

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-224263

(P2013-224263A)

(43) 公開日 平成25年10月31日(2013.10.31)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
C07H	7/04	(2006.01)	C07H	7/04	CSP	4C057
A61P	3/10	(2006.01)	A61P	3/10		4C086
A61K	31/70	(2006.01)	A61K	31/70		
A61K	31/706	(2006.01)	A61K	31/706		

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 134 頁)

(21) 出願番号	特願2010-184462 (P2010-184462)	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成22年8月19日 (2010.8.19)	(72) 発明者	柿沼 浩行 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	小橋 陽平 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	川村 円 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	塩澤 史康 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

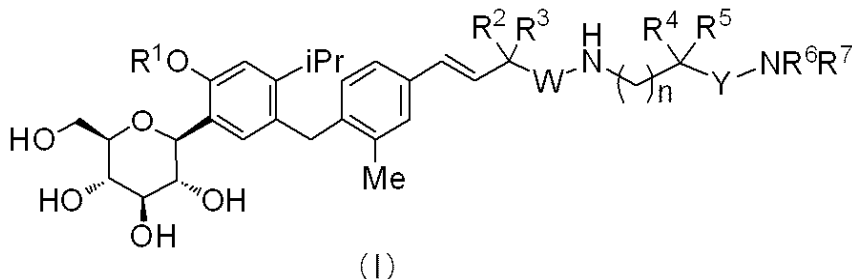
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-イソプロピルフェニルグルシトール化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 グルコース等の吸収を抑制することで、耐糖能異常若しくは糖尿病における食後高血糖を抑制する。

【解決手段】 下記式 (I) で表される 4-イソプロピルフェニル・グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩。



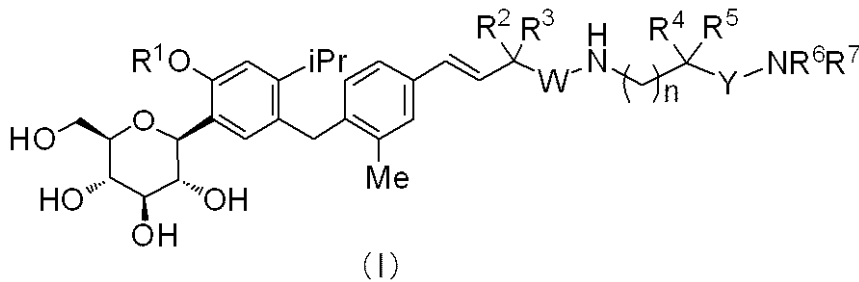
式中、 R^1 は、水素原子又は置換 C_{1-4} アルキル基を示し、 R^2 及び R^3 は、水素原子、メチル基、エチル基若しくはヒドロキシメチル基を示し、 R^4 及び R^5 は、水素原子、メチル基若しくはヒドロキシメチル基を示し、 n は0又は1を示し、 R^6 は水素原子、置換ピペリジル基若しくは置換 C_{1-6} アルキル基を示し、 R^7 は水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示し、 W は単結合、メチレン基又はカルボニル基を示し、 Y は C_{1-4} アルキレン基又はカルボニル基を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で表される 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

【化 1】



10

式中、

R^1 は、水素原子又は“水酸基若しくはハロゲン原子で置換されても良い C_{1-4} アルキル基”であり、

R^2 及び R^3 は、同一若しくは異なって、水素原子、メチル基、エチル基若しくはヒドロキシメチル基であり、

又は、 R^2 及び R^3 は、隣接する炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を形成し、

R^4 及び R^5 は、同一若しくは異なって、水素原子、メチル基若しくはヒドロキシメチル基であり、

20

又は、 R^4 及び R^5 は、隣接する炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基若しくは C_{4-6} ヘテロシクリル基を形成し、

n は 0 又は 1 であり、

R^6 は水素原子、“ベンジル基で置換されても良いピペリジル基”若しくは“同一若しくは異なって、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、ウレイド基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（該 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は、アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基若しくは水酸基から選ばれる 1 から 3 個の基で置換されても良い）、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基（該 C_{2-7} アルカノイルアミノ基はアミノ基で置換されても良い）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基、フェニル基（該フェニル基は水酸基で置換されても良い）、ピリジル基若しくはピペリジル基から選ばれる 1 から 3 個の基で置換された C_{1-6} アルキル基”であり、

30

R^7 は、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基であり、

又は、 R^6 及び R^7 は、隣接する窒素原子と共に“ C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は C_{2-7} アルコキシカルボニル基若しくは水酸基で置換されても良い）、カルバモイル基若しくは C_{2-7} アルカノイル基（該 C_{2-7} アルカノイル基はアミノ基で置換されても良い）から選ばれる 1 個の基で置換されても良いピペラジニル基”若しくは“水酸基、カルバモイル基、ウレイド基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基、モルホリノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基（該 C_{1-6} アルキルアミノ基は、アミノ基、カルバモイル基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基で置換されても良い）、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基（該 C_{2-7} アルカノイルアミノ基はアミノ基で置換されても良い）若しくは C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基（該 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基は 1 ~ 3 個の水酸基で置換されても良い）から選ばれる 1 個の基で置換されても良いピペリジノ基”を形成し、

40

W は単結合、メチレン基 (CH_2) 又はカルボニル基 ($C=O$) を示し、

Y は C_{1-4} アルキレン基又はカルボニル基 ($C=O$) を示す。

【請求項 2】

W が単結合又はメチレン基 (CH_2) を示す、請求項 1 に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

50

ただし、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及び Y は、請求項 1 で定義した通りである。

【請求項 3】

W がカルボニル基 ($C=O$) を示す、請求項 1 に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

ただし、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及び Y は、請求項 1 で定義した通りである。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むナトリウム依存性グルコース共輸送体 1 (SGLT1) 活性阻害剤。 10

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む食後高血糖改善薬。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む糖尿病の予防又は治療薬。

【請求項 7】

糖尿病の予防又は治療用の薬剤の製造における、請求項 1 ~ 3 に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、小腸でのグルコース及びガラクトースの吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体 1 (以下、適宜に「SGLT1」と略記する。) に特異的な阻害活性を有する 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

血糖値はメタボリックシンドロームのバイオマーカーの一つとなっており、空腹時血糖が 126 mg/dL 以上を示すと糖尿病と診断される。また、空腹時血糖が正常であっても、食後 2 時間血糖値が $140 \sim 200 \text{ mg/dL}$ の場合には、耐糖能異常 (又は食後高血糖) と診断される。近年の疫学的研究によれば、耐糖能異常が心血管障害のリスクを高めると報告されている (非特許文献 1 及び 2 参照)。さらに、運動療法や薬物治療を施すことで耐糖能異常から 2 型糖尿病への移行を抑制し、高血圧の発症も有意に抑制することが報告されている (非特許文献 3 参照)。 30

【0003】

以上のことから、食後高血糖を抑制することが糖尿病やメタボリックシンドロームの発症抑制に重要であると考えられ、食後高血糖をコントロールする薬剤の需要が高まりつつある。

【0004】

従来、食後高血糖改善薬としては、糖類の加水分解酵素を阻害し、小腸からの糖の吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害剤が汎用されてきたが、新しい作用機序を有する食後高血糖改善薬の開発も行われている。 40

【0005】

哺乳動物の小腸上皮には高い頻度でナトリウム依存性グルコース共輸送体 1 (SGLT1) が発現している。この SGLT1 は小腸において、ナトリウムに依存し、グルコース又はガラクトースの能動輸送を司ることが知られている。そこで、SGLT1 活性を阻害することによって、食事由来のグルコース吸収を抑制し、食後高血糖の予防又は治療に用いることができる、ピラゾール誘導体が報告されている (特許文献 1 ~ 6 参照)。一方で、腎臓には高頻度にナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 (SGLT2) が発現してお 50

り、糸球体で一旦濾過されたグルコースはSGLT2を介して再吸収される（非特許文献4参照）。そして、SGLT2活性を阻害することによって、尿への糖排泄が促進され、血糖低下作用を示すことが報告されている（非特許文献5参照）。SGLT2阻害剤の特徴として、随時血糖を低下させる作用が優れているが、SGLT1阻害剤の様に食後高血糖を是正する作用は低い。また、SGLT1活性に加えて、SGLT2活性も同時に阻害するC-フェニル グルシトール誘導体についての報告もある（特許文献7参照）。

【0006】

一方、食後高血糖改善薬のような持続投与が必要な薬剤にとっては、薬効量と、毒性、副作用の発現量との間の安全域が広いことが重要である。特に、体内残留性薬物の場合は、治療に必要な投与量をコントロールすることが難しく、体内に残留している薬物が加算されて過剰量の薬物の効果が発現されることになり、予期せぬ毒性及び副作用につながる。例えば、分子内に3級アミンの様な親水性基と芳香環の様な疎水性基をもつ、陽イオン性薬物は、リン脂質と疎水結合し、ライソゾーム内に取り込まれ全身の器官に蓄積されることがあることが知られている。代表例として、クロロキンでは網膜障害、パーヘキシリンでは肺や小脳に変化があり神経障害が問題となった（非特許文献6参照）。

【0007】

したがって、薬物は、薬効を示した後に体内から速やかに排泄されることが望ましく、特に、持続投与が必須の食後高血糖改善薬では、体内残留性の問題のない薬物が望まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第WO2002/098893号パンフレット

【特許文献2】国際公開第WO2004/014932号パンフレット

【特許文献3】国際公開第WO2004/018491号パンフレット

【特許文献4】国際公開第WO2004/019958号パンフレット

【特許文献5】国際公開第WO2005/121161号パンフレット

【特許文献6】国際公開第WO2004/050122号パンフレット

【特許文献7】国際公開第WO2007/136116号パンフレット

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Pan XR, et al. Diabetes Care, 第20巻, 537頁, 1997年

【非特許文献2】M Tominaga, et al. Diabetes Care, 第22巻, 920頁, 1999年

【非特許文献3】J. - L. Chiasson, et al. Lancet, 第359巻, 2072頁, 2002年

【非特許文献4】E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 第280巻, F10頁, 2001年

【非特許文献5】G. Toggenburger, et al. Biochem. Biophys. Acta., 第688巻, 557頁, 1982年

【非特許文献6】日薬理誌 Folia Pharmacol. Jpn. 第113巻, 19頁, 1999年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、薬効量と毒性、副作用の発現量との間の安全域が広いSGLT1阻害作用を示す4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその塩、及びそれらを含む医薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは前記課題を解決するために鋭意研究した結果、アグリコンの末端に特異な側鎖を導入して得られる、下記一般式(I)で示される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物が、優れたSGLT1活性阻害作用を有することを見出し、本発明を完成

10

20

30

40

50

するに至った。

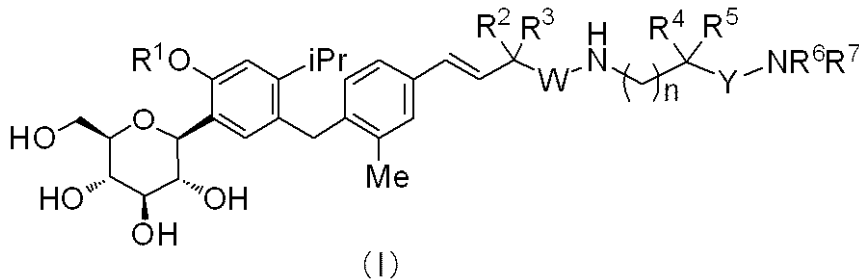
【0012】

以下に、本発明の4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物（以下、「本発明化合物」という）の態様を述べる。

(1) 下記一般式(I)で表される4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

【0013】

【化1】



10

式中、

R^1 は、水素原子又は“水酸基若しくはハロゲン原子で置換されても良い C_{1-4} アルキル基”であり、

R^2 及び R^3 は、同一若しくは異なって、水素原子、メチル基、エチル基若しくはヒドロキシメチル基であり、

又は、 R^2 及び R^3 は、隣接する炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を形成し、

R^4 及び R^5 は、同一若しくは異なって、水素原子、メチル基若しくはヒドロキシメチル基であり、

又は、 R^4 及び R^5 は、隣接する炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基若しくは C_{4-6} ヘテロシクリル基を形成し、

n は0又は1であり、

R^6 は水素原子、“ベンジル基で置換されても良いピペリジル基”若しくは“同一若しくは異なって、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、ウレイド基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基（該 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基は、アミノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基若しくは水酸基から選ばれる1から3個の基で置換されても良い）、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基（該 C_{2-7} アルカノイルアミノ基はアミノ基で置換されても良い）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基、フェニル基（該フェニル基は水酸基で置換されても良い）、ピリジル基若しくはピペリジル基から選ばれる1から3個の基で置換された C_{1-6} アルキル基”であり、

30

R^7 は、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基であり、

又は、 R^6 及び R^7 は、隣接する窒素原子と共に“ C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は C_{2-7} アルコキシカルボニル基若しくは水酸基で置換されても良い）、カルバモイル基若しくは C_{2-7} アルカノイル基（該 C_{2-7} アルカノイル基はアミノ基で置換されても良い）から選ばれる1個の基で置換されても良いピペラジニル基”若しくは“水酸基、カルバモイル基、ウレイド基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基、モルホリノ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基（該 C_{1-6} アルキルアミノ基は、アミノ基、カルバモイル基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基で置換されても良い）、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基（該 C_{2-7} アルカノイルアミノ基はアミノ基で置換されても良い）若しくは C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基（該 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基は1~3個の水酸基で置換されても良い）から選ばれる1個の基で置換されても良いピペリジノ基”を形成し、

40

Wは単結合、メチレン基(CH_2)又はカルボニル基($C=O$)を示し、

Yは C_{1-4} アルキレン基又はカルボニル基($C=O$)を示す。

50

【0014】

(2) (1)に記載の4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩(ただし、同時にWとYがカルボニル基である場合を除く)：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 、W及びYは、(1)で定義した通りである。

【0015】

(3) Wは単結合又はメチレン基(CH_2)を示す、(1)又は(2)に記載の4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及びYは、(1)で定義した通りである。

10

【0016】

(4) Wがカルボニル基($C=O$)を示す、(1)又は(2)に記載の、4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 及びYは、(1)で定義した通りである。

【0017】

(5) Yが C_{1-4} アルキレン基を示す、(1)、(2)又は(4)に記載の、4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び n は、(1)で定義した通りである。

20

【0018】

(6) Yがカルボニル基($C=O$)を示す、(1)、(2)又は(4)に記載の、4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び n は、(1)で定義した通りである。

【0019】

(7) R^1 が水素原子を、 R^2 及び R^3 がメチル基を、 R^4 及び R^5 がメチル基を、 n が0を、 R^6 が“水酸基、ジ C_{1-4} アルキルアミノ基から選ばれる1個の基で置換された C_{3-5} アルキル基”を、 R^7 が水素原子を、Wがカルボニル基($C=O$)を、Yがカルボニル基($C=O$)を示す、(1)、(4)又は(6)に記載の、4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩。

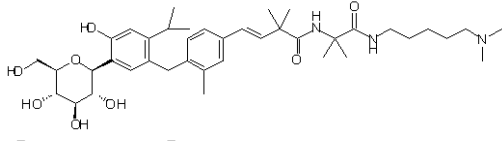
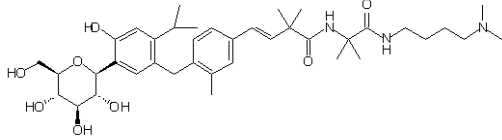
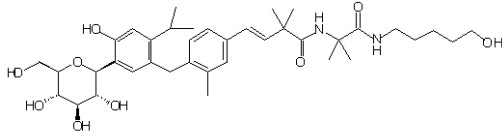
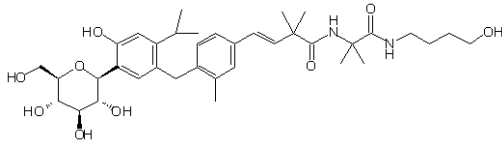
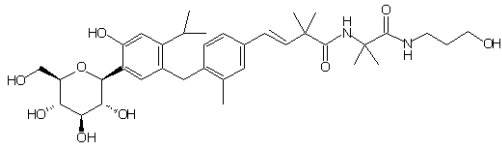
30

【0020】

(8) 下記に示す、(1)、(4)、(6)又は(7)に記載の4-イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩：

【0021】

【化 2】



10

20

【 0 0 2 2 】

(9) (1) ~ (8) に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むナトリウム依存性グルコース共輸送体 1 (S G L T 1) 活性阻害剤。

【 0 0 2 3 】

(1 0) (1) ~ (8) に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む食後高血糖改善薬。

【 0 0 2 4 】

(1 1) (1) ~ (8) に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む糖尿病の予防又は治療薬。

30

【 0 0 2 5 】

(1 2) 糖尿病の予防又は治療用の薬剤の製造における、(1) ~ (8) に記載の 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 6 】

本発明により、SGLT1 活性を阻害する 4 - イソプロピルフェニル グルシトール化合物を提供することが可能となった。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 7 】

本発明において使用する用語を以下に定義する。

40

【 0 0 2 8 】

本発明において、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」及び「sec」はセカンダリーを、「t」及び「tert」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを示す。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

「C₁₋₄アルキル基」とは、炭素原子を 1 - 4 個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、tert - ブチル基が挙げられる。

「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素原子を 1 - 6 個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチ

50

ル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基が挙げられる。

「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、炭素原子を3-6個有する環状のアルキル基を意味する。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「C₄₋₆ヘテロシクリル基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から同一または異なって選ばれる1つ以上の原子と1から5個の炭素原子からなる、4から6員環の単環系飽和複素環基を意味する。例えば、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基が挙げられる。

「C₂₋₇アルカノイル基」とは、「炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキル基」を有するカルボニル基を意味する。例えば、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、i-ブチリル基、n-バレリル基、i-バレリル基、ピバロイル基が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、前記の「C₁₋₆アルキル基」を、置換基として1個有するアミノ基を意味する。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基が挙げられる。

「ジC₁₋₄アルキルアミノ基」とは、前記の「C₁₋₄アルキル基」を、置換基として同一又は異なって2個有するアミノ基を意味する。例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジ(i-プロピル)アミノ基、エチルメチルアミノ基、メチル(n-プロピル)アミノ基が挙げられる。

「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、「炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシ基」とカルボニル基が結合した基を意味する。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基」とは、前記の「C₁₋₆アルキルアミノ基」とカルボニル基が結合した基を意味する。例えば、メチルアミノカルボニル基が挙げられる。

「C₂₋₇アルカノイルアミノ基」とは、前記の「C₂₋₇アルカノイル基」とアミノ基が結合した基を意味する。例えば、アセトアミド基が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記の「C₁₋₆アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基を意味する。例えば、メタンスルホンアミド基が挙げられる。

「C₁₋₆アルキルアミノカルボニルアミノ基」とは、前記の「C₁₋₆アルキルアミノ基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基を意味する。例えば、メチルアミノカルボニルアミノ基が挙げられる。

「C₁₋₄アルキレン基」とは、炭素原子を1から4個有する2価の炭化水素基を意味する。例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基が挙げられる。

【0029】

「製薬学的に許容される塩」とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ヘキサ酸塩、オクタン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチオン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルタル酸塩、ピメリン酸塩、スベリン酸塩、アゼライン酸塩、セバシン酸塩、1,9-ノナンジカルボン酸塩、ドデカン二酸塩、トリデカン二酸塩、テトラデカン二酸塩、ペンタデカン二酸塩、ヘキサデカン二酸塩、ヘプタデカン二酸塩、安息香酸塩、2-ヒドロキシ安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、乳酸塩、馬尿酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、トランスケイ皮酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン

10

20

30

40

50

酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N - アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩を挙げることができる。

【0030】

「本発明化合物又はその塩」には、それらの製薬学的に許容される水和物も包含される。本発明化合物又はその塩は、大気にさらされ、あるいは製造過程で、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明における水和物には、そのような水和物も含まれる。

【0031】

「食後高血糖改善薬」とは、食後高血糖を抑制することにより、食後高血糖に関連する疾患、例えば、糖尿病やメタボリックシンドロームの発症を抑制する、若しくは、それらの疾患を治療する薬物をいう。ここで、「食後高血糖」とは、食後に血糖値が異常に高くなる状態、具体的には、食後2時間の血糖値が140mg/dLを上回る状態をいう。

【0032】

本発明化合物の有用性について以下に説明する（詳細は以下の試験例参照）。

【0033】

本発明化合物は、強いSGLT1阻害活性を有する。したがって、本発明化合物は、優れた血糖低下作用を示す医薬品として実用性に優れた性質を有すると考えられる。

【0034】

本発明化合物を医薬として提供する場合、固形剤、液剤等の種々の態様の製剤形態を適宜に採択することができる。その際、製薬学的に許容される担体を配合することも可能である。そのような担体の例としては、一般的な賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒などが挙げられる。本発明の化合物とこれらの担体から、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤等を調製することができる。

【0035】

例えば、本発明化合物と固形製剤の製造等に用いられる一般的な賦形剤等を混合した後に打錠し、経口投与用の錠剤として提供することができる。

【0036】

また、本発明化合物は、 β -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等に包接させて、その溶解性を改善することも可能である。

【0037】

本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なってくるが、成人に対し、1日当たり0.1~1000mg/kg体重であり、0.1~2000mg/kg体重が好ましく、0.1~10mg/kg体重がより好ましい。これを1日1回から数回に分けて投与することができる。

【0038】

本発明化合物は、以下に示す方法によって合成することができるが、下記製造法は一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。

【0039】

製造法1

Wがカルボニル基でYが単結合あるいはC₁₋₄アルキレン基である本発明化合物(I)は以下の方法で合成することができる。

ただし、Xはアセチル基またはアセチルオキシ基若しくはハロゲン原子で置換されても良いC₁₋₄アルキル基を示し、R^{2A}及びR^{3A}は、同一若しくは異なって、水素原子、メチル基、若しくはエチル基、

又は、R^{2A}及びR^{3A}は、隣接する炭素原子と共にC₃₋₆シクロアルキル基、2,2-ジメチルジオキサニル基を形成する。R^{6A}は前記R⁶またはアミノ基がtert-ブチルカーボネート(Boc)で保護されたR⁶を示し、mは1から4の整数を示し、その他の記号

10

20

30

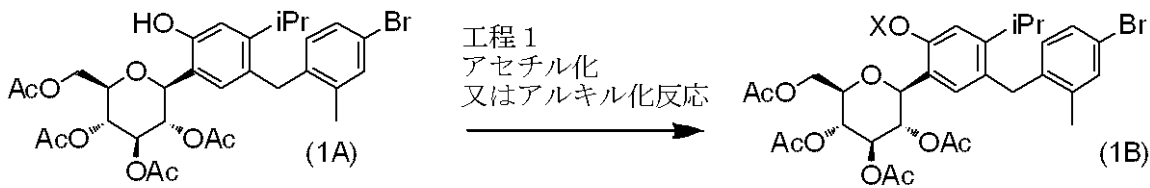
40

50

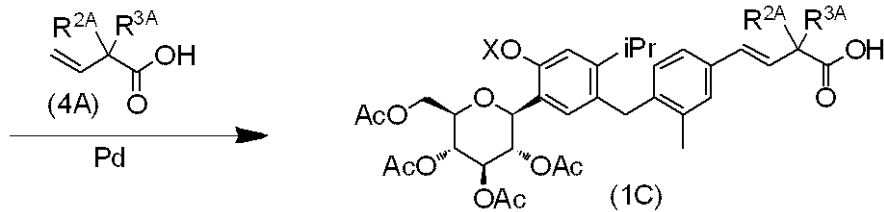
は前記と同義である。

【 0 0 4 0 】

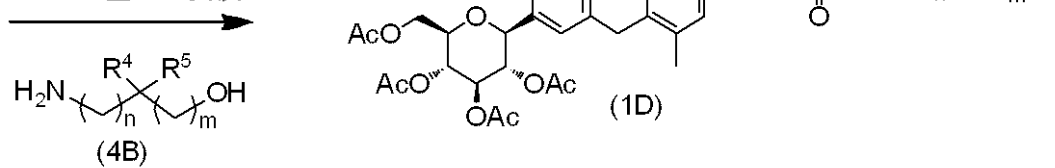
【 化 3 】



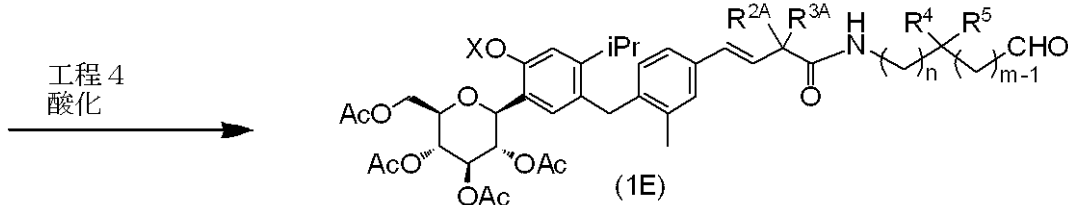
工程 2
Heck反応



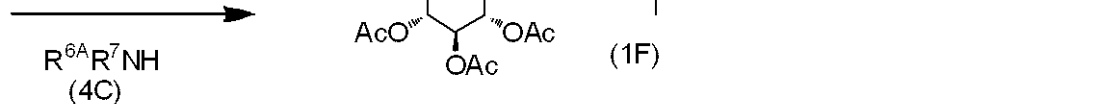
工程 3
アミド基への変換



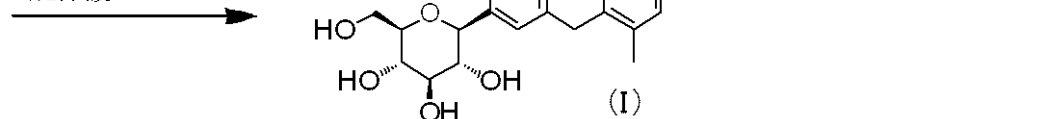
工程 4
酸化



工程 5
還元的アミノ化



工程 6
脱保護



【 0 0 4 1 】

(1) 工程 1 (アセチル化またはアルキル化)

化合物 (1 A) の水酸基を、アセチル基で保護する、またはメチル化等のアルキル化を行うことで、中間体 (1 B) を製造することができる。化合物 (1 A) と、無水酢酸、またはアセチルクロリド等を溶媒中、適当な塩基存在下反応させ中間体 (1 B) を得ることができる。反応に用いる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド等である。塩基としてはトリエチルアミン、コリジン、ピリジン等が好挙げられる。触媒として 4 - ジメチルアミ

10

20

30

40

50

ノピリジン等を用いることもできる。また、好ましい反応温度は0 ~ 室温である。一方、化合物(1A)と、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等を溶媒中、適当な塩基存在下反応させ中間体(1B)を得ることができる。反応に用いる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン等である。塩基としては炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

【0042】

(2) 工程2 (Hecck反応)

化合物(1B)とオレフィンカルボン酸(4A)をパラジウム触媒とホスフィンリガンド、及び適当な塩基の存在下、Hecck反応を行うことにより化合物(1C)を得ることができる。このとき用いるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウムクロリド、パラジウム活性炭等が挙げられる。ホスフィンリガンドとしてはトリフェニルホスフィンやトリ-*o*-トリルホスフィン等が挙げられる。また、塩基にはトリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、カリウム *t*-ブトキシド等が用いられる。反応に用いられる溶媒としては、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は0 ~ 還流温度である。マイクロウェーブを用いることもある。

10

【0043】

(3) 工程3 (アミド基への変換)

化合物(1C)をアミン(4B)と縮合し、化合物(1D)を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(EDC-HCl)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、EDC-HCl/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-*l*-水和物(HOBt·H₂O)等が挙げられる。ここでの反応温度は0 ~ 60 である。

20

【0044】

(4) 工程4 (酸化)

化合物(1D)の1級アルコールを酸化することで、化合物(1E)を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド等が好ましく、酸化剤としては、Dess-Martin periodinane、IBX等が好ましい。ここでの反応温度は0 ~ 室温である。

30

【0045】

(5) 工程5 (還元的アミノ化)

化合物(1E)とアミン(R^{6A}R⁷NH(4C))を用いた還元的アミノ化反応によって、化合物(1F)を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール等が挙げられる。また、基質によっては酢酸を加えると収率が向上することがある。還元剤としては、NaBH(OAc)₃、NaBH₃CN、ボラン-2-ピコリン錯体等が挙げられる。ここでの反応温度は0 ~ 室温である。

40

(6) 工程6 (脱保護)

化合物(1F)中のBoc基を酸性条件下で除去し、アセチル(Ac)基を塩基性条件下で除去することで化合物(I)を得ることができる。Boc基には、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサンの溶媒中、または無溶媒で塩酸またはトリフルオロ酢酸を作用させる。アセチル基には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、含水メタノール等が挙げられる。ここでの反応温度は0 ~ 60 である。R^{2A}及びR^{3A}が隣接する炭素原子と共に2,2-ジメチルジオキサンル基を形成している場合、そのアセチル基を酸性条件下で除

50

去し、ヒドロキシメチル基へ変換することができる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられ、酸としては塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等を用いることができる。

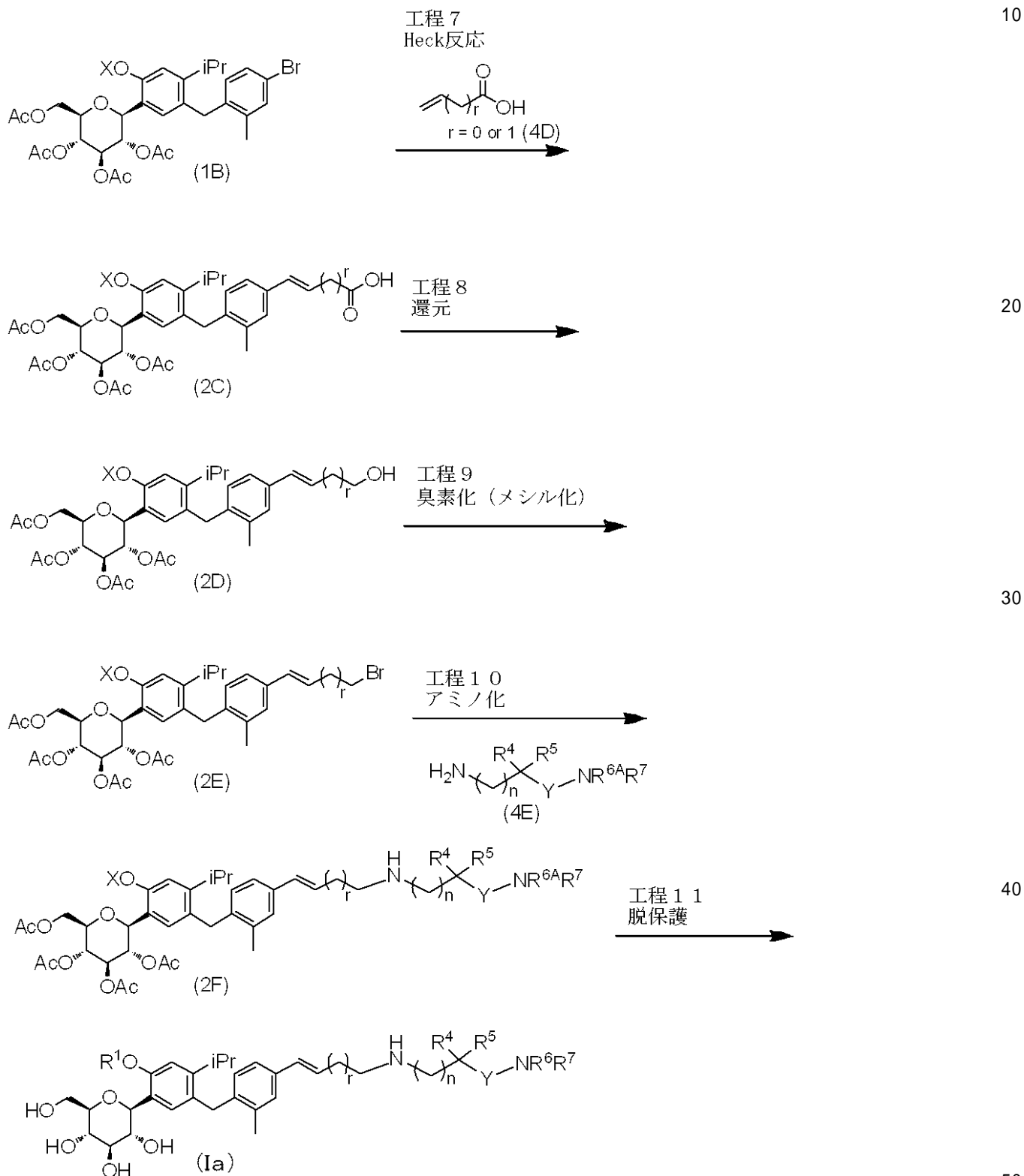
【0046】

製造法 2

また、Wが単結合、またはメチレン基でYがカルボニル基である本発明化合物(Ia)は以下の方法で合成することができる。

【0047】

【化4】



【 0 0 4 8 】

(7) 工程 7 (H e c k 反 応)

化合物 (1 B) とアクリリックアシッドやブテノイックアシッド (4 D) から製造法 1 の工程 2 に記載した H e c k 反 応 を 行 う こ と に よ り、 化 合 物 (2 C) を 得 る こ と が 可 能 である。

【 0 0 4 9 】

(8) 工程 8 (還 元)

化合物 (2 C) のカルボキシ基を還元することで、化合物 (2 D) を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。還元剤としては、ボラン - テトラヒドロフラン錯体が挙げられる。反応温度は 0 ~ 6 0 °C であり、室温が好ましい。

10

【 0 0 5 0 】

(9) 工程 9 (臭 素 化 また は メ シ ル 化)

化合物 (2 D) の 1 級アルコールを臭素化またはメシル化することで、化合物 (2 E) を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。プロモ化の試薬としては、トリフェニルホスフィン (P P h ₃) - D E A D - 臭化リチウム、P P h ₃ - 四臭化炭素、N - プロモスクシンイミド (N B S) 等が挙げられる。また、メシル化の試薬としてはトリエチルアミン存在下にメタンスルホニルクロリドを用いる。反応温度は 0 ~ 室温である。また、メタンスルホニル誘導体は不安定であるため、製造後工程 1 0、アミン (4 E) との置換反応に速やかに供することが好ましい。

20

【 0 0 5 1 】

(1 0) 工程 1 0 (ア ミ ノ 化)

化合物 (2 E) にアミン (4 E) を作用させ、化合物 (2 F) を得ることができる。この反応に使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、反応温度は室温 ~ 1 5 0 °C である。

【 0 0 5 2 】

(1 1) 工程 1 1 (脱 保 護)

上記で得られた化合物 (2 F) を製造法 1 の工程 6 に記載した脱保護反応によって化合物 (I a) へ導くことができる。

30

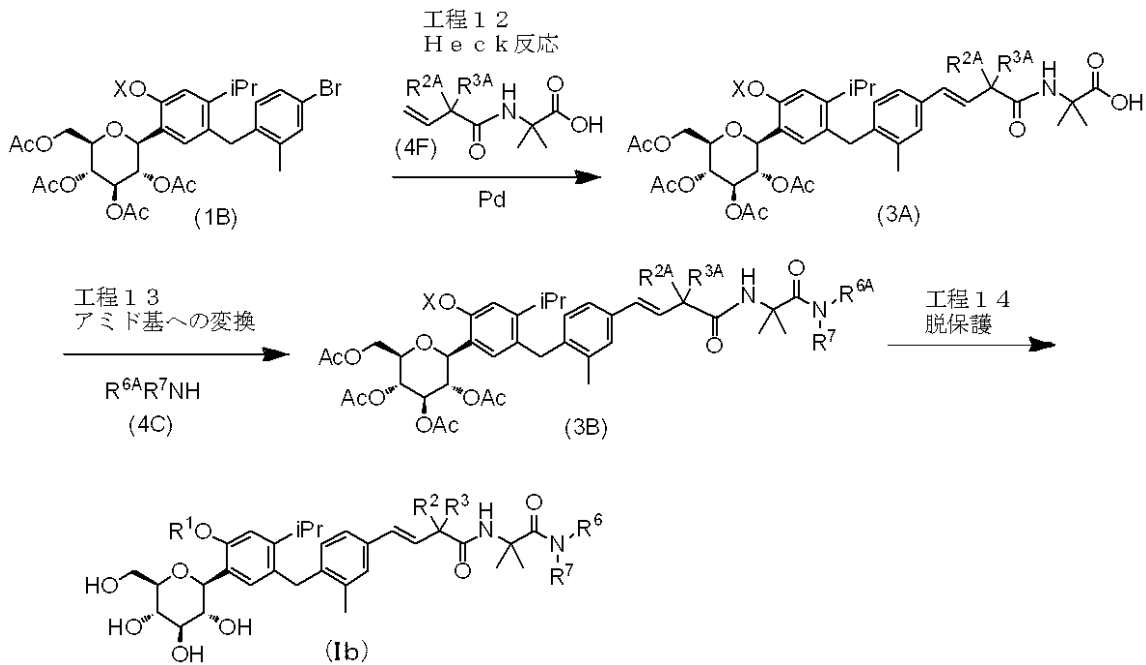
【 0 0 5 3 】

製造法 3

W と Y が共にカルボニル基である本発明化合物 (I b) は以下に示す方法で合成することができる。

【 0 0 5 4 】

【化5】



10

【0055】

20

(12) 工程12 (H e c k 反応)

化合物(1B)と化合物(4F)を用いて製造法1の工程2に記載したH e c k 反応を行うことにより、化合物(3A)を得ることができる。

【0056】

(13) 工程13 (アミド基への変換)

化合物(3A)とアミン(4C)を用いて製造法1の工程3に記載した脱水縮合反応を行うことにより、化合物(3B)を得ることができる。

【0057】

(14) 工程14 (脱保護)

