0 2 3 8 】

である化合物] (1 . 7 1 g 、 収率 5 6 %) を得た。

工程 5

工程 4 で得られた 4 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチルピペラジニル) メチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジン (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 2 m m o l) をジクロロメタン (3 . 0 m L) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (0 . 1 4 m L 、 1 . 0 m m o l) 及びメタンスルホン酸無水物 (1 1 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にトリエチルアミン (0 . 1 4 m L 、 1 . 0 m m o l) 及びエチルアミン塩酸塩 (8 1 m g 、 1 . 0 m m o l) を加え、引き続き室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に飽和重曹水を加え分液し、さらに水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。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させた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物 4 - 3 2 (4 7 m g 、 収率 4 4 %) を得た。

40

50

【実施例 12】

【0239】

化合物 4 - 25、化合物 4 - 33 ~ 化合物 4 - 43、化合物 4 - 56、化合物 4 - 60、化合物 4 - 61、化合物 4 - 63 ~ 化合物 4 - 68、化合物 4 - 71 ~ 化合物 4 - 74 の合成

実施例 11 の工程 4 で得られた 4 - ヒドロキシ - 5 - [5 - (4 - メチルピペラジニル) メチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジンに対し、実施例 11 の工程 5 と同様の方法により、対応する各種アミンを反応させ、化合物 4 - 25、化合物 4 - 33 ~ 化合物 4 - 35 をそれぞれ得た。

【実施例 13】

【0240】

化合物 4 - 23 の合成

実施例 1 に従って合成した 5 - (5 - アセチルオキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - { 2 - [4 - (2 - メチル) ピリジル] エチルアミノ } - 4 - n - プロピルアミノピリミジンから、実施例 5 に準じて 5 - (5 - ヒドロキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - { 2 - [4 - (2 - メチル) ピリジル] エチルアミノ } 4 - n - プロピルアミノピリミジンを合成し、引き続き実施例 7 の工程 1 に従って 5 - (5 - メタンシルホニルオキシメチル [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - [2 - [4 - (2 - メチル) ピリジル] エチルアミノ } - 4 - n - プロピルアミノピリミジンの粗生成物を得た。この粗生成物に対して、実施例 7 の工程 2 に従って 1 - メチルピペラジンを反応させ化合物 4 - 23 を得た。

【実施例 14】

【0241】

化合物 5 - 1 の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 - 537 (100 mg) をメタノール (4 . 0 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 0 mmol / L、0 . 19 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄後、減圧下で十分に乾燥させ、化合物 5 - 1 のナトリウム塩 (82 mg、収率 84%) を得た。

【実施例 15】

【0242】

化合物 5 - 2 の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 - 537 (50 mg) を THF (5 . 0 mL) に溶解し、2 - モルホリノエチルアミン (16 mg) を加え、3 日間加熱還流で攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去した。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 / メタノール) で精製し、化合物 5 - 2 (48 mg、収率 79%) を得た。

【実施例 16】

【0243】

化合物 5 - 3 ~ 化合物 5 - 6 の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 - 537 に対し、実施例 15 と同様の方法により、3 - (4 - メチルピペラジニル) プロピルアミン、モルホリン、1 - メチルピペラジン、2 - メタンシルホニルエチルアミンを反応させ、化合物 5 - 3 ~ 化合物 5 - 6 をそれぞれ得た。

【実施例 17】

【0244】

化合物 6 - 1 の合成

工程 1

参考例 1 で得られた 2 - メチルチオ - 4 - n - プロピルアミノピリミジン - 5 - カルボヒドラジド (3 . 00 g) [化合物 (E) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] を THF (60 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1 . 39 g) 及びカルボニル

10

20

30

40

50

ジイミダゾール (2 . 2 2 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取した。その結晶を水で洗浄した後、減圧下で十分に乾燥させ、5 - (2 - メチルチオ - 4 - プロピルアミノピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン [化合物 (N) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] (2 . 4 7 g 、収率 7 5 %) を得た。

工程 2

工程 1 で得られた 5 - (2 - メチルチオ - 4 - プロピルアミノピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン (2 0 0 m g) から、実施例 1 の工程 3 及び工程 4 と同様の方法により、化合物 6 - 1 (1 0 2 m g 、収率 4 0 %) を得た。

10

【実施例 1 8】

【0 2 4 5】

化合物 6 - 2 の合成

工程 1

実施例 1 7 の工程 1 で得られた 5 - (2 - メチルチオ - 4 - プロピルアミノピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン (2 0 0 m g) を T H F (5 . 0 m L) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5 8 8 m g)、D E A D (4 0 % トルエン溶液、1 . 0 2 m L、2 . 3 4 m m o l) 及び 2 - プロモエタノール (2 8 0 m g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去した。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 / メタノール) で精製し、3 - プロモエチル - 5 - (2 - メチルチオ - 4 - プロピルアミノピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン [化合物 (P) において、R¹ が n - プロピルアミノ、R^{8 A} が 2 - プロモ - エチルである化合物] (2 1 0 m g 、収率 7 5 %) を得た。

20

工程 2

工程 1 で得られた 3 - プロモエチル - 5 - (2 - メチルチオ - 4 - プロピルアミノピリミジン - 5 - イル) - 3 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - オン (2 0 0 m g) から、実施例 1 の工程 3 及び 4 と同様の方法により、化合物 6 - 2 (1 7 3 m g 、収率 7 3 %) を得た。

30

【実施例 1 9】

【0 2 4 6】

化合物 6 - 3 の合成

実施例 1 8 で得られた化合物 6 - 2 (1 0 0 m g) を D M F (2 . 0 m L) に溶解し、炭酸カリウム (9 2 m g) 及びモルホリン - D M F 溶液 (1 . 0 m o l / L、0 . 6 6 m L) を加え、6 0 で 2 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製した。次いでヘキサン / 酢酸エチルで結晶化させ、化合物 6 - 3 (4 4 m g 、収率 4 4 %) を得た。