上記で得られた化合物(3B)を製造法1の工程6に記載した脱保護反応によって化合物(Ib)へ導くことができる。

30

【0058】

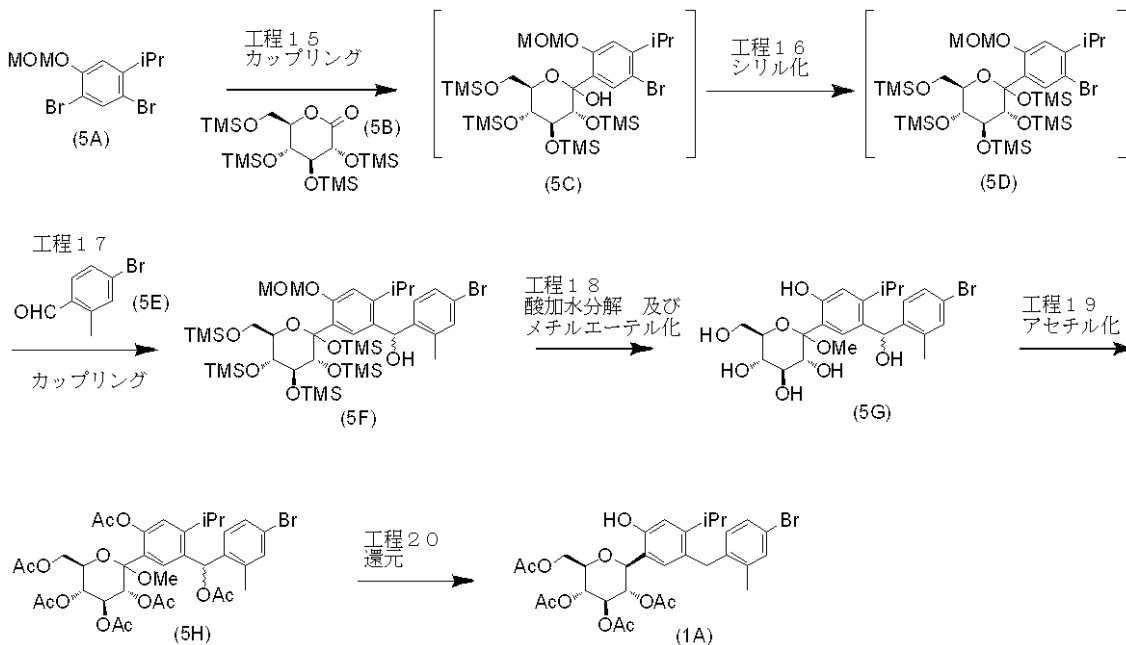
中間体(1A)の製造法

中間体(1A)は以下に示す方法で合成することができる。

ただし、記号は前記と同義である。

【0059】

【化 6】



10

【 0 0 6 0】

(1 5) 工程 1 5 (カップリング)

化合物 (5 A) に *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いてアリ-ルリチウム試薬を調製することができる。これに、グルコノラクトン (5 B) を加えることで化合物 (5 C) を得ることができる。このとき反応に用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン等が挙げられる。反応温度は - 8 0 ~ 室温であり、好ましくは - 7 8 ~ - 2 5 である。

20

【 0 0 6 1】

(1 6) 工程 1 6 (シリル化)

上記工程 1 5 に引き続いて、化合物 (5 C) の 1 位水酸基をトリメチルシリル基等のシリル基で保護することができる。工程 1 5 の反応液に、トリメチルシリルクロリドを反応させ化合物 (5 D) を得ることができる。反応に用いる溶媒および反応温度は、工程 1 5 と同じである。

30

【 0 0 6 2】

(1 7) 工程 1 7 (カップリング)

上記工程 1 6 に引き続いて、生成した化合物 (5 D) に *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属試薬を用いてアリ-ルリチウム試薬を調製することができる。これに、アルデヒド (5 E) を加えることで化合物 (5 F) を得ることができる。このとき反応に用いられる溶媒および好ましい反応温度は、工程 1 5 と同じである。

40

【 0 0 6 3】

(1 8) 工程 1 8 (酸加水分解及びメチルエーテル化)

化合物 (5 F) 中の MOM 基とシリル基を同時に酸性条件下メタノール中で除去すると共に、糖の 1 位をメチルエーテル化し、化合物 (5 G) を得ることができる。このとき用いる酸としては、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸一水和物、ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸等を用いることができる。反応温度は用いる酸によって異なるが、0 ~ 1 0 0 、好ましくは 2 5 ~ 8 0 である。

【 0 0 6 4】

(1 9) 工程 1 9 (アセチル化)

化合物 (5 G) 中の水酸基をアセチル基で保護することにより、化合物 (5 H) を得ることができる。化合物 (5 G) と、無水酢酸、またはアセチルクロリド等を溶媒中、適当

50

な塩基存在下反応させ化合物(5H)を得ることができる。反応に用いる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等である。塩基としてはトリエチルアミン、コリジン、ピリジン等が挙げられる。反応の触媒として4-ジメチルアミノピリジンを用いることもできる。また、反応温度は0～室温である。

【0065】

(20)工程20(還元)

化合物(5H)と Et_3SiH 、 $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ 、 $t\text{-BuMe}_2\text{SiH}$ 又は Ph_2SiHCl を、酸の存在下で反応させ、化合物(1A)を得ることができる。この反応に使用する酸としては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 CF_3COOH 、 InCl_3 、 TiCl_4 、 TMSOTf 、*p*-トルエンスルホン酸一水和物、メタンスルホン酸等が挙げられ、溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はそれらの混合溶媒が挙げられ、好ましい溶媒はアセトニトリル/クロロホルム、アセトニトリル/ジクロロメタン、アセトニトリル/テトラヒドロフラン、アセトニトリル/テトラヒドロフラン/トルエン等のアセトニトリルと他の溶媒との混合溶媒である。

【実施例】

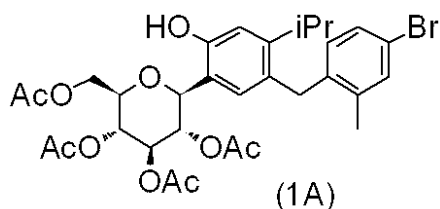
【0066】

以下に、参考例、実施例及び試験例を挙げ、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

参考例1 中間体(1A)の製造

【0067】

【化7】

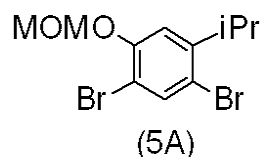


【0068】

(1)参考例1-1 化合物(5A)

【0069】

【化8】



3-イソプロピルフェノール(160g, 1.18mol)の酢酸(1.6L)溶液に、氷冷で内温が19を超えないように臭素(469g, 2.94mol)の酢酸(320mL)溶液を32分かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。トルエン(1.6L)を加えた後に氷冷し、内温20を超えないように10%亜硫酸ナトリウム水溶液(1.0L)を滴下して有機層を分離した。その有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液(1.0L)、10%食塩水(1.0L)で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、淡黄色油状の2,4-ジブロモ-5-イソプロピルフェノール(342g, 99%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H) 3.25 (sept, $J=6.8$ Hz, 1 H) 5.40 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H).

【0070】

2,4-ジブロモ-5-イソプロピルフェノール(512g, 1.74mol)のクロロホルム(1.74L)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(364mL, 2.

0.9 mol) を加えて氷冷した。クロロメチルメチルエーテル (1.59 mL, 2.09 mol) を1時間かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 L) を滴下して有機層を分離した。その有機層を1 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 L)、水 (1.5 L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を減圧蒸留 (0.93 ~ 1.5 hPa, 122 ~ 137 °C) にて精製し、淡黄色油状化合物 (5A) (5.48 g, 96%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.22 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 3.28 (sept, J=6.8 Hz, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 5.23 (s, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 339[M+H]⁺, 341[M+2+H]⁺.

10

【0071】

(2) 参考例 1 - 2 中間体 (1A)

化合物 (5A) (2.00 g, 0.592 mol) のテトラヒドロフラン (2.84 L) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -80 ~ -76 °C にて 2.69 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (231 mL, 0.621 mol) を20分かけて滴下し、同温にて35分間攪拌した。次いで 2,3,4,6-テトラ-O-トリメチルシリル-D-グルコノ-1,5-ラクトン (290 g, 0.621 mol) のテトラヒドロフラン (800 mL) 溶液を55分かけて滴下し、同温にて50分間攪拌した。さらにトリメチルクロロシラン (75.7 mL, 0.621 mol) を15分かけて滴下し、同温にて2時間攪拌した。次いで 2.69 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (319 mL, 0.858 mol) を29分かけて滴下し、同温にて40分間攪拌した。最後に 4-プロモ-2-メチルベンズアルデヒド (130 g, 0.651 mol) のテトラヒドロフラン (800 mL) 溶液を54分かけて滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応液に水 (2.85 L) を加えて室温まで温めた。トルエン (2.0 L) を加えて有機層を分離し、溶媒を減圧下留去した。

20

【0072】

得られた残渣 (5.46 g) をメタノール (3.0 L) に溶解し、メタンスルホン酸 (3.84 mL, 0.0592 mol) を加えて1.5時間加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後、トリエチルアミン (25 mL, 0.179 mol) で中和し、反応混合物を濃縮した。濃縮物をトルエン (1.0 L) に溶解し、水 (0.5 L, 1.0 L) で洗浄した。その有機層に1 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 L) とトルエン (1.0 L) を加えて分液操作を行い、水層を分離した。その水層をトルエン (1.0 L, 0.5 L) で洗浄した。水層に10%塩酸 (0.7 L) を加えトルエン (1.0 L) で抽出し、有機層を分離した。その有機層を10%食塩水 (1.0 L)、水 (0.5 L) で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。

30

得られた残渣 (3.14 g) をピリジン (1.0 L) に溶解し、無水酢酸 (0.8 L, 8.51 mol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を氷冷して氷 (1.5 L) とトルエン (1.0 L) を加え3時間攪拌した。水層を分離しトルエン (1.0 L) で抽出、混合した有機層を2 M塩酸 (1.5 L) で2回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 L)、10%食塩水 (1.0 L) で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。

40

【0073】

得られた残渣 (3.50 g) をアセトニトリル (3.4 L) に溶解し、水 (9.1 mL, 0.506 mol)、Et₃SiH (328 mL, 2.05 mol) を加え、氷冷下 TMSOTf (403 mL, 2.23 mol) を85分かけて滴下した。同温で2時間攪拌後、3%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.92 L) を40分かけて滴下し、反応溶液をトルエン (1.0 L) で希釈し15分攪拌した後、有機層を分離した。水層をトルエン (1.5 L) で抽出して、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5 L) で洗浄し、溶媒を減圧下留去して無色液状の中間体 (1A) (3.92 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.09 - 1.19 (m, 6 H) 1.69 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.80 - 2.97 (m, 1 H) 3.66 - 3.96 (m, 3 H) 4.08 - 4.35 (m, 2 H) 4.42 - 4.57 (m, 1 H) 5.19 - 5.37 (m, 3 H) 6.52 (

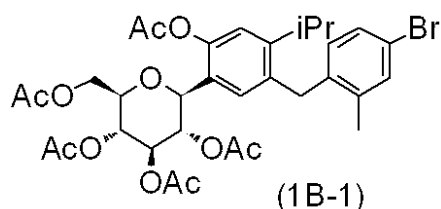
50

s, 1 H) 6.57 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 7.30 - 7.33 (m, 1 H).

参考例 2 中間体 (1B-1) の製造

【0074】

【化9】



10

中間体 (1A) (600 g, 0.592 mol) のピリジン (770 mL) 溶液に無水酢酸 (385 mL) を氷冷下 10 分かけて滴下した。反応溶液を室温まで上げ、同温で 18 時間攪拌し再び氷冷した後、水 (1.0 L) で反応を停止した。反応溶液をトルエン (1.0 L) で希釈した後、1.5 時間攪拌した。有機層を分離し、2 M 塩酸 (1.25 L) で 2 回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 L)、10 % 食塩水 (1.0 L)、水 (0.5 L) で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール (1.5 L) を加え、80 に加熱して溶解した。室温で 1.5 時間攪拌した後、沈殿物を濾別乾燥した。得られた白色粉末をイソプロピルアルコール (800 mL) に 80 に過熱下溶解し、1.5 時間室温で攪拌、沈殿物を濾別、乾燥して (1B-1) (186 g, 45%) を白色粉末として得た。

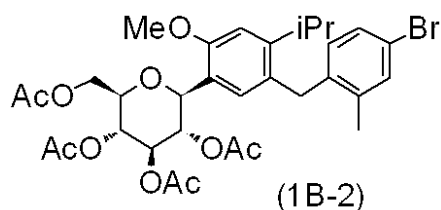
20

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.86 - 3.01 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 5.22 - 5.29 (m, 2 H) 6.56 - 6.61 (m, 1 H) 6.98 - 7.01 (m, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H).

参考例 3 中間体 (1B-2) の製造

【0075】

【化10】



30

中間体 (1A) (392 g, 0.506 mol) と炭酸カリウム (73.4 g, 0.531 mol) の N,N - ジメチルホルムアミド (0.95 L) 懸濁液にヨウ化メチル (33 mL, 0.530 mol) の N,N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を滴下した。反応溶液を 1 時間攪拌した後、炭酸カリウム (70.0 g, 0.506 mol)、ヨウ化メチル (31.5 mL, 0.506 mol) を加え 1 時間攪拌した。再び炭酸カリウム (70.0 g, 0.506 mol)、ヨウ化メチル (31.5 mL, 0.506 mol) を加え 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (15.8 mL, 0.254 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。50 で 2 時間攪拌した後、トルエン (1.25 L) で希釈、水 (1.0 L) を加えた。2 層を分離し、有機層を水 (1.0 L) で 2 回、10 % 食塩水 (1.0 L) で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール (350 mL) を加え 40 に加熱して溶解し、室温で攪拌した。得られた沈殿物を濾別、乾燥し (1B-2) (155 g, 46%) を白色粉末として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.12 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.29

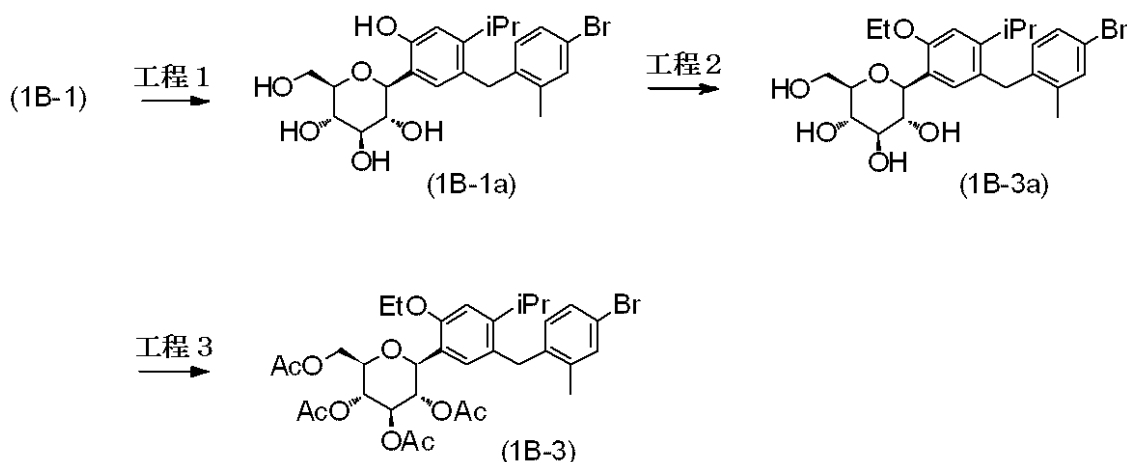
50

(s, 3 H) 2.83 - 2.96 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.18 - 4.28 (m, 1 H) 4.78 - 4.89 (m, 1 H) 5.13 - 5.23 (m, 1 H) 5.27 - 5.35 (m, 2 H) 6.51 - 6.57 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 7.30 (s, 1 H).

参考例 4 中間体 (1B-3) の製造

【0076】

【化11】



10

【0077】

工程 1

中間体 (1B-1) (100 g, 0.145 mol) のトリエチルアミン - 水 - メタノール混合懸濁液 (1 : 1 : 5, 1.12 L) を室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮後、2 M 塩酸に溶かして酸性とし、クロロホルムで2回抽出を行った。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、淡褐色アモルファスとして中間体 (1B-1a) (80.4 g) を得た。

20

【0078】

工程 2

中間体 (1B-1a) (1.00 g, 2.08 mmol) と炭酸カリウム (862 mg, 6.24 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (6.0 mL) 懸濁液にヨウ化エチル (500 μ L, 6.24 mmol) を加え、50 °C で8時間攪拌した。反応溶液に水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 0 : 100 → 10 : 90) で精製し、無色液体として中間体 (1B-3a) (950 mg, 90%) を得た。

30

【0079】

工程 3

中間体 (1B-3a) (867 mg, 1.70 mmol)、無水酢酸 (4.3 mL) のピリジン (5.2 mL) 溶液を室温で3日間攪拌した。氷水へ反応液を加え、トルエン抽出した。有機層を2 M 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、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 = 85 : 15 → 65 : 35) で精製し、無色アモルファスとして中間体 (1B-3) (1.00 g, 87%) を得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.07 - 1.15 (m, 6 H) 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 3.72 - 3.90 (m, 3 H) 4.02 - 4.15 (m, 3 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 4.76 - 4.89 (m, 1 H) 5.15 - 5.22 (m, 1 H) 5.27 - 5.38 (m, 2 H) 6.54 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=1.7 Hz, 1 H).

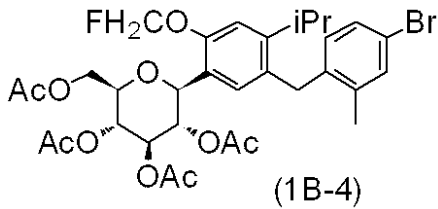
MS ESI/APCI Dual posi : 699[M+Na] $^+$.

参考例 5 中間体 (1B-4) の製造

50

【 0 0 8 0 】

【 化 1 2 】



中間体 (1 A) (4 0 0 m g , 0 . 6 2 m m o l)、炭酸セシウム (6 0 2 m g , 1 . 8 5 m m o l) の脱水 N , N - ジメチルホルムアミド (4 m L) 懸濁液に、氷冷でプロモフルオロメタン (2 0 0 μ L) を加え、マイクロウェーブ照射下 1 0 0 ° で 1 0 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 0 : 2 0) で精製し、淡褐色アモルファスとして中間体 (1 B - 4) (2 0 0 m g , 4 8 %) を得た。

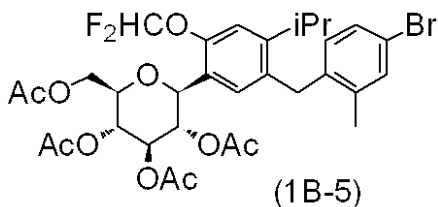
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.09 - 1.17 (m , 6 H) 1.78 (s , 3 H) 1.99 (s , 3 H) 2.04 (s , 3 H) 2.06 (s , 3 H) 2.28 (s , 3 H) 2.86 - 2.98 (m , 1 H) 3.75 - 3.94 (m , 3 H) 4.06 - 4.15 (m , 1 H) 4.17 - 4.27 (m , 1 H) 4.73 - 4.84 (m , 1 H) 5.11 - 5.37 (m , 3 H) 5.61 - 5.66 (m , 1 H) 5.79 - 5.85 (m , 1 H) 6.55 (d , J=8.2 Hz , 1 H) 7.01 (s , 1 H) 7.05 (s , 1 H) 7.19 (dd , J=8.2 , 2.0 Hz , 1 H) 7.33 (d , J=2.0 Hz , 1 H) .

MS ESI/APCI Dual nega : 715[M+Cl]⁻ .

参考例 6 中間体 (1 B - 5) の製造

【 0 0 8 1 】

【 化 1 3 】



中間体 (1 A) (1 5 . 3 g , 2 3 . 5 m m o l) のアセトニトリル - 水混合溶液 (1 : 1 , 2 3 5 m L) に内温 - 8 . 9 ° で水酸化カリウム (1 9 . 8 g , 3 5 . 2 m m o l) を少しずつ加え、7分間攪拌した。次いで、内温 - 1 . 3 ° でジエチル (プロモジフルオロメチル) ホスホネート (9 . 4 0 g , 3 5 . 2 m m o l) を滴下し、7分間攪拌した。内温 0 . 4 ° で酢酸を加えて酸性とし、トルエン (3 0 0 m L) を加えて 2 層を分離後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 5 : 5) で精製し、無色アモルファスとして中間体 (1 B - 5) (1 0 . 4 g , 6 3 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d , J=6.5 Hz , 3 H) 1.14 (d , J=6.5 Hz , 3 H) 1.77 (s , 3 H) 2.00 (s , 3 H) 2.04 (s , 3 H) 2.06 (s , 3 H) 2.27 (s , 3 H) 2.95 (spt , J=6.5 Hz , 1 H) 3.75 - 3.94 (m , 3 H) 4.07 - 4.24 (m , 2 H) 4.64 - 4.74 (m , 1 H) 5.11 - 5.21 (m , 1 H) 5.26 - 5.37 (m , 2 H) 6.23 - 6.77 (m , 2 H) 6.99 (s , 1 H) 7.06 (s , 1 H) 7.16 - 7.23 (m , 1 H) 7.32 - 7.37 (m , 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi : 721[M+Na]⁺ .