40

【実施例 2 0】

【0 2 4 7】

化合物 6 - 4 ~ 化合物 6 - 7 の合成

実施例 1 8 で得られた化合物 6 - 2 に対し、実施例 1 9 に準じてピロリジン、1 - メチルピペラジン、ピペリジン、ジメチルアミンを反応させ、化合物 6 - 4 ~ 化合物 6 - 7 をそれぞれ得た。

【実施例 2 1】

【0 2 4 8】

化合物 7 - 1 の合成

工程 1

50

参考例 4 で得られた 4 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (V)] (1 . 8 6 g , 1 0 . 0 m m o l) を T H F (4 0 m L) に溶解し、n - プロピルアミン (7 0 9 m g , 1 2 . 0 m m o l) 及びモルホリノメチルポリスチレン (7 . 0 g) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、クロロホルム (1 0 0 m L) 及びベンゾイルクロリドポリマーバウンド [約 2 . 5 m m o l / g , 4 . 6 g , カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry) , 5 5 巻、3 3 5 1 頁 (1 9 7 7 年)] を加え、室温でさらに 1 2 時間攪拌した。反応混合物中のレジンを通別した後、減圧下で濾液を濃縮し、4 - n - プロピルアミノ - 5 - シアノ - 2 - メチルチオピリミジン [化合物 (W) において、R¹ が n - プロピルアミノである化合物] を得た。

10

工程 2

工程 1 で得られた 4 - n - プロピルアミノ - 5 - シアノ - 2 - メチルチオピリミジンをジクロロメタン (4 0 m L) に溶解し、m C P B A - ジクロロメタン溶液 (0 . 5 0 m o l / L , 2 5 m L , 1 2 . 5 m m o l) を 5 分間かけて加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。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させた後、減圧下で溶媒を留去した。残渣を T H F (4 0 m L) に溶解し、2 - (4 - ピリジル) エチルアミン (1 . 4 7 g , 1 2 . 0 m m o l) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、クロロホルム (8 0 m L) 、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド [約 2 . 5 m m o l / g , 4 . 6 g , カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry) , 5 5 巻、3 3 5 1 頁 (1 9 7 7 年)] 及びポリ (4 - ビニルピリジン) (4 . 6 g) を加え、引き続き室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物中のレジンを通別した後、濾液を濃縮し、5 - シアノ - 4 - n - プロピルアミノ - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジン [化合物 (Y) において、R¹ が n - プロピルアミノであり、R² が 2 - (4 - ピリジル) エチルアミノである化合物] を得た。

20

工程 3

工程 2 で得られた 5 - シアノ - 4 - n - プロピルアミノ - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] ピリミジンの全量を D M F (2 0 m L) に溶解し、塩化アンモニウム (8 5 6 m g) 及びアジ化ナトリウム (1 . 0 4 g) の D M F (1 6 m L) 溶液を加え、1 0 0 で 2 4 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物にクロロホルム及び 5 % クエン酸水溶液を加え分液し、水層を pH 6 前後に調節して結晶を析出させた。その結晶を濾取し、水で洗浄した後、減圧下で十分に乾燥させ、4 - n - プロピルアミノ - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 5 - テトラゾリルピリミジン [化合物 (Z) において、R¹ が n - プロピルアミノであり、R² が 2 - (4 - ピリジル) エチルアミノである化合物] (7 0 0 m g , 4 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - メチルチオピリミジンからの通算収率 : 2 2 %) を得た。

30

工程 4

工程 3 で得られた 4 - n - プロピルアミノ - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 5 - テトラゾリルピリミジン (3 9 0 m g) を T H F (7 . 2 m L) に溶解し、トリフェニルホスフィン - T H F 溶液 (1 . 0 m o l / L , 2 . 4 m L) 、メタノール - T H F 溶液 (1 . 0 m o l / L , 2 . 4 m L) 及び D E A D - T H F 溶液 (1 . 0 m o l / L , 2 . 4 m L) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で反応混合物を濃縮し、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 / メタノール) で精製し、化合物 7 - 2 (1 4 9 m g , 収率 3 7 %) を得た。

40

【実施例 2 2】

【0 2 4 9】

化合物 7 - 2 の合成

実施例 2 1 の工程 2 において 2 - (4 - ピリジル) エチルアミンに代え、2 - (2 - チ

50

エニル) エチルアミンを用いること以外は、実施例 2 1 に記した方法と同様にして、化合物 7 - 2 を得た。

【実施例 2 3】

【0 2 5 0】

化合物 7 - 3 の合成

実施例 2 1 の工程 3 で得られた 4 - n - プロピルアミノ - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エチルアミノ] - 5 - テトラゾリルピリミジン (3 2 m g) に対し、実施例 2 1 の工程 4 と同様の方法により、2 - モルホリノエタノールを反応させ、化合物 7 - 3 (1 5 m g 、収率 3 4 %) を得た。

上記の各実施例で得られた化合物は質量分析により同定した各化合物の分析結果は表 1 ~ 表 7 に機器データとして記載する。

【0 2 5 1】

なお、以下に代表的化合物の質量分析の結果及びプロトン核磁気共鳴スペクトルを示す。

化合物 1 - 3 : E S I m / z : 3 4 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 0 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) , 1 . 7 0 (s e x t e t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 5 7 (s , 3 H) , 3 . 1 6 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 5 4 (b r s , 2 H) , 3 . 7 3 (q , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 5 . 3 5 (b r s , 1 H) , 6 . 8 6 (d d , J = 3 . 5 , 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (d d , J = 5 . 1 , 3 . 5 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 5 . 1 , 1 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (b r s , 1 H) , 8 . 3 8 (b r s , 1 H) .

化合物 1 - 9 : E S I m / z : 3 4 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 1 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 7 1 (m , 2 H) , 2 . 5 8 (s , 3 H) , 2 . 9 5 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 5 3 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (q , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 5 . 4 2 (b r s , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 1 1 (b r s , 1 H) , 8 . 3 8 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 5 H z , 2 H) .