MS ESI/APCI Dual nega : 733[M+Cl]⁻ .

参考例 7 中間体 (1 B - 6) の製造

【 0 0 8 2 】

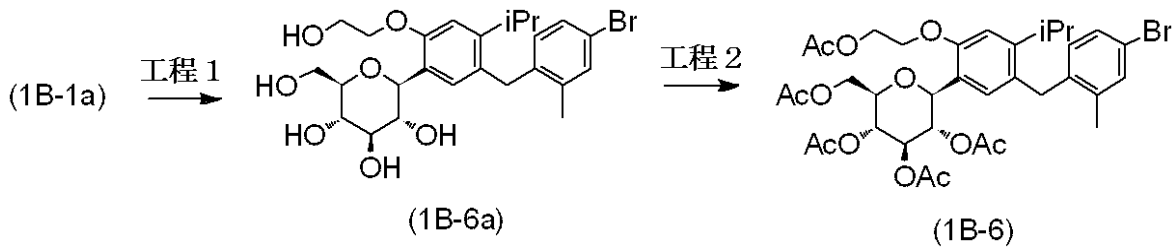
10

20

30

40

【化14】



【0083】

工程 1

中間体 (1B-1a) (1.00 g, 2.08 mmol)、炭酸カリウム (861 mg, 6.23 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液に、2-ヨードエタノール (485 μ L, 6.23 mmol) を加え、80 で2時間、120 で3.5時間、さらに150 で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出を行った。有機層を合わせて、これを10%食塩水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ 酢酸エチル:エタノール:水 = 15:2:1) で精製し、無色アモルファスとして中間体 (1B-6a) (370 mg, 34%) を得た。

【0084】

工程 2

中間体 (1B-6a) (360 mg, 0.685 mmol) のピリジン (1.08 mL) 溶液に無水酢酸 (900 μ L) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を氷冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を2M塩酸で2回、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、無色アモルファスとして中間体 (1B-6) (480 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.07 - 1.15 (m, 6 H) 1.74 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 3.72 - 3.92 (m, 3 H) 4.04 - 4.33 (m, 4 H) 4.36 - 4.49 (m, 1 H) 4.52 - 4.64 (m, 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.19 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 5.30 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 5.41 (br. s., 1 H) 6.53 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H).

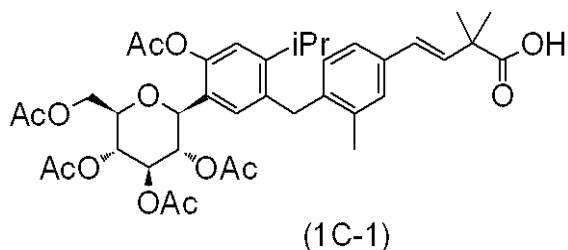
MS ESI/APCI Dual posi : 757[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 769[M+Cl]⁻.

参考例 8 中間体 (1C-1) の製造

【0085】

【化15】



アルゴン雰囲気下、中間体 (1B-1) (216 g, 0.312 mol)、2,2-ジメチル-3-ブテノイックアシッド (53.4 g, 0.467 mol)、酢酸パラジウム (II) (3.50 g, 15.6 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (9.48 g, 31.2 mmol)、トリエチルアミン (86.9 mL, 0.623 mol) のアセトニトリル (623 mL) 懸濁液を、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後にクロロホルム (300 mL) とメタノール (100 mL) を加えて希釈し、セライトろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (1.32 L) に溶解させた。1M塩

10

20

30

40

50

酸 (0 . 9 6 L)、10%食塩水 (1 . 2 L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、ろ液にさらに酢酸エチル (1 . 2 L) を追加して、イソプロピルアミン (2 8 . 2 m L , 0 . 3 2 7 m o l) を加え、室温から 0 °C にかけて 1 時間 攪拌した。析出した沈殿をろ過して中間体 (1 C - 1) のイソプロピルアミン塩を得た。この塩を酢酸エチル (1 . 2 L)、1 M 塩酸 (5 0 0 m L) に溶解させて 3 0 分間攪拌し、有機層を分離した。その有機層を 10%食塩水 (5 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して無色アモルファスとして中間体 (1 C - 1) (2 0 7 g , 8 8 %) を得た。

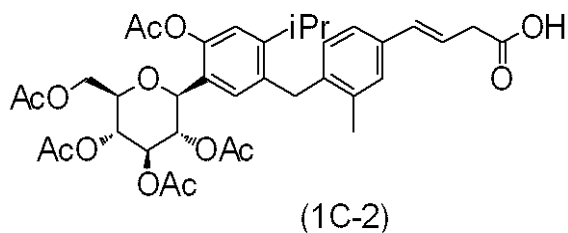
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.43 (s, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.98 (spt, J=6.8 Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.91 (s, 2 H) 4.05 (dd, J=12.4, 2.2 Hz, 1 H) 4.28 (dd, J=12.4, 4.4 Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 5.22 - 5.33 (m, 2 H) 6.33 - 6.49 (m, 2 H) 6.68 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 1 H) 7.23 (d, J=1.4 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 747[M+Na]⁺.

参考例 9 中間体 (1 C - 2) の製造

【 0 0 8 6 】

【 化 1 6 】



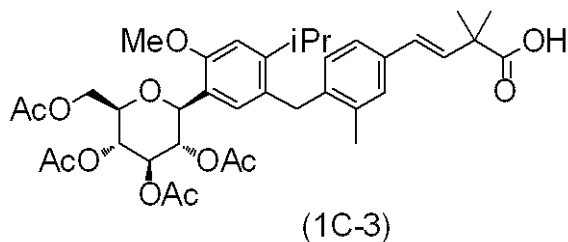
中間体 (1 B - 1) (5 0 . 0 g , 7 2 . 0 m m o l) とビニル酢酸 (1 . 6 0 g , 1 7 3 m m o l) を出発原料として、参考例 8 に記載されている方法に準拠して、中間体 (1 C - 2) (4 4 . 0 g , 8 6 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.73 - 1.78 (m, 3 H) 1.98 - 2.00 (m, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.91 - 3.04 (m, 1 H) 3.28 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.91 (s, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.27 (dd, J=12.4, 4.5 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 5.09 - 5.32 (m, 3 H) 6.17 - 6.32 (m, 1 H) 6.47 (d, J=16.2 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.09 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H).

参考例 10 中間体 (1 C - 3) の製造

【 0 0 8 7 】

【 化 1 7 】



中間体 (1 B - 2) (1 0 . 0 g , 0 . 0 1 5 1 m o l) を出発原料として、参考例 8 に記載されている方法に準拠して、中間体 (1 C - 3) (1 0 . 4 g , 9 9 %) を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.12 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.43 (s, 6 H) 1.75 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.01 - 2.06 (m, 6 H) 2.29 (s, 3

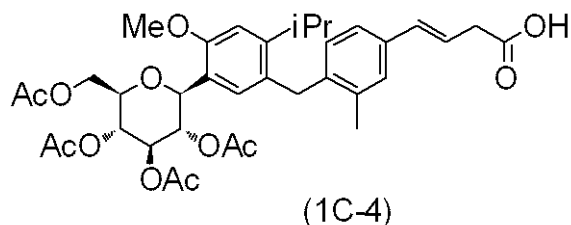
H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 3.77 - 3.81 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 5 H) 4.08 - 4.13 (m, 1 H) 4.21 (dd, J=12.2, 4.4 Hz, 1 H) 4.79 (br. d, J=8.3 Hz, 1 H) 5.17 (t, J=9.6 Hz, 1 H) 5.27 - 5.36 (m, 2 H) 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 719[M+Na]⁺.

参考例 1 1 中間体 (1C-4) の製造

【0088】

【化18】



10

中間体 (1B-2) (6.00 g, 9.04 mmol) とビニル酢酸 (2.30 mL, 27.1 mmol) を出発原料として、参考例 8 に記載されている方法に準拠して、中間体 (1C-4) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.07 - 1.16 (m, 6 H) 1.75 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 3.15 - 3.21 (m, 2 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 4.18 - 4.28 (m, 1 H) 4.71 - 4.82 (m, 1 H) 5.12 - 5.43 (m, 3 H) 6.35 - 6.42 (m, 1 H) 6.58 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 6.79 - 6.96 (m, 3 H) 7.05 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H).

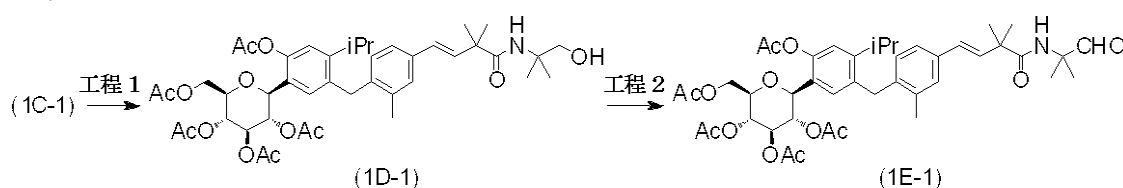
20

MS ESI/APCI Dual posi : 691[M+Na]⁺.

参考例 1 2 中間体 (1E-1) の製造

【0089】

【化19】



30

【0090】

工程 1

中間体 (1C-1) (1.00 g, 1.38 mmol)、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (184 mg, 2.07 mmol)、EDC-HCl (342 mg, 1.79 mmol)、HOBT・H₂O (242 mg, 1.79 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) を室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、粗精製の中間体 (1D-1) (1.02 g) を得た。

40

【0091】

工程 2

中間体 (1D-1) (660 mg, 0.830 mmol)、Dess-Martin periodinane (422 mg, 1.25 mmol) のクロロホルム懸濁液 (20 mL) を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、黄色アモルファスとして中間体 (1E-1) (602 mg, 2 工程 85%) を得た。

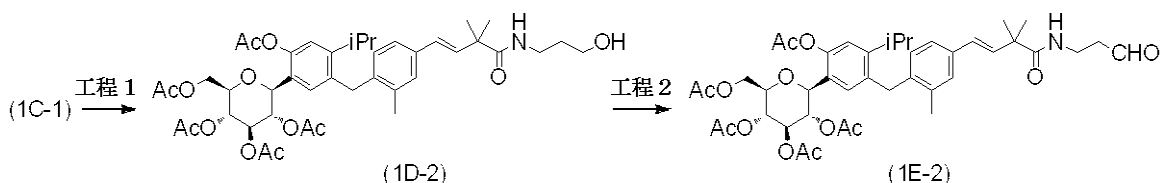
50

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.09 - 1.18 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.78 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.98 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.73 - 3.80 (m, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 2 H) 4.06 (dd, $J=12.4, 2.3$ Hz, 1 H) 4.26 (dd, $J=12.4, 4.6$ Hz, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 5.11 - 5.18 (m, 1 H) 5.23 - 5.30 (m, 2 H) 6.13 (br. s, 1 H) 6.33 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.99 - 7.01 (m, 2 H) 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H).

参考例 1 3 中間体 (1E-2) の製造

【0092】

【化20】



【0093】

工程 1、工程 2

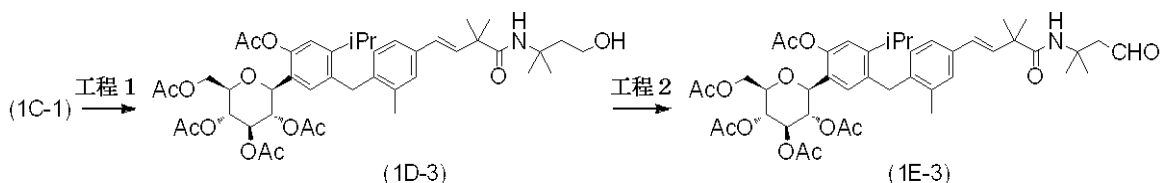
中間体 (1C-1) (1.0 g, 1.4 mmol) と 3-アミノプロパノール (0.14 mL, 1.8 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、中間体 (1E-2) (0.77 g, 2 工程 72%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.36 (s, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.70 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 3.42 - 3.57 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 4.05 (dd, $J=12.5, 2.0$ Hz, 1 H) 4.26 (dd, $J=12.5, 4.6$ Hz, 1 H) 4.45 - 4.51 (m, 1 H) 5.10 - 5.30 (m, 3 H) 6.27 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H).

参考例 1 4 中間体 (1E-3) の製造

【0094】

【化21】



【0095】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-1) (1.0 g, 1.4 mmol) と 3-アミノ-3-メチルブタノール (0.19 g, 1.8 mmol, Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals (2001), 44(4), 265-275.) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、中間体 (1E-3) (0.77 g, 2 工程 55%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 2.93 (d, $J=2.2$ Hz, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 4.05 (dd, $J=12.4, 1.9$ Hz, 1 H) 4.27 (dd, $J=12.4, 4.5$ Hz, 1 H) 4.45 - 4.53 (m, 1 H) 5.11 - 5.32 (m, 3 H) 5.74 (br. s, 1 H) 6.28 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.69 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.24 - 7.27 (m, 1 H) 9.73 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H)

10

20

30

40

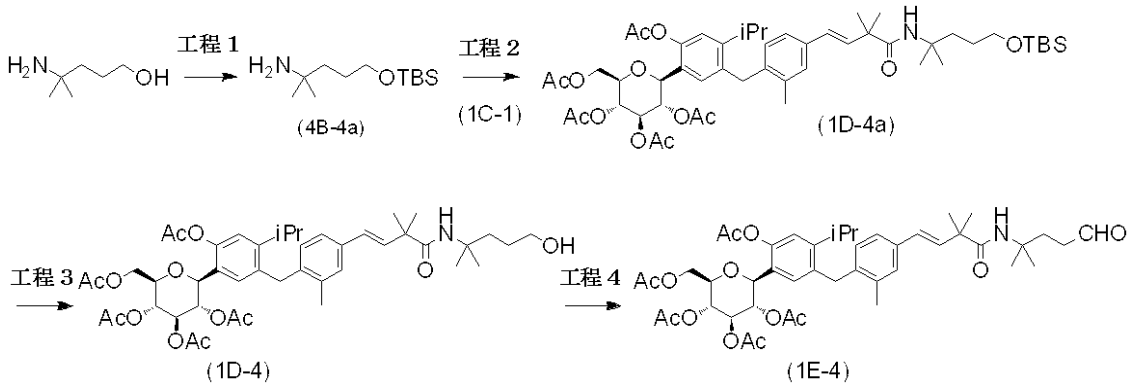
50

MS ESI/APCI Dual posi : 808[M+H]⁺.

参考例 15 中間体 (1E-4) の製造

【0096】

【化22】



10

【0097】

工程 1

4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ペンタノール (1.06 g, 9.05 mmol) のクロロホルム溶液 (18 mL) にトリエチルアミン (5.00 mL, 36.2 mmol) および tert - ブチルジメチルシリルクロリド (1.37 g, 9.05 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣を NH 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 = 9 : 1 2 : 8) で精製し、茶色油状物として中間体 (4B-4a) (599 mg, 29%) を得た。

20

【0098】

工程 2

中間体 (1C-1) (700 mg, 0.966 mmol) と中間体 (4B-4a) (291 mg, 1.26 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1D-4a) (325 mg, 36%) を得た。

30

【0099】

工程 3

中間体 (1D-4a) (317 mg, 0.338 mmol) を酢酸 : テトラヒドロフラン : 水 = 3 : 1 : 1 の混合液 (1 mL) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、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 = 9 : 1 1 : 9) で精製し、無色アモルファスとして中間体 (1D-4) (244 mg, 88%) を得た。

【0100】

工程 4

中間体 (1D-4) (240 mg, 0.291 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、黄色アモルファスとして中間体 (1E-4) (195 mg, 82%) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.27 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.10 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.33 - 2.41 (m, 5 H) 2.91 - 3.03 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 4.05 (dd, J=12.4, 2.3 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=12.9, 4.4 Hz, 1 H) 4.46 - 4.52 (m, 1 H) 5.10 - 5.19 (m, 1 H) 5.24 - 5.30 (m, 2 H) 5.48 (br. s, 1 H) 6.28 (d, J=14.9 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=14.9 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.99 - 7.02 (m, 2 H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 9.72 (t, J=1.8 Hz, 1 H).

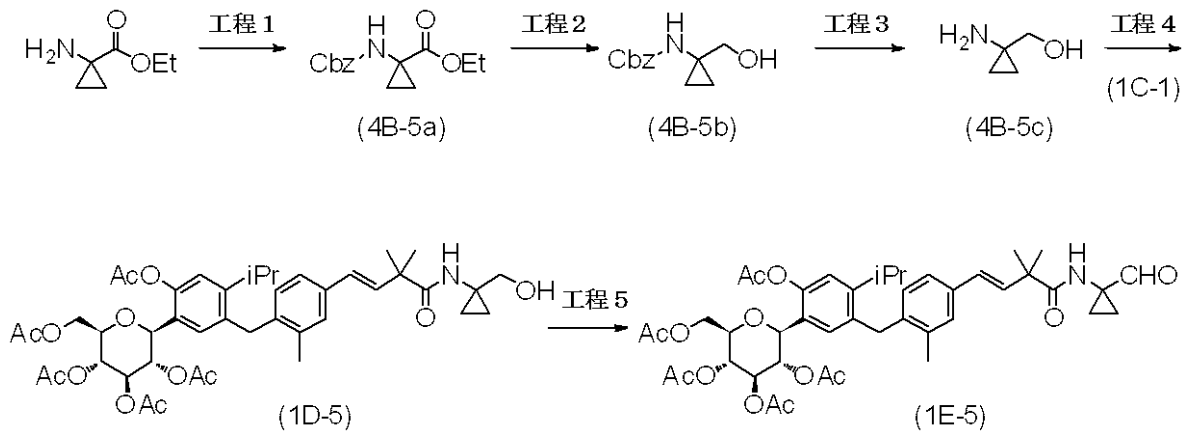
MS ESI/APCI Dual posi : 822[M+H]⁺.

参考例 16 中間体 (1E-5) の製造

50

【 0 1 0 1 】

【 化 2 3 】



10

【 0 1 0 2 】

工程 1

1 - アミノシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (500 mg, 3.87 mmol) の酢酸エチル (31 mL) 溶液に炭酸水素カリウム (1.55 g, 15.5 mmol) の水溶液 (20 mL) を氷温下、滴下した。次いでクロロギ酸ベンジル (0.829 mL, 5.80 mmol) を氷冷下滴下した。反応溶液を室温で一晩攪拌し、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 0 : 100 30 : 70) にて精製し、中間体 (4B-5a) (700 mg, 69%) を得た。

20

【 0 1 0 3 】

工程 2

中間体 (4B-5a) (700 mg, 2.67 mmol) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (126 mg, 5.79 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 懸濁液を加え、室温で一晩攪拌した。メタノール、1 M 塩酸を加え室温で1時間攪拌し、水層を酢酸で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 0 : 100 50 : 50) にて精製し、中間体 (4B-5b) (465 mg, 79%) を得た。

30

【 0 1 0 4 】

工程 3

中間体 (4B-5b) (465 mg, 2.20 mmol) と5%パラジウムカーボン (25 mg) のメタノール (5.0 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して中間体 (4B-5c) (171 mg, 89%) を得た。

40

【 0 1 0 5 】

工程 4、工程 5

中間体 (1C-1) (500 mg, 0.69 mmol) と中間体 (4B-5c) (72 mg, 0.83 mmol) を出発原料として、参考例12の工程1および工程2に記載されている方法に準拠して、中間体 (1E-5) (305 mg, 2工程98%) を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.10 - 1.16 (m, 6 H) 1.42 (s, 6 H) 1.46 - 1.55 (m, 4 H) 1.78 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.91 - 3.06 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.91 - 3.95 (m, 2 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.20 - 4.28 (m, 1 H) 4.46 - 4.52 (m, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 5.22 - 5.29 (m, 2 H) 6.26 - 6.30 (m, 1 H) 6.35 (d, J=16.2 Hz, 1 H) 6.55 (d,

50

$J=16.2$ Hz, 1 H) 6.68 - 6.74 (m, 1 H) 7.00 (s, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.26 (s, 1H) 9.06 (s, 1 H).

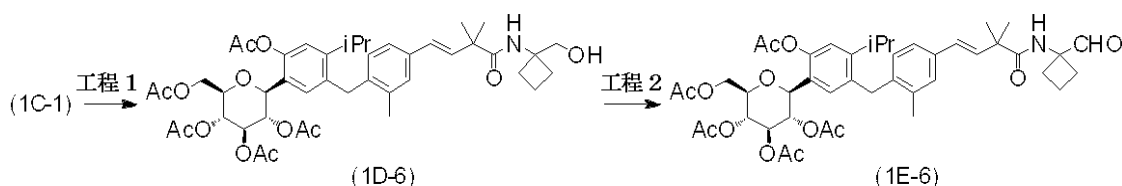
MS ESI/APCI Dual posi : 792[M+H]⁺, 814[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 826[M+Cl]⁻.

参考例 17 中間体 (1E-6) の製造

【0106】

【化24】



10

【0107】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-1) (1.00 g, 1.38 mmol) と (1-アミノシクロブチル)メタノール (210 mg, 2.07 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、淡黄色アモルファスとして中間体 (1E-6) (355 mg, 2 工程 32%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.10 - 1.19 (m, 6 H) 1.40 (s, 6 H) 1.78 (s, 3 H) 1.91 - 2.08 (m, 11 H) 2.22 - 2.40 (m, 8 H) 2.42 - 2.56 (m, 2 H) 2.91 - 3.05 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 4.05 (dd, $J=12.4, 1.9$ Hz, 1 H) 4.26 (dd, $J=12.4, 4.5$ Hz, 1 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 5.10 - 5.20 (m, 1 H) 5.21 - 5.33 (m, 2 H) 6.28 - 6.41 (m, 2 H) 6.49 - 6.61 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.00 (s, 2 H) 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H).

20

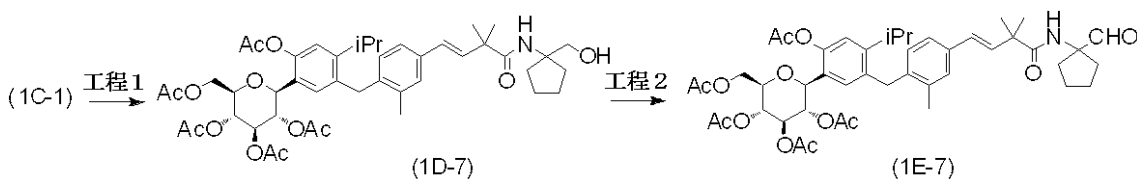
MS ESI/APCI Dual posi : 806[M+H]⁺, 828[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 840[M+Cl]⁻.

参考例 18 中間体 (1E-7) の製造

【0108】

【化25】



30

【0109】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-1) (1.00 g, 1.38 mmol) と 1-アミノ-1-シクロペンタンメタノール (207 mg, 1.79 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1E-7) (850 mg, 2 工程 71%) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.10 - 1.18 (m, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.64 - 2.18 (m, 8 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 - 3.04 (m, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H) 4.25 - 4.30 (m, 1 H) 4.45 - 4.53 (m, 1 H) 5.10 - 5.20 (m, 1 H) 5.23 - 5.30 (m, 2 H) 6.18 (s, 1 H) 6.26 - 6.39 (m, 1 H) 6.47 - 6.60 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 9.43 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 820[M+H]⁺, 842[M+Na]⁺.

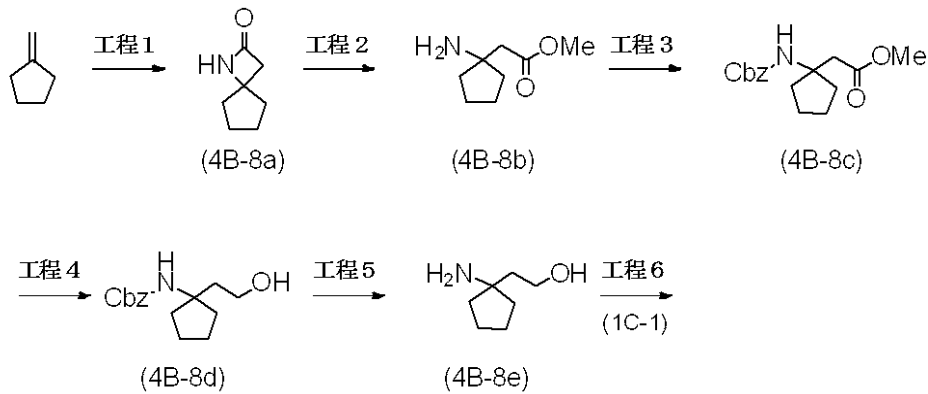
MS ESI/APCI Dual nega : 854[M+Cl]⁻.

参考例 19 中間体 (1E-8) の製造

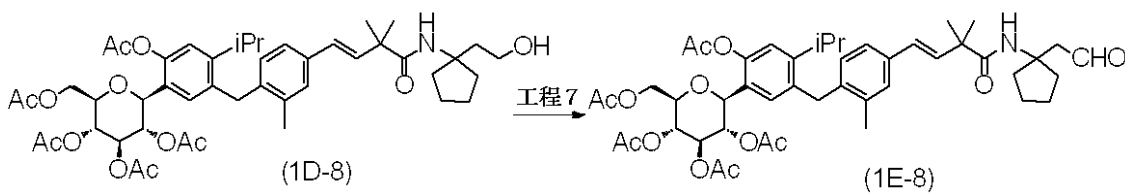
50

【 0 1 1 0 】

【 化 2 6 】



10



20

【 0 1 1 1 】

工程 1

メチレンシクロペンタン (1 . 0 0 g , 1 2 . 2 m m o l) のジエチルエーテル (1 2 m L) 溶液にクロロスルホニルイソシアネート (1 . 7 3 g , 1 2 . 2 m m o l) を氷冷下加えた。反応溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、1 0 % 水酸化カリウム水溶液を pH が 1 0 になるように氷冷下加え、同温で 2 時間攪拌し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮して無色アモルファスとして中間体 (4 B - 8 a) (6 8 4 m g , 4 5 %) を得た。

【 0 1 1 2 】

工程 2

中間体 (4 B - 8 a) (6 8 0 m g , 5 . 4 3 m m o l) と濃硫酸 (0 . 5 m L) のメタノール (1 5 m L) 溶液を 7 5 °C で 4 0 分、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。この溶液を 1 M 塩酸で抽出し、炭酸カリウムで中和した。この水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮し、無色液体として中間体 (4 B - 8 b) (5 8 6 m g , 6 9 %) を得た。

30

【 0 1 1 3 】

工程 3

中間体 (4 B - 8 b) (5 8 0 m g , 3 . 6 9 m m o l) と炭酸ナトリウム (5 8 0 m g , 5 . 4 7 m m o l) の水 (1 2 m L) 溶液にクロロギ酸ベンジル (0 . 5 8 m L , 4 . 0 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 m L) 溶液を氷冷下加えた。反応溶液を室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮して、無色液体として中間体 (4 B - 8 c) (1 . 0 g , 9 3 %) を得た。

40

【 0 1 1 4 】

工程 4

中間体 (4 B - 8 c) (1 . 0 g , 3 . 4 3 m m o l) を出発原料として、参考例 1 6 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、中間体 (4 B - 8 d) (4 4 0 m g , 4 9 %) を得た。

50

【 0 1 1 5 】

工程 5

中間体 (4 B - 8 d) (4 4 0 m g , 1 . 6 7 m m o l) を出発原料として、参考例 1 6 の工程 3 に記載されている方法に準拠して、中間体 (4 B - 8 e) (2 1 0 m g , 9 7 %) を得た。

【 0 1 1 6 】

工程 6 , 工程 7

中間体 (1 C - 1) (5 0 0 m g , 0 . 6 9 0 m m o l) と中間体 (4 B - 8 e) (1 0 7 m g , 0 . 8 3 0 m m o l) を出発原料として、参考例 1 2 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1 E - 8) (8 9 m g , 2 工程 1 6 %) を得た。

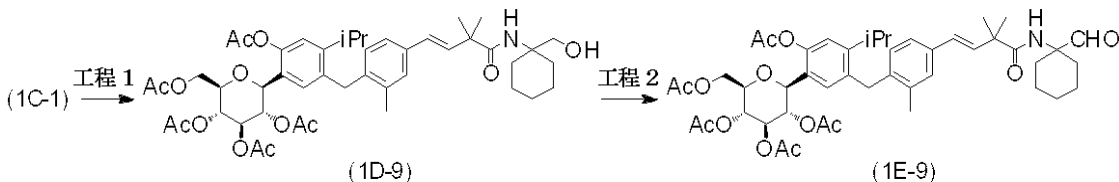
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.8$, Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.60 - 1.75 (m, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.97 - 2.05 (m, 11 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.91 - 3.05 (m, 3 H) 3.72 - 3.81 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.20 - 4.26 (m, 1 H) 4.44 - 4.53 (m, 1 H) 5.16 - 5.20 (m, 1 H) 5.23 - 5.32 (m, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 6.26 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.69 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 9.70 - 9.76 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 834[M+H]⁺, 856[M+Na]⁺.

参考例 2 0 中間体 (1 E - 9) の製造

【 0 1 1 7 】

【 化 2 7 】



【 0 1 1 8 】

工程 1、工程 2

中間体 (1 C - 1) (1 . 0 0 g , 1 . 3 8 m m o l) と (1 - アミノシクロヘキシル) メタノール (2 6 7 m g , 2 . 0 7 m m o l) を出発原料として、参考例 1 2 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、中間体 (1 E - 9) を得た。

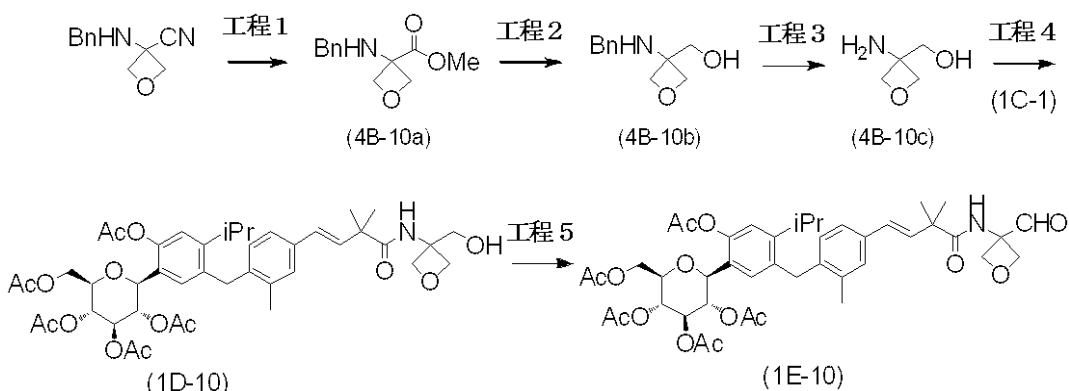
MS ESI/APCI Dual posi : 834[M+H]⁺, 856[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 868[M+Cl]⁻.

参考例 2 1 中間体 (1 E - 1 0) の製造

【 0 1 1 9 】

【 化 2 8 】



【 0 1 2 0 】

工程 1

30

40

50

3 - (ベンジルアミノ)オキセタン - 3 - カルボニトリル (2.13 g, 11.3 mmol, Journal of American Chemical Society (2010), 132(25), 8550-8551) のエタノール溶液 (20 mL) に 20% 水酸化ナトリウム水溶液を 0 にて加えた後、2 時間加熱還流した。この混合液を 0 に冷却し、酢酸を加えて pH 7 に調整した。生成した白色固体を濾取し、冷水で洗浄した後減圧下乾燥した。得られた白色固体のメタノール溶液 (5 mL) を 0 に冷却し、これに 1 M トリメチルシリルジアゾメタン・ジエチルエーテル溶液を、溶液が黄色く呈色するまで加えた。続いて酢酸を溶液が無色になるまで加えた。減圧下溶媒を留去し、残渣を NH 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 = 9 : 1 3 : 7) で精製し、無色油状物として中間体 (4 B - 10 a) (484 mg, 19%) を得た。

【0121】

工程 2

アルゴン雰囲気下、0 に冷却した水素化リチウムアルミニウム (99 mg, 2.61 mmol) のジエチルエーテル懸濁液 (4 mL) に中間体 (4 B - 10 a) (481 mg, 2.17 mmol) のジエチルエーテル溶液 (3.2 mL) を 30 分かけて滴下した。この混合液を室温下 3 時間攪拌した後、0 に冷却し、水 (0.13 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.13 mL)、水 (0.39 mL) をゆっくり加えた。混合液を室温で 20 分攪拌した後、沈殿物をセライト濾過により除去し、ジエチルエーテル (50 mL) で沈殿物を洗浄した。濾液および洗浄液を混合し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣を NH 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 = 9 : 1 0 : 10) で精製し、白色固体として中間体 (4 B - 10 b) (328 mg, 78%) を得た。

【0122】

工程 3

中間体 (4 B - 10 b) (326 mg, 1.69 mmol) および 20% 水酸化パラジウムカーボン (65 mg) のエタノール懸濁液 (5 mL) を水素雰囲気下 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として中間体 (4 B - 10 c) (174 mg, 100%) を得た。

【0123】

工程 4、工程 5

中間体 (1 C - 1) (815 mg, 1.12 mmol) と中間体 (4 B - 10 c) (174 mg, 1.69 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1 E - 10) (483 mg, 2 工程 69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.06 - 1.10 (m, 6 H) 1.43 (s, 6 H) 1.79 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 4.04 (dd, $J=12.3, 2.2$ Hz, 1 H) 4.23 (dd, $J=12.4, 4.6$ Hz, 1 H) 4.48-4.52 (m, 1 H) 4.76 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 4.87 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H) 5.08 - 5.18 (m, 1 H) 5.18 - 5.33 (m, 2 H) 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.59 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.60 (br. s, 1 H) 6.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 808[M+H]⁺.

参考例 22 中間体 (1 E - 11) の製造

【0124】

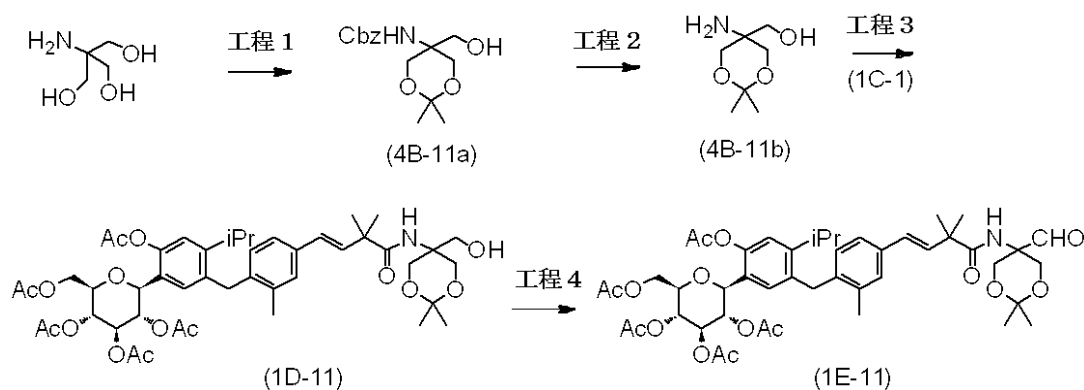
10

20

30

40

【化 2 9】



10

【 0 1 2 5】

工程 1

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(5.0 g, 41 mmol)、炭酸水素ナトリウム(5.2 g, 62 mmol)の酢酸エチル-水混合懸濁液(1:2, 60 mL)に室温でクロロギ酸ベンジル(5.0 mL, 35 mmol)を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥した。

得られた残渣(8.1 g)をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、2,2-ジメトキシプロパン(4.3 mL, 35 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(6.3 g, 33 mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。これに酢酸エチルを加えた後、水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出し有機層を合わせた。これを10%食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、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=100:0 95:5)にて精製し、中間体(4B-11a)(3.7 g, 39%)を得た。

20

【 0 1 2 6】

工程 2

中間体(4B-11a)(3.6 g, 12 mmol)、10%水酸化パラジウムカーボン(0.72 g)のメタノール懸濁液(36 mL)を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を減圧下留去し、中間体(4B-11b)(1.5 g, 78%)を得た。

30

【 0 1 2 7】

工程 3、工程 4

中間体(1C-1)(7.0 g, 9.7 mmol)と中間体(4B-11b)(1.5 g, 9.3 mmol)を出発原料として、参考例12の工程1および工程2に記載されている方法に準拠して、中間体(1E-11)(2.0 g, 25%)を得た。

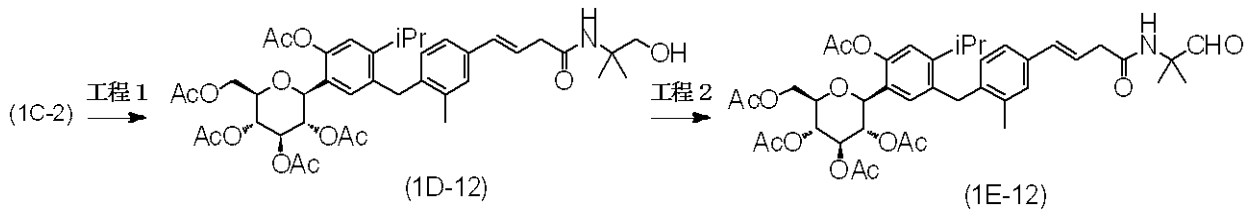
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.42 - 1.46 (m, 12 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.89 - 3.97 (m, 4 H) 4.02 - 4.09 (m, 3 H) 4.27 (dd, $J=12.4, 4.7$ Hz, 1 H) 4.45 - 4.52 (m, 1 H) 5.10 - 5.31 (m, 3 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.58 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.66 - 6.73 (m, 2 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 9.54 (s, 1 H).

40

参考例 23 中間体(1E-12)の製造

【 0 1 2 8】

【化 3 0】



【 0 1 2 9】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-2) (1.00 g, 1.44 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、黄色アモルファスとして中間体 (1E-12) (815 mg, 2工程 73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 4.21 - 4.31 (m, 1 H) 4.41 - 4.55 (m, 1 H) 5.09 - 5.33 (m, 3 H) 6.03 - 6.13 (m, 1 H) 6.20 - 6.32 (m, 1 H) 6.46 - 6.56 (m, 1 H) 6.66 - 6.71 (m, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 9.38 (s, 1 H).