化合物 1 - 2 9 : E S I m / z : 3 6 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 1 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 0 6 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 7 1 (m , 2 H) , 1 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 8 7 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 5 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 5 . 4 5 (b r s , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 4 H z , 2 H) , 8 . 1 4 (b r s , 1 H) , 8 . 3 9 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d d , J = 1 . 4 , 4 . 4 H z , 2 H) .

【0 2 5 2】

化合物 1 - 4 3 : E S I m / z : 3 8 7 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 1 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) , 1 . 6 8 (m , 2 H) , 3 . 1 6 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (q , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 5 . 3 2 (b r s , 1 H) , 6 . 8 6 (d d , J = 3 . 5 , 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (d d , J = 5 . 1 , 3 . 5 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 5 . 1 , 1 . 2 H z , 1 H) , 8 . 1 4 (b r s , 1 H) , 8 . 4 0 (b r s , 1 H) .

化合物 1 - 6 9 : E S I m / z : 3 6 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 0 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 1 7 (d , J = 7 . 1 H z , 4 H) , 1 . 7 0 (m , 2 H) , 2 . 1 8 (q u i n t e t , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 2 . 9 4 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 5 3 (m , 2 H) , 3 . 7 2 (d t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 5 . 3 2 (b r s , 1 H) , 7 . 1 6 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 1 0 (b r s , 1 H) , 8 . 3 3 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d d , J = 1 . 4 , 4 . 5 H z , 2 H) .

化合物 1 - 4 2 0 : E S I m / z : 3 0 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃)

(ppm) : 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.46 - 1.76 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 3.42 - 3.57 (m, 4H), 5.15 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H).

化合物 1 - 426 : ESI m/z : 359 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.49 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.76 (br s, 1H), 7.18 - 7.46 (m, 4H), 8.07 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H)

【0253】

化合物 1 - 502 : ESI m/z : 357 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.71 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 5.21 (br s, 1H), 6.87 - 7.03 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H).

化合物 1 - 529 : ESI m/z : 373 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 5.36 (br s, 1H), 7.09 - 7.27 (m, 4H), 8.11 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H).

化合物 1 - 530 : ESI m/z : 339 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 5.31 (br s, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 5H), 8.07 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H).

化合物 1 - 531 : ESI m/z : 369 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.70 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.34 (br s, 1H), 6.75 - 6.86 (m, 3H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H).

化合物 1 - 532 : ESI m/z : 381 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : (主なピーク) 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.71 (m, 2H), 2.17 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.67 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H).

【0254】

化合物 1 - 533 : ESI m/z : 494 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 36.6 Hz, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.17 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.66 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.74 (m, 4H), 4.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 5.22 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H).

化合物 1 - 534 : ESI m/z : 337 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz

10

20

30

40

50

, 4 H), 1.74 (m, 2 H), 2.20 (quintet, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 7.2 - 7.3 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.67 (m, 2 H), 8.22 (br s, 1 H), 8.45 (s, 1 H).

化合物 1 - 535 : ESI m/z : 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 4 H), 1.73 (m, 2 H), 2.19 (quintet, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.61 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 6 H), 6.99 (s, 2 H), 7.39 (br s, 1 H), 8.22 (br s, 1 H), 8.46 (s, 1 H).

10

化合物 1 - 536 : ESI m/z : 355 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : (主なピーク) 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 4 H), 1.68 (m, 2 H), 2.17 (quintet, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.75 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 5.63 (br s, 1 H), 6.83 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1 H), 8.32 (br s, 1 H).

【0255】

化合物 1 - 537 : ESI m/z : 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.3 - 3.6 (m, 4 H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.26 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.46 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2 H).

20

化合物 1 - 538 : ESI m/z : 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.95 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 5.34 (br s, 1 H), 7.17 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2 H), 8.08 (br s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.53 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2 H).

30

化合物 1 - 539 : ESIMS m/z : 382 [M+H]⁺; ¹H - NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 4 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 2.18 (quintet, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.51 (br s, 2 H), 3.71 (dt, J = 6.8, 6.8 Hz, 2 H), 5.30 (br s, 1 H), 7.14 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 8.13 - 8.16 (m, 3 H), 8.34 (br s, 1 H).

化合物 2 - 69 : ESI m/z : 338 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 1.0 - 1.2 (m, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2.8 - 3.0 (m, 2 H), 3.03 (d, J = 4.0 Hz, 3 H), 3.57 (m, 2 H), 7.26 (dd, J = 1.5, 4.8 Hz, 2 H), 7.56 (br s, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.46 (dd, J = 1.5, 4.8 Hz, 2 H).

40

化合物 2 - 81 : ESI m/z : 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 2.13 (s, 3 H), 2.91 (br t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.05 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.27 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2 H), 7.66 (br s, 1 H), 7.81 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.46 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2 H).

【0256】

50

化合物 2 - 82 : ESI m/z : 411 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : (主なピーク) 2.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.33 (m, 2H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

化合物 3 - 187 : ESI m/z : 353 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : (主なピーク) 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.44 (br t, 3H), 2.22 (quintet, J = 6.3 Hz, 1H), 2.95 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.49 (br, 2H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H).

10

化合物 3 - 188 : ESI m/z : 368 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.6 - 4.0 (m, 7H), 5.45 (br s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 8.2 - 8.5 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H).

化合物 3 - 189 : ESI m/z : 430 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.8 - 3.0 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 5.34 (br s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 8.2 - 8.5 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H).

20

【0257】

化合物 3 - 190 : ESI m/z : 444 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : (主なピーク) 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

30

化合物 3 - 191 : ESI m/z : 400 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.83 (br s, 1H), 7.0 - 7.5 (m, 5H), 7.74 (m, 2H), 8.51 (m, 3H), 10.21 (br s, 1H).

化合物 3 - 192 : ESI m/z : 415 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : (主なピーク) 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.21 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.69 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 5.55 (br s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.0 - 7.5 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.46 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H).

40

【0258】

化合物 3 - 194 : ESI m/z : 490 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃)
 (ppm) : 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.7 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.7 - 3.9 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.34 (br s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 7.10 (m, 2H), 8.5 (br s, 1H), 8.

50

5.1 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 10.2 (br s, 1H).