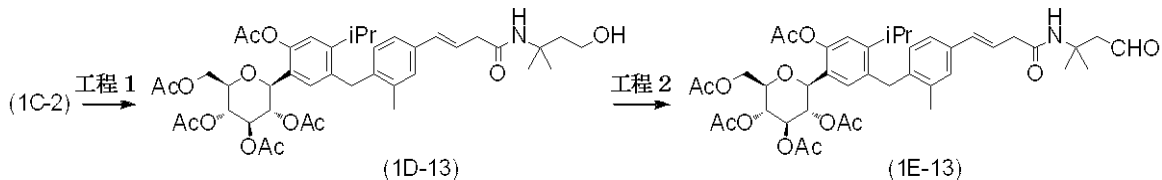
MS ESI/APCI Dual posi : 766[M+H]⁺, 788[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 800[M+Cl]⁻.

参考例 24 中間体 (1E-13) の製造

【 0 1 3 0】

【化 3 1】



【 0 1 3 1】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-2) (3.00 g, 4.31 mmol) と 3-アミノ-3-メチルブタノール (567 mg, 5.60 mmol, 参考例 14) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、淡黄色アモルファスとして中間体 (1E-13) (2.58 g, 2工程 74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.41 (s, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.91 - 3.02 (m, 3 H) 3.08 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.89 - 3.95 (m, 2 H) 4.05 (dd, J=12.5, 1.9 Hz, 1 H) 4.45 - 4.53 (m, 1 H) 4.27 (dd, J=12.5, 4.6 Hz, 1 H) 5.09 - 5.19 (m, 1 H) 5.21 - 5.31 (m, 2 H) 5.61 (br. s, 1 H) 6.22 (dt, J=16.0, 6.2 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 9.75 (t, J=2.2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 780[M+H]⁺, 802[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 814[M+Cl]⁻.

参考例 25 中間体 (1E-14) の製造

【 0 1 3 2】

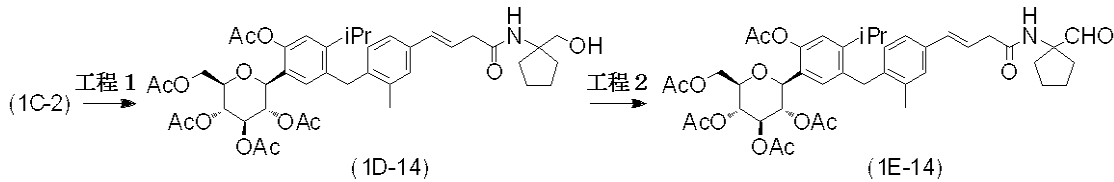
10

20

30

40

【化32】



【0133】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-2) (3.00 g, 4.31 mmol) と 1-アミノ-1-シクロペンタンメタノール (645 mg, 5.60 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、淡黄色アモルファスとして中間体 (1E-14) (2.74 g, 2 工程 81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.15 - 1.18 (m, 6 H) 1.68 - 1.89 (m, 9 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.08 - 2.17 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.91 - 3.03 (m, 1 H) 3.18 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 1 H) 3.89 - 3.95 (m, 2 H) 4.05 (dd, $J=12.4, 1.9$ Hz, 1 H) 4.27 (dd, $J=12.4, 4.6$ Hz, 1 H) 4.44 - 4.54 (m, 1 H) 5.10 - 5.19 (m, 1 H) 5.21 - 5.32 (m, 2 H) 6.09 (br. s, 1 H) 6.26 (dt, $J=15.9, 7.1$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 9.47 (s, 1 H)

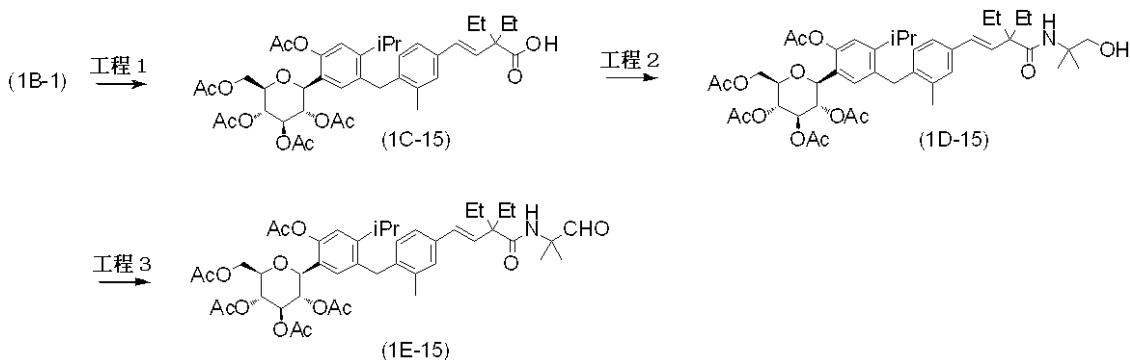
MS ESI/APCI Dual posi : 792[M+H]⁺, 815[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 826[M-H]⁻.

参考例 26 中間体 (1E-15) の製造

【0134】

【化33】



【0135】

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1B-1) (1.00 g, 1.45 mmol) と 2,2-ジエチルプロト-3-エノイックアシッド (493 mg, 3.47 mmol, Journal of Heterocyclic Chemistry (2005), 42, 327) を出発原料として、参考例 8、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1E-15) (709 mg, 3 工程 60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.84 - 0.93 (m, 6 H) 1.11 - 1.18 (m, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.75 - 1.86 (m, 4 H) 1.78 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.91 - 3.04 (m, 1 H) 3.72 - 3.81 (m, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.21 - 4.31 (m, 1 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 5.10 - 5.19 (m, 1 H) 5.22 - 5.32 (m, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 6.23 - 6.32 (m, 1 H) 6.46 - 6.55 (m, 1 H) 6.67 - 6.73 (m, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.25 - 7.27 (m, 1 H) 9.36 (s, 1 H).

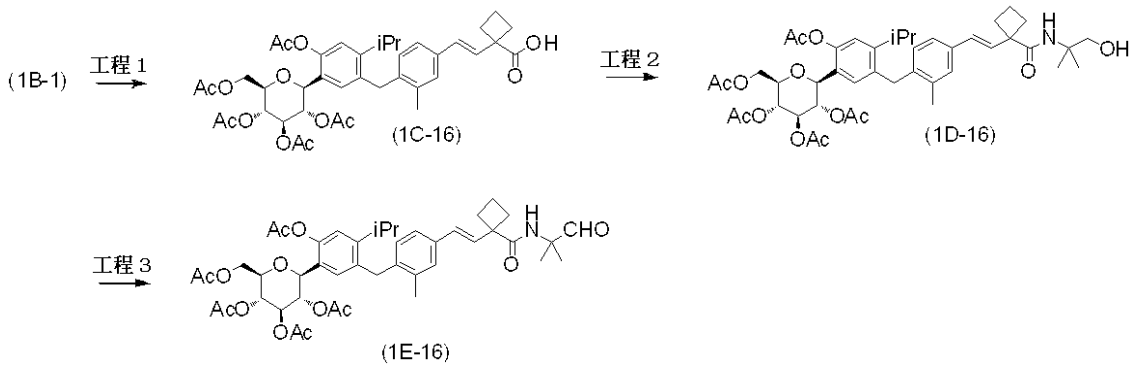
MS ESI/APCI Dual posi : 823[M+H]⁺, 845[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 857[M+Cl]⁻.

参考例 27 中間体 (1E-16) の製造

【0136】

【化34】



10

【0137】

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1B-1) (146 mg, 0.21 mmol) と 1-ビニルシクロブタンカルボン酸 (40 mg, 0.32 mmol, *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2005), 42, 327) を出発原料として、参考例 8、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1E-16) (709 mg, 3 工程 60%) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.11 - 1.18 (m, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.78 (s, 3 H) 1.88 - 2.67 (m, 6 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H) 4.22 - 4.32 (m, 1 H) 4.45 - 4.54 (m, 1 H) 5.10 - 5.20 (m, 1 H) 5.22 - 5.32 (m, 2 H) 5.88 - 5.94 (m, 1 H) 6.33 - 6.42 (m, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 9.37 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 806[M+H]⁺.

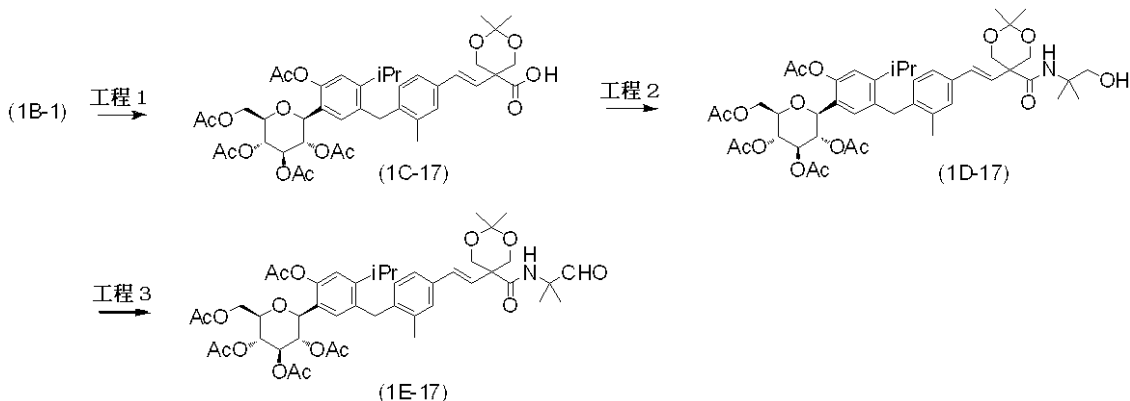
MS ESI/APCI Dual nega : 840[M+Cl]⁻.

30

参考例 28 中間体 (1E-17) の製造

【0138】

【化35】



40

【0139】

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1B-1) (683 mg, 0.990 mmol) と 2,2-ジメチル-5-ビニル-1,3-ジオキサン-5-カルボン酸 (276 mg, 1.48 mmol, *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2005), 42, 327) を出発原料として、参考例 8、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に

50

準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1E-17) (709 mg, 3工程66%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.08 - 1.16 (m, 6 H) 1.41 (s, 6 H) 1.48 (s, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.87 - 3.03 (m, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 1 H) 3.91 (s, 2 H) 4.01 - 4.32 (m, 6 H) 4.42 - 4.51 (m, 1 H) 5.10 - 5.19 (m, 1 H) 5.22 - 5.31 (m, 2 H) 6.22 - 6.29 (m, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 6.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi : 866[M+H]⁺, 888[M+Na]⁺.

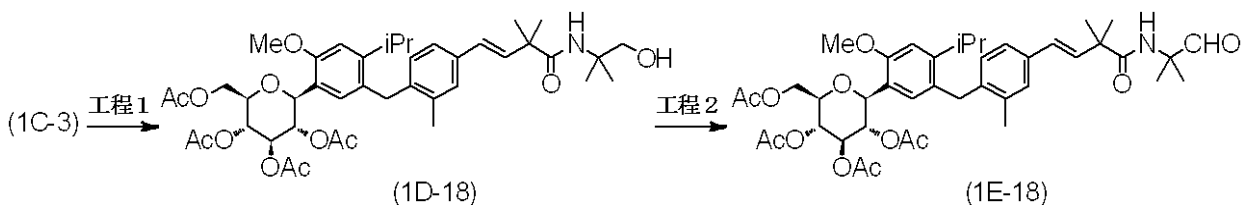
10

MS ESI/APCI Dual nega : 864[M-H]⁻, 900[M+Cl]⁻.

参考例 29 中間体 (1E-18) の製造

【0140】

【化36】



20

【0141】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-3) (9.00 g, 0.0129 mol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、黄色アモルファスとして中間体 (1E-18) (7.60 g, 2工程77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.09 - 1.18 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 1.77 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.00 - 2.07 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.95 (spt, $J=6.8$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.94 (m, 6 H) 4.08 - 4.15 (m, 1 H) 4.22 (dd, $J=11.9, 4.6$ Hz, 1 H) 4.82 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.20 (m, 1 H) 5.27 - 5.35 (m, 2 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.31 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H) .

30

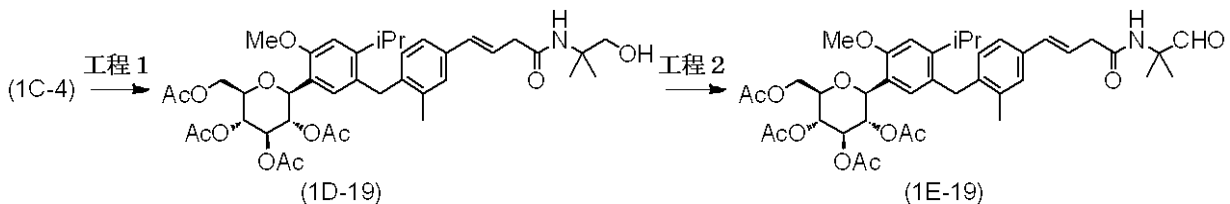
MS ESI/APCI Dual posi : 766[M+H]⁺, 788[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 800[M+Cl]⁻.

参考例 30 中間体 (1E-19) の製造

【0142】

【化37】



40

【0143】

工程 1、工程 2

中間体 (1C-4) (6.05 g, 9.04 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、黄色アモルファスとして中間体 (1E-19) (3.44 g, 2工程52%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.38 (s, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.31

50

(s, 3 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 3.16 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 2 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.88 (m, 5 H) 4.07 - 4.14 (m, 1 H) 4.18 - 4.26 (m, 1 H) 4.78 - 4.84 (m, 1 H) 5.13 - 5.22 (m, 1 H) 5.29 - 5.34 (m, 2 H) 6.07 (br. s, 1 H) 6.23 (dt, $J=15.7, 7.2$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 6.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 9.37 (s, 1 H).

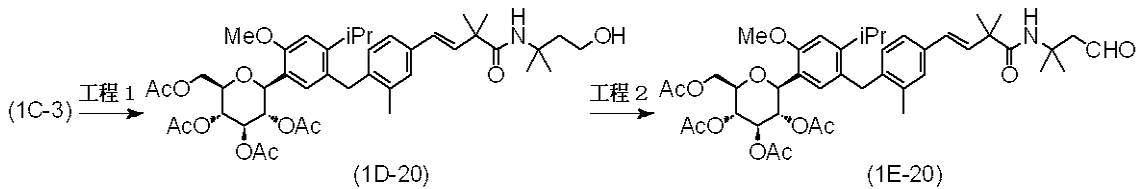
MS ESI/APCI Dual posi : 738[M+H]⁺, 760[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 736[M-H]⁻, 772[M+Cl]⁻.

参考例 3 1 中間体 (1 E - 2 0) の製造

【 0 1 4 4 】

【 化 3 8 】



【 0 1 4 5 】

工程 1、工程 2

中間体 (1 C - 3) (6 6 8 m g , 0 . 9 5 9 m m o l) と 3 - アミノ - 3 - メチルブタノール (1 2 9 m g , 1 . 2 5 m m o l , 参考例 1 4) を出発原料として、参考例 1 2 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、黄色アモルファスとして中間体 (1 E - 2 0) (3 2 9 m g , 2 工程 4 4 %) を得た。

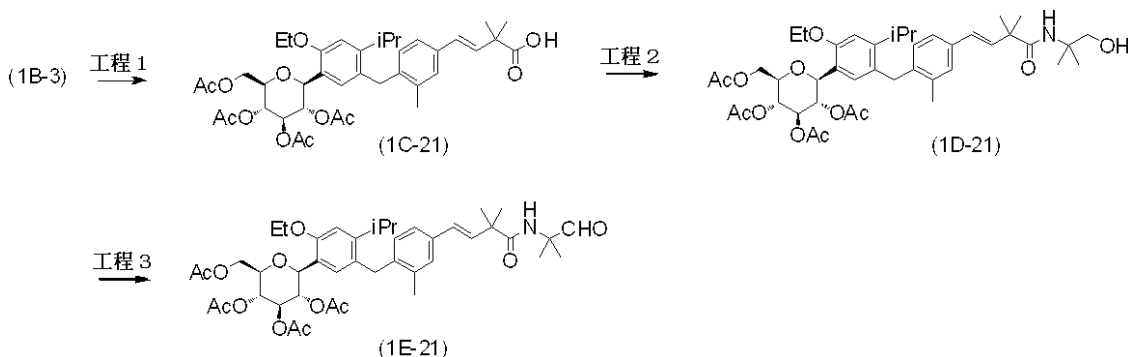
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.12 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.02 - 2.06 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.90 - 2.95 (m, 3 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 - 3.90 (m, 5 H) 4.06 - 4.14 (m, 1 H) 4.18 - 4.26 (m, 1 H) 4.79 - 4.85 (m, 1 H) 5.13 - 5.23 (m, 1 H) 5.26 - 5.36 (m, 2 H) 5.74 (s, 1 H) 6.26 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H) 6.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 9.72 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 781[M+H]⁺.

参考例 3 2 中間体 (1 E - 2 1) の製造

【 0 1 4 6 】

【 化 3 9 】



【 0 1 4 7 】

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1 B - 3) (1 . 0 0 g , 1 . 4 8 m m o l) を出発原料として、参考例 8、参考例 1 2 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1 E - 2 1) (1 7 5 m g , 3 工程 1 5 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.06 - 1.18 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 1.47 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.72 - 3.97 (m, 3 H) 4.01 - 4.16 (m, 3

10

20

30

40

50

H) 4.17 - 4.28 (m, 1 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 5.11 - 5.21 (m, 1 H) 5.27 - 5.37 (m, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 6.26 - 6.35 (m, 1 H) 6.48 - 6.57 (m, 1 H) 6.67 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H).

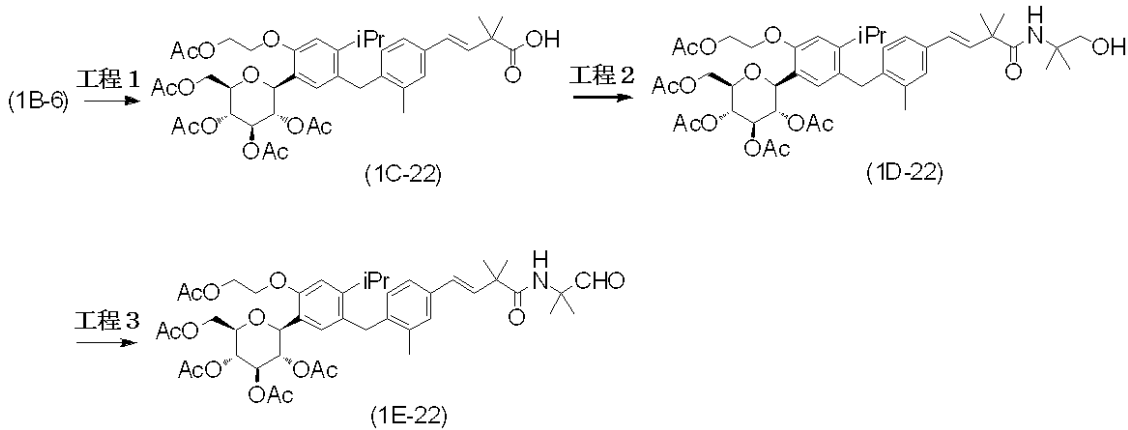
MS ESI/APCI Dual posi : 780[M+H]⁺, 802[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 778[M-H]⁻, 814[M+Cl]⁻.

参考例 3 3 中間体 (1 E - 2 2) の製造

【 0 1 4 8 】

【 化 4 0 】



10

20

【 0 1 4 9 】

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1 B - 6) (4 8 0 m g , 0 . 6 5 3 m m o l) を出発原料として、参考例 8、参考例 1 2 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1 E - 2 2) (2 5 0 m g , 3 工程 4 6 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.33 (s, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.88 - 3.01 (m, 1 H) 3.76 - 3.91 (m, 3 H) 4.05 - 4.13 (m, 1 H) 4.15 - 4.30 (m, 3 H) 4.37 - 4.48 (m, 1 H) 4.53 - 4.63 (m, 1 H) 4.73 (br. s., 1 H) 5.18 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 5.30 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 5.41 (br. s., 1 H) 6.11 (s, 1 H) 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H).

30

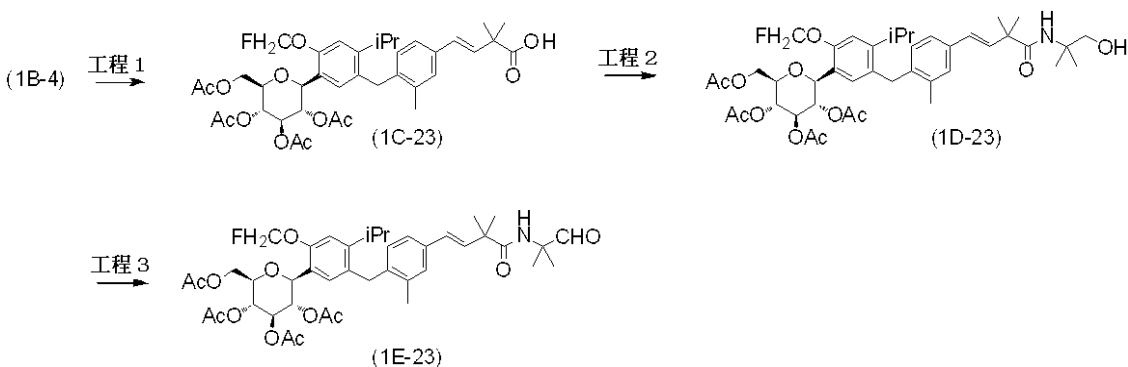
MS ESI/APCI Dual posi : 838[M+H]⁺, 860[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 872[M+Cl]⁻.

参考例 3 4 中間体 (1 E - 2 3) の製造

【 0 1 5 0 】

【 化 4 1 】



40

【 0 1 5 1 】

50

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1B-4) (200 mg, 0.29 mmol) を出発原料として、参考例 8、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1E-23) (185 mg, 3 工程 57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.11 - 1.18 (m, 6 H) 1.30 - 1.35 (m, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.79 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.89 - 3.04 (m, 1 H) 3.74 - 4.01 (m, 3 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.75 - 4.84 (m, 1 H) 5.12 - 5.36 (m, 3 H) 5.61 - 5.68 (m, 1 H) 5.79 - 5.86 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 6.27 - 6.36 (m, 1 H) 6.48 - 6.57 (m, 1 H) 6.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 1 H) 9.33 (s, 1 H).

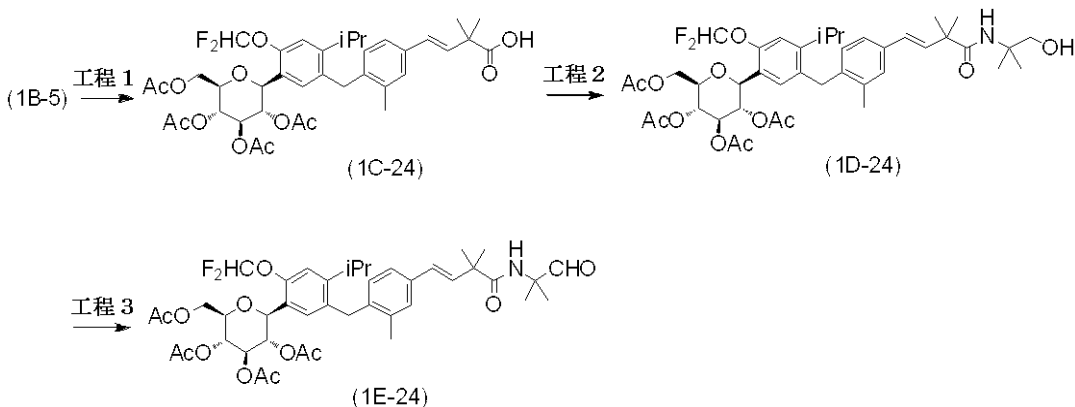
MS ESI/APCI Dual posi : 784[M+H]⁺, 806[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 818[M+Cl]⁻.

参考例 35 中間体 (1E-24) の製造

【0152】

【化42】



【0153】

工程 1、工程 2、工程 3

中間体 (1B-5) (10.6 g, 15.2 mmol) を出発原料として、参考例 8、参考例 12 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1E-24) (6.62 g, 3 工程 56%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.11 - 1.19 (m, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 1.39 (s, 6 H) 1.80 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.01 - 2.09 (m, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 3.75 - 4.02 (m, 3 H) 4.07 - 4.25 (m, 2 H) 4.64 - 4.74 (m, 1 H) 5.10 - 5.22 (m, 1 H) 5.26 - 5.39 (m, 2 H) 6.15 (s, 1 H) 6.25 - 6.78 (m, 4 H) 7.02 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H).

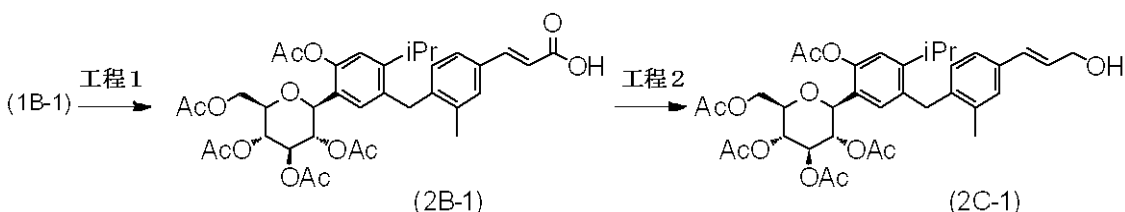
MS ESI/APCI Dual posi : 802[M+H]⁺, 824[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 836[M+Cl]⁻.

参考例 36 中間体 (2C-1) の製造

【0154】

【化43】



【0155】

工程 1

30

40

50

窒素雰囲気下、中間体(1B-1)(2.50g, 3.61mmol)、アクリル酸(625mg, 8.67mmol)、酢酸パラジウム(II)(81.0mg, 0.361mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(220mg, 0.722mmol)、トリエチルアミン(2.50mL, 18.1mmol)のアセトニトリル(10mL)懸濁液を、マイクロウェーブ照射下120℃で30分間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、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=1：1 酢酸エチル)で精製し、淡黄色油状物として中間体(2B-1)(1.28g, 52%)を得た。

【0156】

工程2

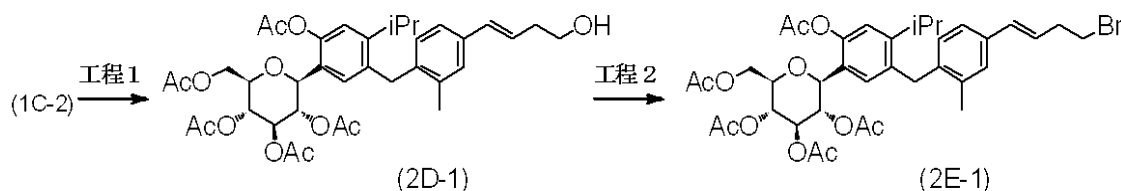
中間体(2B-1)(1.13g, 1.65mmol)、0.93M ボラン-テトラヒドロフラン錯体・テトラヒドロフラン溶液(2.67mL, 2.48mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を、室温で一晩撹拌した。メタノールを加えた後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1 1：1)で精製し、中間体(2C-1)(650mg, 59%)を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.13 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.04 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.94 - 3.04 (m, 1 H) 3.72 - 3.77 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 3 H) 4.05 (d, J=12.4, 2.1 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=12.4, 4.6 Hz, 1 H) 4.29 - 4.32 (m, 2 H) 4.44 - 4.49 (m, 1 H) 5.12 - 5.16 (m, 1 H) 5.23 - 5.28 (m, 2 H) 6.34 (dt, J=15.6, 6.0 Hz, 1 H) 6.57 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) .

参考例37 中間体(2E-1)の製造

【0157】

【化44】



【0158】

工程1

中間体(1C-2)(0.59g, 0.87mmol)のテトラヒドロフラン(1.7mL)溶液に-78℃で0.93M ボラン-テトラヒドロフラン錯体・テトラヒドロフラン溶液(1.0mL, 0.93mmol)を滴下した。反応温度を0℃に昇温後、同温で3時間撹拌し、メタノールを加えた。溶媒を減圧下留去し、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=100：0 96：4)にて精製し、中間体(2D-1)(0.33g, 82%)を得た。

【0159】

工程2

中間体(2D-1)(0.33g, 0.48mmol)、四臭化炭素(0.25g, 0.73mmol)のクロロホルム溶液(1.6mL)にトリフェニルホスフィン(0.18g, 0.68mmol)を加え、同温で3時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=30：70 53：47)にて精製し、中間体(2E-1)(0.30g, 82%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.71 - 2.82 (m, 2 H) 2.91 - 3.05 (m, 1 H) 3.47 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.91 (s, 2 H) 4.05 (dd, J=12.4, 2.1 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=12.4,

10

20

30

40

50

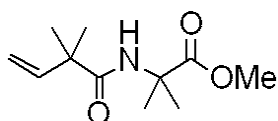
4.4 Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 5.10 - 5.30 (m, 3 H) 6.09 - 6.21 (m, 1 H) 6.44 (d, J=15.9 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.18 - 7.22 (m, 1 H).

参考例 3 8 中間体 (3 A - 1) の製造

工程 1

【0160】

【化45】



(4F-1)

10

2,2 - ジメチル - 3 - ブテノイックアシッド (5.42 g, 47.5 mmol, Journal of Organic Chemistry (2000), 65, 8402) のクロロホルム (250 mL) 溶液に窒素雰囲気下、塩化オキサリル (4.43 mL, 49.9 mmol) と N,N - ジメチルホルムアミド (3 滴) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。その後反応液を氷冷し、トリエチルアミン (19.9 mL, 143 mmol) と - アミノイソブチリックアシッドメチルエステル塩酸塩 (10.9 g, 71.2 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を 3 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、無色粉末として中間体 (4 F - 1) (9.38 g, 93%) を得た。

20

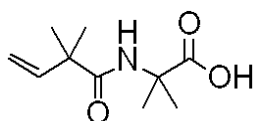
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.27 (s, 6 H) 1.51 (s, 6 H) 3.73 (s, 3 H) 5.17 - 5.32 (m, 2 H) 6.02 (dd, J=17.6, 10.6 Hz, 1 H) 6.25 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 214[M+H]⁺.

工程 2

【0161】

【化46】



(4F-2)

30

中間体 (4 F - 1) (9.38 g, 43.9 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (16.5 mL, 66.0 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。その後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、3 M 塩酸を加えて中和した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、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した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、無色粉末として中間体 (4 F - 2) (8.19 g, 94%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (s, 6 H) 1.54 (s, 6 H) 5.16 - 5.36 (m, 2 H) 6.01 (dd, J=17.5, 10.7 Hz, 1 H) 6.14 (s, 1 H).

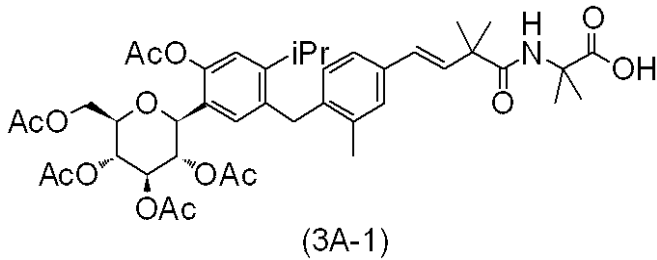
MS ESI/APCI Dual posi : 200[M+H]⁺, 222[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 198[M-H]⁻.

工程 3

【0162】

【化 4 7】



アルゴン雰囲気下、中間体 (1 B - 1) (5.00 g, 7.23 mmol)、中間体 (4 F - 2) (2.59 g, 13.0 mmol)、酢酸パラジウム (II) (328 mg, 1.45 mmol)、トリ - o - トリルホスフィン (880 mg, 2.89 mmol)、トリエチルアミン (3.0 mL, 9.00 mmol) のアセトニトリル (24 mL) 懸濁液を、マイクロウェーブ照射下 120 で 20 分間撹拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 酢酸エチル) にて精製し、淡黄色粉末として中間体 (3 A - 1) (4.59 g, 78%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.16, 1.18 (each d J=6.8 Hz, 3 H) 1.40 (s, 6 H) 1.54 - 1.58 (m, 6 H) 1.76 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.98 - 3.10 (m, 1 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.24 (dd, J=12.4, 4.5 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 5.07 - 5.32 (m, 3 H) 6.31 (d, J=16.3 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 6.55 (d, J=16.3 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H).

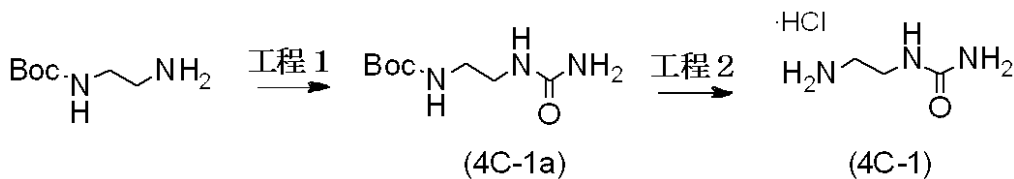
MS ESI/APCI Dual posi : 810[M+H]⁺, 832[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 808[M-H]⁻.

参考例 A - 1 アミン中間体 (4 C - 1) の製造

【0163】

【化 4 8】



【0164】

工程 1

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1, 2 - ジアミノエタン (1.00 g, 6.24 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液へ CDI (1.52 g, 9.36 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。ここへ 28% アンモニア水溶液 (25 mL) を加え、加熱還流下にて 3 時間撹拌した。反応液を室温へ冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣へ酢酸エチルを加え、水で洗浄した。水層を酢酸エチル / ヘキサンの混合溶媒で抽出し、得られた有機層と先の有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム：メタノール = 95 : 5 85 : 15) で精製し、無色固体として中間体 (4 C - 1 a) (1.19 g, 94%) を得た。

【0165】

工程 2

中間体 (4 C - 1 a) (1.19 g, 5.86 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 溶液へ 4 M 塩化水素 / 酢酸エチル (30 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、淡黄色油状物としてアミン中間体 (4 C - 1) (1.19 g) を得た。

10

20

30

40

50

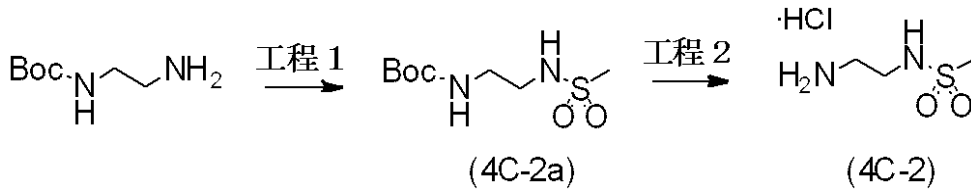
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 2.72 - 2.88 (m, 2 H) 3.13 - 3.25 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 104[M+H]⁺, 126[M+Na]⁺.

参考例 A - 2 アミン中間体 (4C-2) の製造

【0166】

【化49】



10

【0167】

工程 1

N - (tert - ブトキシカルボニル) - 1, 2 - ジアミノエタン (500 mg, 3.12 mmol)、トリエチルアミン (650 μL , 4.68 mmol) のテトラヒドロフラン (16 mL) 溶液へ、氷冷下にてメタンスルホニルクロリド (290 μL , 3.75 mmol) を加えた。氷浴をはずした後、3時間撹拌を行い、ここへ水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 90 : 10) で精製し、無色固体として中間体 (4C-2a) (606 mg, 82%) を得た。

20

【0168】

工程 2

中間体 (4C-2a) (599 mg, 2.51 mmol) から、参考例 A - 1 の工程 2 と同様の方法により、淡褐色固体としてアミン中間体 (4C-2) (338 mg) を得た。

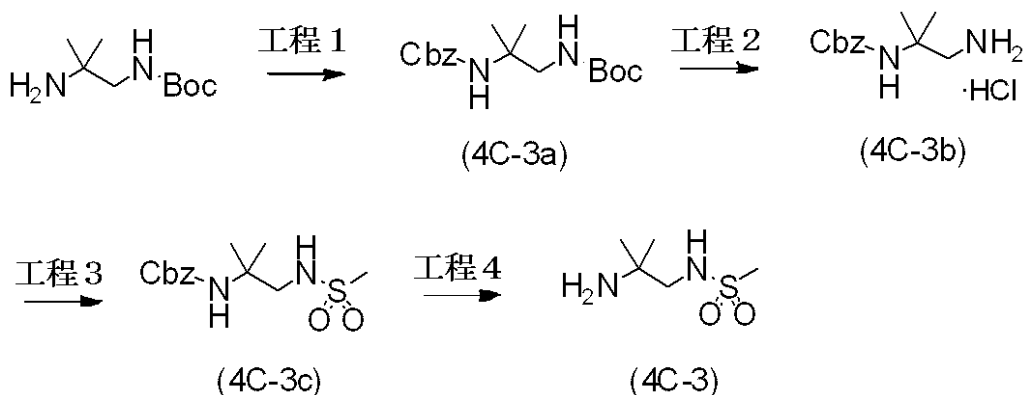
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 139[M+H]⁺, 161[M+Na]⁺.

参考例 A - 3 アミン中間体 (4C-3) の製造

【0169】

【化50】



40

【0170】

工程 1

(2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - カルバミックアシッド - tert - ブチルエステル (4.39 g, 23.3 mmol)、炭酸水素ナトリウム (2.94 g, 35.0 mmol) の酢酸エチル - 水混合懸濁液 (1 : 2, 45 mL) に室温でクロロギ酸ベンジル (5.18 g, 30.3 mmol) を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 50

50

: 50) で精製し、無色固体として中間体 (4C-3a) (7.34 g, 98%) を得た。

【0171】

工程 2

中間体 (4C-3a) (7.34 g, 22.8 mmol) の酢酸エチル溶液 (30 mL) へ 4 M 塩化水素 / 酢酸エチル (30 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、中間体 (4C-3b) (6.17 g) を得た。

【0172】

工程 3

中間体 (4C-3b) (1.0 g, 3.86 mmol) のクロロホルム (16 mL) 溶液へトリエチルアミン (800 μ L, 5.79 mmol) を加えた後、氷冷下にてメタン
スルホニルクロリド (360 μ L, 4.64 mmol) を加えた。氷浴をはずした後、一
晩攪拌した。反応液へ水を加えてクロロホルムで抽出し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 33 : 67) で精製し、無色油状物として中間体 (4C-3c) (1.08 g, 93%) を得た。

10

【0173】

工程 4

中間体 (4C-3c) (1.08 g, 3.59 mmol)、20% 水酸化パラジウムカーボン (216 mg) のメタノール (18 mL) 懸濁液を、水素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を減圧下留去し、アミン中間体 (4C-3) (596 mg) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.01 (s, 6 H) 2.79 (s, 2 H) 2.91 (s, 3 H).

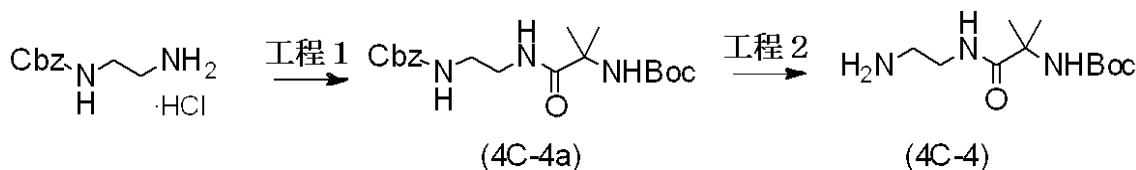
MS ESI/APCI Dual posi : 167[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 165[M-H] $^-$.