化合物 3-195: ESI m/z: 437 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.7 Hz, 1H), 2.5 - 2.7 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.7 - 3.8 (mn, 6H), 4.55 (m, 2H), 5.6 (br s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.7, 4.3 Hz, 2H), 8.54 (dd, J = 1.7, 4.3 Hz, 2H), 8.65 (br s, 1H).

化合物 3-196: ESI m/z: 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) 1.20 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 5.36 (br s, 1H), 6.9 - 7.4 (m, 5H), 8.02 (m, 1H), 8.48 (m, 3H), 9.89 (br s, 1H).

10

化合物 3-197: ESI m/z: 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): (主なピーク) 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 5.36 (br s, 1H), 6.9 - 7.3 (m, 4H), 7.51 (br s, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.51 (m, 2H).

【0259】

化合物 3-198: ESI m/z: 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): (主なピーク) 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.21 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.07.1 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.5 (1H, 他のピークと重複), 8.51 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

20

化合物 3-199: ESI m/z: 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1.0 - 1.2 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 6.4 - 6.6 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

30

化合物 3-200: ESIMS m/z: 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.0 - 1.2 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.43 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.66 (s, 1H).

化合物 3-202: ESIMS m/z: 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (br s, 3H), 3.73 (dt, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 5.50 (br s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H), 8.10 (dt, J = 1.6, 5.9 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H).

40

【0260】

化合物 3-203: ESIMS m/z: 416 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 7.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 2H), 5.59 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.14 - 7.16 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.69 - 7.72 (m, 2H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.4

50

8 (br s, 1H), 10.17 (br s, 1H) .

化合物 3 - 204 : ESI MS m/z : 363 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (br s, 3H), 3.77 (dt, J = 6.5, 7.0 Hz, 2H), 5.27 (br s, 1H), 7.39 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H) .

化合物 3 - 205 : ESI MS m/z : 354 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08 (br s, 3H), 3.73 (dt, J = 6.5, 7.0 Hz, 2H), 5.38 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.33 (br s, 1H) .

化合物 3 - 206 : ESI MS m/z : 416 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 5.52 (br s, 1H), 7.01 - 7.18 (m, 3H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.49 (br s, 1H), 10.16 (br s, 1H) .

【 0 2 6 1 】

化合物 3 - 207 : ESI MS m/z : 438 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.13 - 2.20 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.61 - 3.71 (m, 4H), 3.77 (br s, 2H), 5.66 (br s, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.31 (br s, 2H) .

化合物 3 - 208 : ESI MS m/z : 474 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.18 (quintet, J = 6.2 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.61 - 3.72 (m, 4H), 3.77 (br s, 2H), 5.35 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 4H), 8.22 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H) .

化合物 3 - 209 : ESI MS m/z : 398 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.59 - 3.75 (m, 6H), 5.31 (br s, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 8.10 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H) .

化合物 3 - 210 : ESI MS m/z : 398 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.58 - 3.62 (m, 2H), 3.67 - 3.77 (m, 4H), 5.30 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H) .

【 0 2 6 2 】

化合物 3 - 211 : ESI MS m/z : 394 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.13 - 2.21 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (br s, 3H), 3.6

10

20

30

40

50

9 (d t, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 5.21 (br s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H).

化合物 3-212: ESIMS m/z: 454 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.15 - 1.18 (m, 4H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.59 - 3.77 (m, 9H), 5.29 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.20 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H).

化合物 3-213: ESIMS m/z: 430 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.16 - 1.19 (m, 4H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.87 - 2.92 (m, 5H), 3.10 (br s, 3H), 3.68 (d t, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 5.62 (br s, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 4H), 7.92 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H). 10

化合物 3-214: ESIMS m/z: 410 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (br s, 3H), 3.67 (d t, J = 6.6, 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.47 (br s, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H). 20

【0263】

化合物 3-215: ESI m/z: 430 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1.0 - 1.2 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

化合物 3-216: ESIMS m/z: 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.22 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.68 (d t, J = 6.8, 7.3 Hz, 2H), 5.75 (br s, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 4H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (br s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H). 30

化合物 3-217: ESIMS m/z: 472 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.20 - 1.22 (m, 4H), 2.21 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (d t, J = 6.8, 7.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.37 (br s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.78 (br s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H). 40

化合物 3-218: ESIMS m/z: 425 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.95 - 3.00 (m, 2H), 3.77 (br s, 2H), 5.43 (br s, 1H), 7.20 - 7.46 (m, 5H), 7.67 - 7.70 (m, 2H), 8.50 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.16 (br s, 1H).

【0264】

化合物 3-219: ESI m/z: 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) 50

6) (ppm): 1.0 - 1.2 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.88 (br t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.7 - 4.0 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 7.64 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H).

化合物 3 - 220: ESI m/z: 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm): 1.0 - 1.2 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.88 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 7.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

10

化合物 3 - 221: ESI m/z: 418 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm): 1.0 - 1.2 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 7.1 - 7.3 (m, 4H), 7.6 - 7.8 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).

化合物 3 - 222: ESIMS m/z: 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.18 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 5.22 (br s, 1H), 7.16 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.24 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.52 - 8.54 (m, 2H).

20

【0265】

化合物 3 - 223: ESIMS m/z: 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (dt, J = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 5.44 (br s, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 2H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.77 (br s, 2H), 8.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H).

30

化合物 3 - 224: ESIMS m/z: 464 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm): 1.1 - 1.2 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

化合物 3 - 225: ESIMS m/z: 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) 1.1 - 1.2 (m, 4H), 2.2 - 2.3 (1H, 他のピークと重複), 2.26 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.75 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.7 - 7.8 (1H, 他のピークと重複), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).

40

【0266】

化合物 3 - 226: ESIMS m/z: 450 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) 1.1 - 1.2 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.8 - 7.9 (1H, 他のピークと重複), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H)

50

), 8.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

化合物 3-227: ESIMS m/z: 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.19 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (br s, 3H), 3.73 (dt, J = 6.8, 7.0 Hz, 2H), 5.22 (br s, 1H), 6.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

化合物 3-228: ESIMS m/z: 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.18 (quintet, J = 6.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.61-3.78 (m, 6H), 5.19 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

化合物 3-229: ESI m/z: 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): (主なピーク) 1.0-1.2 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.73 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

化合物 3-230: ESI m/z: 430 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1.0-1.2 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.70 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.01 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H).

【0267】

化合物 3-231: ESI m/z: 382 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 1.0-1.2 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.89 (br t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.4-3.7 (m, 6H), 4.57 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H).

化合物 3-232: ESIMS m/z: 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.18 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.71 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 5.21 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

化合物 3-233: ESIMS m/z: 430 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.20-1.33 (m, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (dt, J = 7.1, 7.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.39 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.74 (br s, 2H), 8.06-8.0

10

20

30

40

50

8 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 10.21 (br s, 1H).

化合物 3-234: ESIMS m/z: 414 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.22 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.89 (m, 2H), 5.28 (br s, 1H), 6.04 (br s, 2H), 6.62 - 6.67 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 - 7.79 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H).

【0268】

化合物 3-235: ESIMS m/z: 352 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.11 - 2.13 (m, 1H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (br s, 3H), 3.60 - 3.70 (m, 4H), 5.23 (br s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H). 10

化合物 3-236: ESIMS m/z: 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.16 - 1.18 (m, 4H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 - 3.66 (m, 6H), 3.77 (br s, 2H), 5.24 (br s, 1H), 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H). 20

化合物 3-237: ESIMS m/z: 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.23 - 1.46 (m, 4H), 2.17 - 2.27 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.96 (m, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H)

化合物 3-238: ESIMS m/z: 401 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.17 (quintet, J = 6.5 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.59 - 3.63 (m, 2H), 3.71 - 3.79 (m, 2H), 3.90 (dt, J = 6.2, 6.5 Hz, 2H), 5.11 (br s, 1H), 7.21 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H). 30

化合物 3-239: ESIMS m/z: 383 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.21 (quintet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.92 (dt, J = 6.2, 6.5 Hz, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.71 - 7.85 (m, 2H), 8.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H). 40

【0269】

化合物 3-240: ESIMS m/z: 443 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 1.23 - 1.26 (m, 4H), 2.23 (br s, 7H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.84 (br s, 1H), 6.82 (br s, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H). 50

化合物 3 - 2 4 1 : E S I M S m/z : 3 8 4 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 1 8 (d , J = 6 . 8 H z , 4 H) , 1 . 9 9 - 2 . 2 4 (m , 3 H) , 2 . 9 4 (t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 7 7 (m , 4 H) , 4 . 5 6 (d t , J = 5 . 7 , 4 7 H z , 2 H) , 5 . 3 2 (b r s , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 8 . 1 6 (b r s , 1 H) , 8 . 3 5 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 5 . 4 H z , 2 H) .

化合物 3 - 2 4 2 : E S I M S m/z : 4 1 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O) (p p m) : 1 . 1 1 - 1 . 1 6 (m , 4 H) , 2 . 1 9 - 2 . 2 7 (m , 1 H) , 2 . 5 9 - 2 . 6 4 (m , 2 H) , 3 . 4 2 - 3 . 4 8 (m , 2 H) , 5 . 2 6 (b r s , 1 H) , 5 . 9 5 - 6 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 0 9 (b r s , 1 H) , 7 . 0 2 - 7 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 1 9 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 6 7 - 7 . 8 3 (m , 2 H) , 8 . 4 5 (b r s , 1 H) , 9 . 9 4 (b r s , 1 H) , 1 1 . 3 2 (b r s , 1 H) .

10

化合物 4 - 1 : E S I m/z : 3 5 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 0 . 9 3 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 4 - 3 . 6 (m , 4 H) , 4 . 6 7 (d , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 5 . 9 0 (t , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 0 (b r s , 1 H) , 7 . 9 8 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) .

化合物 4 - 2 : E S I m/z : 4 2 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 2 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 7 1 (m , 2 H) , 2 . 6 3 (m , 4 H) , 2 . 9 5 (t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 7 - 3 . 8 (m , 6 H) , 3 . 8 4 (s , 2 H) , 5 . 3 3 (b r s , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 1 . 7 , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 1 0 (b r s , 1 H) , 8 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (d d , J = 1 . 7 , 4 . 5 H z , 2 H) .

20

【 0 2 7 0 】

化合物 4 - 3 : E S I m/z : 4 3 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 0 . 9 2 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 6 1 (m , 2 H) , 2 . 1 3 (s , 3 H) , 2 . 3 1 (m , 4 H) , 2 . 4 9 (m , 4 H) , 2 . 8 8 (b r t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 4 - 3 . 6 (m , 4 H) , 3 . 8 0 (s , 2 H) , 7 . 2 4 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 5 9 (b r s , 1 H) , 7 . 9 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) .

30

化合物 4 - 4 : E S I m/z : 3 2 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 2 . 9 1 (m , 2 H) , 3 . 0 4 (b r s , 3 H) , 3 . 5 9 (m , 2 H) , 4 . 6 7 (s , 2 H) , 5 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 5 5 (b r s , 1 H) , 7 . 8 3 (b r s , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 4 H z , 2 H) .

化合物 4 - 5 : E S I m/z : 3 5 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 2 . 2 6 (s , 6 H) , 2 . 9 1 (b r t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 0 5 (b r d , J = 4 . 0 H z , 3 H) , 3 . 5 9 (m , 2 H) , 3 . 7 8 (s , 2 H) , 7 . 2 7 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 1 (b r s , 1 H) , 7 . 8 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) .

40

化合物 4 - 6 : E S I m/z : 4 4 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 2 . 3 - 2 . 6 (m , 1 0 H) , 2 . 9 1 (b r t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 0 5 (b r d , J = 4 . 0 H z , 3 H) , 3 . 4 7 (q , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 2 7 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z , 2 H) , 7 . 6 1 (b r s , 1 H) , 7 . 8 4 (b r s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d , J = 1 . 4 , 4 . 8 H z

50

, 2 H) .

化合物 4 - 7 : E S I m / z : 4 3 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆)
 (p p m) : 1 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 4 - 2 . 6 (m , 4 H) , 2 . 9 0 (b r
 t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 0 5 (b r d , J = 4 . 0 H z , 3 H) , 3 . 4 3
 (m , 4 H) , 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 8 8 (s , 2 H) , 7 . 2 7 (d d , J = 1
 . 1 , 4 . 8 H z , 2 H) , 7 . 6 2 (b r s , 1 H) , 7 . 8 3 (b r s , 1 H)
 , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (d d , J = 1 . 1 , 4 . 8 H z , 2 H) .

【 0 2 7 1 】

化合物 4 - 8 : E S I m / z : 4 1 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆)
 (p p m) : 2 . 1 5 (s , 3 H) , 2 . 3 3 (m , 4 H) , 2 . 5 0 (m , 4 H) , 10
 2 . 9 0 (b r t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 0 5 (b r d , J = 4 . 0 H z ,
 3 H) , 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H) , 7 . 2 7 (d , J = 5 . 5 H z
 , 2 H) , 7 . 6 2 (b r s , 1 H) , 7 . 8 4 (b r s , 1 H) , 8 . 3 1 (s ,
 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 5 . 5 H z , 2 H) .

化合物 4 - 10 : E S I m / z : 3 9 9 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆
) (p p m) : 2 . 2 5 (s , 6 H) , 2 . 8 9 (b r t , J = 6 . 7 H z , 2 H)
 , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 5 - 3 . 8 (m , 6 H) , 3 . 7 7 (s , 2 H) , 7 . 2
 6 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 7 . 6 5 (b r s , 1 H) , 8 . 0 6 (b r s ,
 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) .

化合物 4 - 11 : E S I m / z : 4 8 4 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆ 20
) (p p m) : 2 . 3 - 2 . 6 (m , 8 H) , 2 . 3 6 (t , J = 6 . 2 H z , 2 H)
 , 2 . 8 9 (b r t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 4 5 (m
 , 2 H) , 3 . 5 - 3 . 8 (m , 6 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H) , 4 . 3 6 (t , J = 5
 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 1 . 7 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 6 (b r
 s , 1 H) , 8 . 0 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d ,
 J = 1 . 7 , 4 . 4 H z , 2 H) .

化合物 4 - 12 : E S I m / z : 4 8 2 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆
) (p p m) : (塩酸塩、主なピーク) 2 . 0 3 (s , 3 H) , 3 . 1 - 3 . 4 (m ,
 6 H) , 3 . 5 9 (b r t , J = 5 . 1 H z , 2 H) , 3 . 8 0 (m , 8 H) , 4 . 6
 8 (s , 2 H) , 8 . 0 1 (d , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 8 . 5 9 (s , 1 H) , 8 . 30
 8 - 8 . 9 (b r , 1 H) , 8 . 8 6 (d , J = 6 . 2 H z , 2 H) .

化合物 4 - 13 : E S I m / z : 4 5 4 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆
) (p p m) : 2 . 1 4 (s , 3 H) , 2 . 3 2 (m , 4 H) , 2 . 5 0 (m , 4 H)
 , 2 . 8 9 (b r t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 5 - 3 .
 8 (m , 6 H) , 3 . 8 1 (s , 2 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 5 H z , 2
 H) , 7 . 6 6 (b r s , 1 H) , 8 . 0 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H
) , 8 . 4 6 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 5 H z , 2 H) .

【 0 2 7 2 】

化合物 4 - 14 : E S I m / z : 4 6 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆
) (p p m) : 0 . 9 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 2 . 2 9 (q , J = 7 . 2 H 40
 z , 2 H) , 2 . 3 6 (m , 4 H) , 2 . 5 0 (m , 4 H) , 2 . 8 9 (b r t , J =
 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 5 - 3 . 8 (m , 6 H) , 3 . 8 1 (s ,
 2 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 6 (b r s ,
 1 H) , 8 . 0 6 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d , J = 1
 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) .

化合物 4 - 15 : E S I m / z : 4 4 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆
) (p p m) : (主なピーク) 2 . 4 1 (m , 4 H) , 2 . 6 8 (m , 4 H) , 2 . 8
 9 (m , 2 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 5 - 3 . 8 (m , 6 H) , 3 . 7 8 (s ,
 2 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 6 (b r s , 1 H
) , 8 . 0 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d , J = 1 . 5 50

, 4.4 Hz, 2 H) .

化合物 4 - 16 : E S I m / z : 441 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 2.50 (m , 4 H) , 2.89 (b r t , J = 6.8 Hz , 2 H) , 3.34 (s , 3 H) , 3.5 - 3.8 (m , 10 H) , 3.83 (s , 2 H) , 7.26 (d d , J = 1.6 , 4.5 Hz , 2 H) , 7.66 (b r s , 1 H) , 8.05 (b r s , 1 H) , 8.35 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.6 , 4.5 Hz , 2 H) .

化合物 4 - 17 : E S I m / z : 482 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 0.94 (d , J = 6.6 Hz , 6 H) , 2.3 - 2.6 (m , 8 H) , 2.59 (s e p t e t , J = 6.6 Hz , 1 H) , 2.89 (b r t , J = 6.9 Hz , 2 H) , 3.30 (s , 3 H) , 3.5 - 3.8 (m , 6 H) , 3.80 (b r s , 2 H) , 7.26 (d d , J = 1.7 , 4.5 Hz , 2 H) , 7.64 (b r s , 1 H) , 8.06 (b r s , 1 H) , 8.34 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.7 , 4.5 Hz , 2 H) .

10

化合物 4 - 18 : E S I m / z : 508 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 1.2 - 1.8 (m , 8 H) , 2.3 - 2.6 (m , 9 H) , 2.89 (b r t , J = 6.9 Hz , 2 H) , 3.30 (s , 3 H) , 3.5 - 3.8 (m , 6 H) , 3.80 (s , 2 H) , 7.26 (d d , J = 1.6 , 4.4 Hz , 2 H) , 7.66 (b r s , 1 H) , 8.05 (b r s , 1 H) , 8.34 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.6 , 4.4 Hz , 2 H) .

20

【 0 2 7 3 】

化合物 4 - 19 : E S I m / z : 498 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 2.3 - 2.6 (m , 10 H) , 2.89 (b r t , J = 6.9 Hz , 2 H) , 3.21 (s , 3 H) , 3.30 (s , 3 H) , 3.40 (t , J = 5.8 Hz , 2 H) , 3.5 - 3.8 (m , 6 H) , 3.81 (s , 2 H) , 7.26 (d d , J = 1.6 , 4.4 Hz , 2 H) , 7.66 (b r s , 1 H) , 8.05 (b r s , 1 H) , 8.34 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.4 , 4.4 Hz , 2 H) .

化合物 4 - 20 : E S I m / z : 438 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 0.94 (d , J = 6.6 Hz , 6 H) , 2.3 - 2.5 (m , 8 H) , 2.59 (m , 1 H) , 2.91 (b r t , J = 6.6 Hz , 2 H) , 3.05 (d , J = 4.4 Hz , 3 H) , 3.58 (m , 2 H) , 3.80 (s , 2 H) , 7.26 (d d , J = 1.5 , 4.4 Hz , 2 H) , 7.62 (b r s , 1 H) , 7.85 (b r d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 8.32 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.5 , 4.4 Hz , 2 H) .

30

化合物 4 - 21 : E S I m / z : 480 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 1.4 - 2.0 (m , 4 H) , 2.3 - 2.6 (m , 10 H) , 2.90 (b r t , J = 7.0 Hz , 2 H) , 3.04 (d , J = 4.4 Hz , 3 H) , 3.5 - 3.9 (m , 3 H) , 3.58 (m , 2 H) , 3.81 (s , 2 H) , 7.26 (d d , J = 1.8 , 4.4 Hz , 2 H) , 7.62 (b r s , 1 H) , 7.84 (b r d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 8.32 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.8 , 4.4 Hz , 2 H) .

40

化合物 4 - 22 : E S I m / z : 424 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) (p p m) : 2.4 - 2.6 (m , 4 H) , 2.91 (b r t , J = 7.0 Hz , 2 H) , 3.05 (d , J = 4.4 Hz , 3 H) , 3.3 - 3.5 (m , 4 H) , 3.58 (m , 2 H) , 3.90 (s , 2 H) , 7.27 (d d , J = 1.5 , 4.4 Hz , 2 H) , 7.62 (b r t , J = 5.4 Hz , 1 H) , 7.84 (b r d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 7.98 (s , 1 H) , 8.32 (s , 1 H) , 8.46 (d d , J = 1.5 , 4.4 Hz , 2 H) .

化合物 4 - 23 : E S I M S m / z : 452 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1.01 (t , J = 7.6 Hz , 3 H) , 1.67 - 1.76 (m , 2

50

H), 2.29 (s, 3H), 2.49 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.67 (br s, 4H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.72 (dt, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 5.28 (br s, 1H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.40 - 8.44 (m, 2H).

【0274】

化合物 4 - 25 : ESI m/z : 436 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 0.59 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.2 - 2.6 (m, 8H), 2.94 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 7.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.70 (br t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

10

化合物 4 - 32 : ESI m/z : 424 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 1.22 (br t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.2 - 2.5 (m, 8H), 2.90 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H).

化合物 4 - 33 : ESI m/z : 450 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 1.77 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.3 - 2.6 (m, 10H), 2.90 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 7.27 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.66 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.47 (br d, J = 5.3 Hz, 2H).

20

化合物 4 - 34 : ESI m/z : 454 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 1.77 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.2 - 2.6 (m, 8H), 2.89 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.4 - 3.7 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H).

30

化合物 4 - 35 : ESI m/z : 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 1.9 - 2.1 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.2 - 2.6 (m, 8H), 2.89 (br t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.5 - 3.8 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H), 7.65 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H).

【0275】

化合物 5 - 1 : ESI m/z : 370 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : (Na salt) 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 7.25 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (m, 2H).

40

化合物 5 - 2 : ESI m/z : 482 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆) (ppm) : 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.4 - 2.6 (m, 6H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 8H), 7.26 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 7.76 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.4 - 8.5 (m, 3H), 9.08 (br t, J = 5.9 Hz, 1H).

化合物 5 - 3 : ESI m/z : 509 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆)

50

(ppm) : 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.5 - 1.8 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.2 - 2.5 (m, 10H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.3 - 3.4 (m, 2H), 3.4 - 3.7 (m, 4H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.76 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.4 - 8.5 (m, 3H), 9.24 (br t, J = 5.1 Hz, 1H).

化合物 5 - 4 : ESI m/z : 439 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.3 - 3.7 (m, 10H), 3.96 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

10

化合物 5 - 5 : ESI m/z : 452 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 7.26 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

化合物 5 - 6 : ESI m/z : 475 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.78 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (br t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 9.39 (s, 1H).

20

【0276】

化合物 6 - 1 : ESI m/z : 342 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm) : 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.3 - 3.6 (m, 4H), 7.1 - 7.6 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 12.4 (br s, 1H).

30

化合物 6 - 2 : ESI m/z : 448 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (dt, J = 6.6, 7.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.3 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H).

化合物 6 - 3 : ESI m/z : 455 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.50 (br s, 1H), 7.1 - 7.2 (br, 1H), 7.16 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

40

化合物 6 - 4 : ESI m/z : 439 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.7 - 1.9 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.41 (br s, 1H), 7.0 - 7.2 (br, 1H), 7.15 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.

50

5 2 (d , J = 4 . 6 H z , 2 H) .

化合物 6 - 5 : E S I m / z : 4 6 8 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 1 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) , 1 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 4 3 (m , 4 H) , 2 . 5 5 (m , 4 H) , 2 . 7 2 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 5 1 (m , 2 H) , 3 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 8 7 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 5 . 4 5 (b r s , 1 H) , 7 . 0 - 7 . 2 (b r , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 8 . 4 2 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) .

化合物 6 - 6 : E S I m / z : 4 5 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 1 (t , J = 6 . 8 H z , 3 H) , 1 . 3 - 1 . 8 (m , 8 H) , 2 . 4 4 (m , 4 H) , 2 . 6 8 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 8 7 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 5 . 4 1 (b r s , 1 H) , 7 . 0 - 7 . 2 (b r , 1 H) , 7 . 1 5 (m , 2 H) , 8 . 2 9 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (m , 2 H) .

化合物 6 - 7 : E S I m / z : 4 1 3 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 1 (t , J = 6 . 6 H z , 3 H) , 1 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 6 H) , 2 . 6 7 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 5 1 (m , 2 H) , 3 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 8 5 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 5 . 5 3 (b r s , 1 H) , 7 . 0 - 7 . 2 (b r , 1 H) , 7 . 1 5 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) , 8 . 2 8 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) .

【 0 2 7 7 】

化合物 7 - 1 : E S I m / z : 3 4 0 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 2 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 7 2 (m , 2 H) , 2 . 9 5 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (m , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 3 H) , 5 . 2 4 (b r s , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 1 . 7 , 4 . 5 H z , 2 H) , 7 . 7 6 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d d , J = 1 . 7 , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) .

化合物 7 - 2 : E S I m / z : 3 4 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 2 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 6 - 1 . 8 (m , 2 H) , 3 . 1 6 (m , 2 H) , 3 . 5 - 3 . 6 (m , 2 H) , 3 . 7 - 3 . 8 (m , 2 H) , 4 . 3 7 (s , 3 H) , 5 . 2 5 (b r s , 1 H) , 6 . 8 - 7 . 0 (m , 2 H) , 7 . 1 - 7 . 2 (m , 1 H) , 7 . 7 3 (b r s , 1 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) .

化合物 7 - 3 : E S I m / z : 4 3 9 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l ₃) (p p m) : 1 . 0 3 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) , 1 . 7 2 (m , 2 H) , 2 . 5 3 (m , 4 H) , 2 . 9 5 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 0 1 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 3 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 6 6 (m , 4 H) , 3 . 7 3 (m , 2 H) , 4 . 7 5 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 5 . 1 8 (b r s , 1 H) , 7 . 1 7 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z , 2 H) , 7 . 7 9 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) .

【 実施例 2 4 】

【 0 2 7 8 】

製剤例 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 2	5 m g
乳糖	6 0 m g
馬鈴薯デンプン	3 0 m g
ポリビニルアルコール	2 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
タール色素	微量

10

20

30

40

50

【産業上の利用可能性】**【0279】**

本発明により、ピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤、抗腫瘍活性等を有するピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩等が提供される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/006034												
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/506, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P35/00, 35/02, C07D413/04, 413/14, 417/14</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/506, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P35/00, 35/02, C07D413/04, 413/14, 417/14</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Category*</th> <th style="width: 60%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 25%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>JP 2002-533446 A (Astra Zeneca AB.), 08 October, 2002 (08.10.02), Full text & EP 1140860 A1 & WO 00/39101 A1</td> <td style="text-align: center;">1-6, 8, 12, 16, 20-23, 30-35</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>JP 61-91184 A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 May, 1986 (09.05.86), Full text (Family: none)</td> <td style="text-align: center;">1-23, 30-35</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO 03/63794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text & EP 1467646 A2 & US 2003/137263 A1</td> <td style="text-align: center;">1-23, 30-35</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 2002-533446 A (Astra Zeneca AB.), 08 October, 2002 (08.10.02), Full text & EP 1140860 A1 & WO 00/39101 A1	1-6, 8, 12, 16, 20-23, 30-35	A	JP 61-91184 A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 May, 1986 (09.05.86), Full text (Family: none)	1-23, 30-35	A	WO 03/63794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text & EP 1467646 A2 & US 2003/137263 A1	1-23, 30-35
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	JP 2002-533446 A (Astra Zeneca AB.), 08 October, 2002 (08.10.02), Full text & EP 1140860 A1 & WO 00/39101 A1	1-6, 8, 12, 16, 20-23, 30-35												
A	JP 61-91184 A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 May, 1986 (09.05.86), Full text (Family: none)	1-23, 30-35												
A	WO 03/63794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text & EP 1467646 A2 & US 2003/137263 A1	1-23, 30-35												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>												
<p>Date of the actual completion of the international search 09 May, 2005 (09.05.05)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 24 May, 2005 (24.05.05)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006034

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

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

1. Claims Nos.: 24-29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24 to 29 are relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/006034									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07D401/14, A61K31/506, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P35/00, 35/02, C07D413/04, 413/14, 417/14											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07D401/14, A61K31/506, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P35/00, 35/02, C07D413/04, 413/14, 417/14											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2005年										
日本国実用新案登録公報	1996-2005年										
日本国登録実用新案公報	1994-2005年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	JP 2002-533446 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2002.10.08, 全文 & EP 1140860 A1 & WO 00/39101 A1	1-6, 8, 12, 16, 20-23, 30-35									
A	JP 61-91184 A (森下製薬株式会社) 1986.05.09, 全文 (ファミリーなし)	1-23, 30-35									
A	WO 03/63794 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.) 2003.08.07, 全文 & EP 1467646 A2 & US 2003/137263 A1	1-23, 30-35									
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 09.05.2005		国際調査報告の発送日 24.05.2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3229								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/006034

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求の範囲 24-29 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 24-29 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2004年1月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
	A 6 1 P 35/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 萩原 浩二
大阪府堺市堺区高須町一丁目1番53号 協和醗酵工業株式会社 堺研究所内
- (72) 発明者 梅原 浩司
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬研究センター内
- (72) 発明者 山下 順範
東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内
- (72) 発明者 大岩 奈々
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬研究センター内
- (72) 発明者 塩津 行正
東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内
- (72) 発明者 直江 知樹
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部内
- (72) 発明者 清井 仁
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC47 CC58 CC92 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC54 BC71 BC73 GA07 GA09 MA01 MA04
NA14 ZB26 ZB27

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。