参考例 A - 4 アミン中間体 (4C-4) の製造

【0174】

【化 5 1】



30

【0175】

工程 1

N - カルボベンゾキシ - 1, 2 - ジアミノエタン塩酸塩 (1.0 g, 4.33 mmol)、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) イソ酪酸 (1.15 g, 5.64 mmol)、EDC - HCl (762 mg, 5.64 mmol)、HOBt \cdot H $_2$ O (1.08 g, 5.64 mmol)、トリエチルアミン (1.8 mL, 13 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (22 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液へ酢酸エチルを加えた後、水で洗浄を行い、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 20 : 80) で精製し、無色固体として中間体 (4C-4a) (1.66 g) を得た。

40

【0176】

工程 2

中間体 (4C-4a) (1.66 g, 4.38 mmol) を出発原料として、参考例 A - 3 の工程 4 に記載されている方法に準拠して、無色油状物としてアミン中間体 (4C-4) (1.1 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.44 (s, 9 H) 1.48 (s, 6 H) 2.54 (br. s., 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 2 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 4.99 (br. s., 1 H) 6.96 (br. s.,

50

1 H).

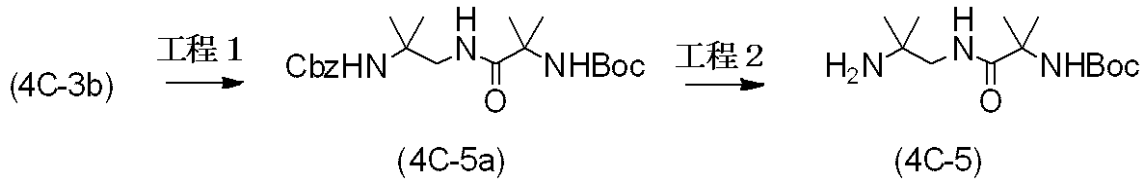
MS ESI/APCI Dual posi : 246[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 280[M+Cl]⁻.

参考例 A - 5 アミン中間体 (4C-5) の製造

【0177】

【化52】



10

【0178】

工程 1、工程 2

中間体 (4C-3b) (1.0 g, 3.86 mmol) を出発原料として、参考例 A - 4 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとしてアミン中間体 (4C-5) (490 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.26 (s, 6 H) 1.43 (s, 9 H) 1.52 (s, 6 H) 3.34 (d, J=5.8 Hz, 2 H).

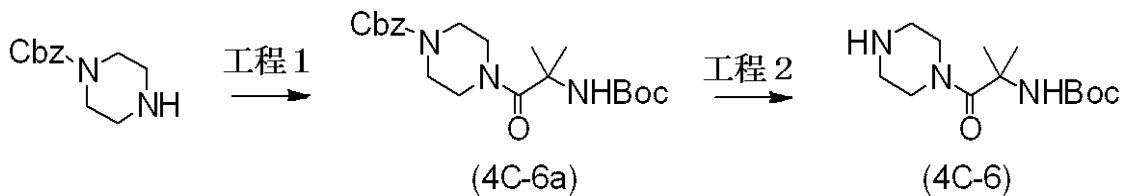
MS ESI/APCI Dual posi : 274[M+H]⁺, 296[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 308[M+Cl]⁻.

参考例 A - 6 アミン中間体 (4C-6) の製造

【0179】

【化53】



30

【0180】

工程 1、工程 2

1-カルボベンゾキシピペラジン (1.00 g, 4.54 mmol) を出発原料として、参考例 A - 4 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色油状物としてアミン中間体 (4C-6) (1.05 g) を得た。

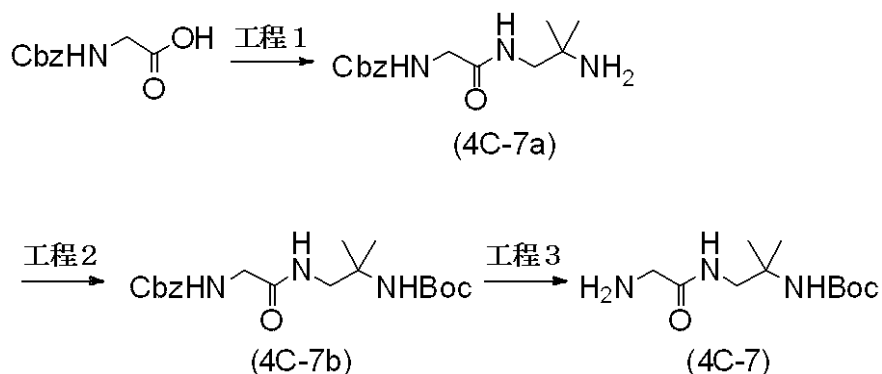
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.44 (s, 9 H) 1.50 (s, 6 H) 2.82 - 2.90 (m, 4 H) 3.63 - 3.75 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 272[M+H]⁺, 284[M+Na]⁺.

参考例 A - 7 アミン中間体 (4C-7) の製造

【0181】

【化54】



50

【0182】

工程 1

Cbz-グリシン (100 mg, 0.358 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に CDI (1.4 g, 8.9 mmol) を室温で加え、同温で 30 分間攪拌した。これに、2-メチルプロパン-1,2-ジアミン (63.2 mg, 0.717 mmol) を加え、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 97 : 3 25 : 75) で精製し、白色固体として中間体 (4C-7a) (100 mg, 59%) を得た。

【0183】

工程 2

中間体 (4C-7a) (100 mg, 0.358 mmol)、Boc₂O (0.12 mL, 0.537 mmol)、およびトリエチルアミン (0.075 mL, 0.537 mmol) のクロロホルム (1.5 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、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 = 85 : 15 20 : 80) により精製し、無色油状物として中間体 (4C-7b) (136 mg, 100%) を得た。

【0184】

工程 3

中間体 (4C-7b) (63 mg, 0.166 mmol) を出発原料として、参考例 A-3 の工程 4 に記載されている方法に準拠して、無色油状物としてアミン中間体 (4C-7) (40 mg, 98%) を得た。

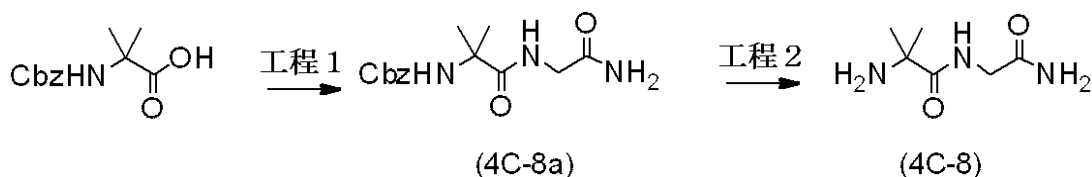
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.29 (s, 6 H) 1.44 (s, 9 H) 3.39 (s, 2 H) 3.45 (d, J=6.4 Hz, 2 H) 4.84 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 246[M+H]⁺, 268[M+Na]⁺.

参考例 A-8 アミン中間体 (4C-8) の製造

【0185】

【化55】



【0186】

工程 1

Cbz-Aib-OH (2.0 g, 8.4 mmol) のテトラヒドロフラン (84 mL) 溶液に CDI (1.4 g, 8.9 mmol) を室温で加え、同温で 1 時間攪拌した。これに、グリシンアミド・塩酸塩 (0.98 g, 8.9 mmol) を加え、さらに同温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて 2 時間攪拌後、生じた結晶をろ取し、よく水洗し、減圧乾燥した。得られた結晶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 = 20 : 1 87 : 13) で精製し、中間体 (4C-8a) (1.2 g, 47%) を得た。

【0187】

工程 2

中間体 (4C-8a) を出発原料として、参考例 A-3 の工程 4 に記載されている方法に準拠して、アミン中間体 (4C-8) (0.67 g) を得た。これは目的物以外の化合物を含んでいたが、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.21 (s, 6 H) 3.63 (s, 2 H) 7.08 (br. s., 2 H) 8.17 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 160[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 158[M-H]⁻, 194[M+Cl]⁻.

10

20

30

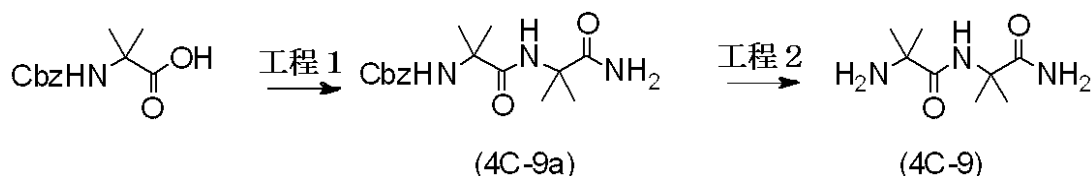
40

50

参考例 A - 9 アミン中間体 (4C-9) の製造

【0188】

【化56】



【0189】

工程1、工程2

Cbz-Aib-OH (1.0 g, 4.21 mmol) と 2-アミノ-2-メチルプロパンアミド (516 mg, 5.05 mmol) を出発原料として、参考例 A-4 の工程1 および工程2 に記載されている方法に準拠して、無色油状物としてアミン中間体 (4C-9) (668 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.22 (s, 6 H) 1.39 (s, 6 H).

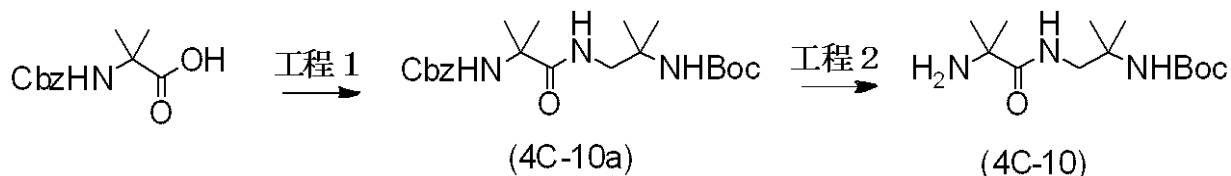
MS ESI/APCI Dual posi : 188[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 186[M-H] $^-$, 222[M+Cl] $^-$.

参考例 A - 10 アミン中間体 (4C-10) の製造

【0190】

【化57】



【0191】

工程1、工程2

Cbz-Aib-OH (500 mg, 2.11 mmol) と tert-ブチル(1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イル)カーバメート (476 mg, 2.53 mmol) を出発原料として、参考例 A-4 の工程1 および工程2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとしてアミン中間体 (4C-10) (477 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.29 (s, 6 H) 1.44 (s, 9 H) 1.57 (s, 6 H) 3.39 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 7.99 - 8.38 (m, 1 H).

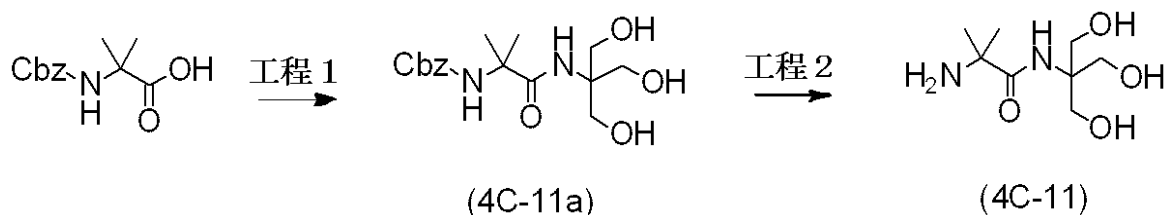
MS ESI/APCI Dual posi : 274[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 308[M+Cl] $^-$.

参考例 A - 11 アミン中間体 (4C-11) の製造

【0192】

【化58】



【0193】

工程1、工程2

Cbz-Aib-OH (3.00 g, 12.6 mmol) と トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (1.60 g, 13.3 mmol) を出発原料として、参考例 A-8 の工程1 および工程2 に記載されている方法に準拠して、無色固体としてアミン中間体 (4C-11) (634 mg) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.39 (s, 6 H) 3.69 (s, 6 H).

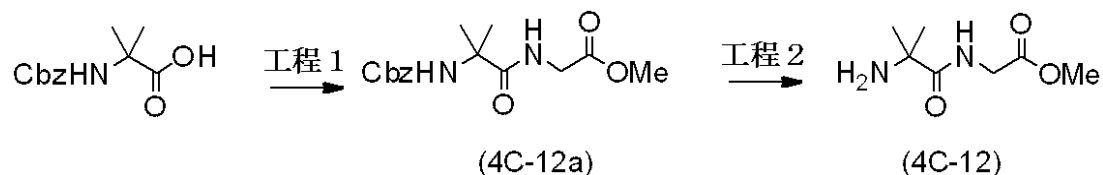
MS ESI/APCI Dual posi : 207[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 205[M-H]⁻, 241[M+Cl]⁻.

参考例 A - 1 2 アミン中間体 (4C - 1 2) の製造

【0194】

【化59】



10

【0195】

工程 1、工程 2

Cbz-Aib-OH (1.0 g, 4.2 mmol) とグリシンメチルエステル・塩酸塩 (1.6 g, 13 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、アミン中間体 (4C - 1 2) (1.3 g, 2 工程 87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.21 (s, 6 H) 3.64 (s, 3 H) 3.81 - 3.89 (m, 2 H) 8.31 (br. s, 1 H).

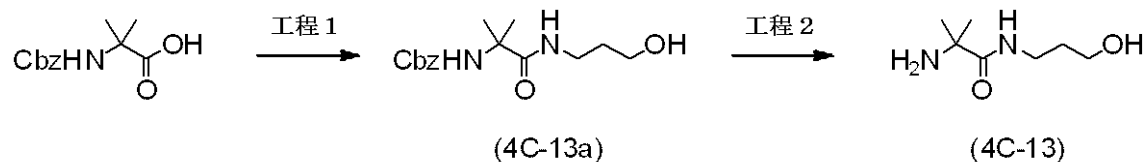
MS ESI/APCI Dual posi : 175[M+H]⁺.

20

参考例 A - 1 3 アミン中間体 (4C - 1 3) の製造

【0196】

【化60】



30

【0197】

工程 1、工程 2

Cbz-Aib-OH (1.0 g, 4.2 mmol) と 3 - アミノプロパノール (0.96 mL, 13 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4C - 1 3) (0.31 g, 2 工程 46%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.38 (s, 6 H) 1.62 - 1.72 (m, 2 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 3.57 (t, J=5.4 Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 161[M+H]⁺.

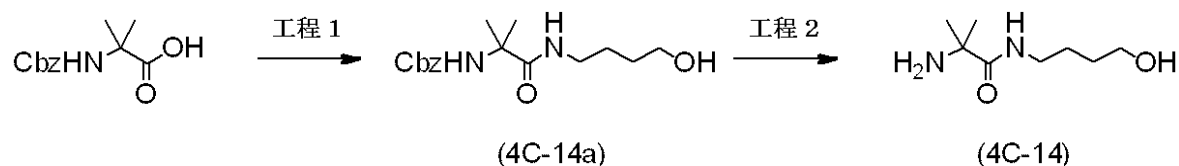
MS ESI/APCI Dual nega : 159[M-H]⁻.

参考例 A - 1 4 アミン中間体 (4C - 1 4) の製造

40

【0198】

【化61】



【0199】

工程 1、工程 2

Cbz-Aib-OH (1.0 g, 4.2 mmol) と 4 - アミノブタノール (1.2

50

mL, 13 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4C-14) (0.52 g, 2 工程 71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.36 (s, 6 H) 1.56 - 1.64 (m, 4 H) 3.27 (q, $J=6.6$ Hz, 2 H) 3.64 - 3.72 (m, 2 H) 7.72 (br. s., 1 H).

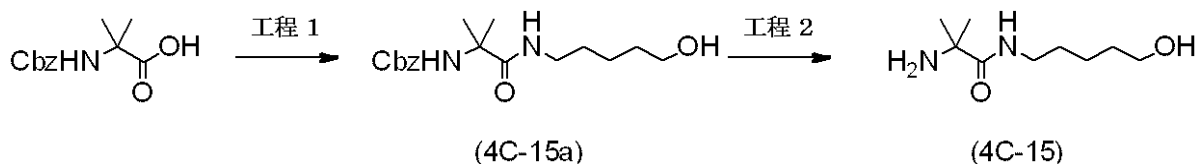
MS ESI/APCI Dual posi : 175[M+H] $^+$, 197[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 173[M-H] $^-$.

参考例 A - 15 アミン中間体 (4C-15) の製造

【0200】

【化62】



【0201】

工程 1、工程 2

Cbz-Aib-OH (1.0 g, 4.2 mmol) と 5-アミノペンタノール (1.4 mL, 13 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4C-15) (0.52 g, 2 工程 82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.35 (s, 6 H) 1.37 - 1.47 (m, 2 H) 1.49 - 1.70 (m, 4 H) 3.23 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H) 3.65 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H) 7.65 (br. s., 1 H)

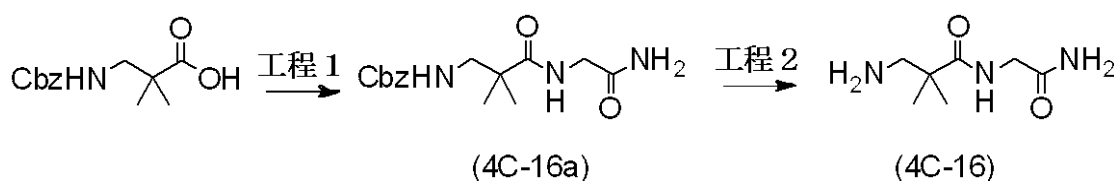
MS ESI/APCI Dual posi : 189[M+H] $^+$, 211[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 187[M-H] $^-$.

参考例 A - 16 アミン中間体 (4C-16) の製造

【0202】

【化63】



【0203】

工程 1、工程 2

3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチルプロパノイックアシッド (0.80 g, 3.2 mmol, WO 2004 018491) とグリシンアミド・塩酸塩 (0.35 g, 3.2 mmol) を出発原料として、参考例 A - 4 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、アミン中間体 (4C-16) (0.49 g, 2 工程 89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.25 (s, 6 H) 2.88 (s, 2 H) 3.86 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 174[M+H] $^+$, 196[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 172[M-H] $^-$, 208[M+Cl] $^-$.

参考例 A - 17 アミン中間体 (4C-17) の製造

【0204】

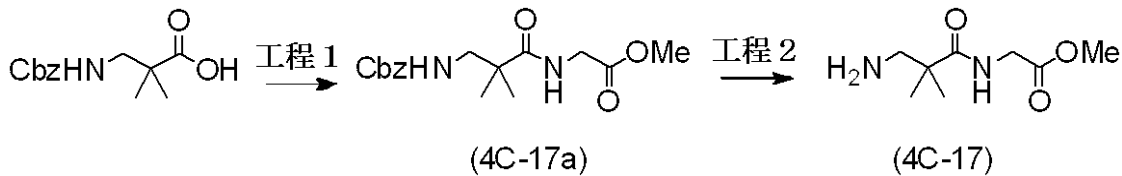
10

20

30

40

【化64】



【0205】

工程 1、工程 2

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパノイックアシッド (1.0 g, 4.0 mmol, WO2004018491) とグリシンメチルエステル・塩酸塩 (0.79 g, 6.3 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、アミン中間体 (4C - 17) (0.58 g, 2 工程 77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.03 (s, 6 H) 2.56 (s, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.80 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 8.34 - 8.46 (m, 1 H).

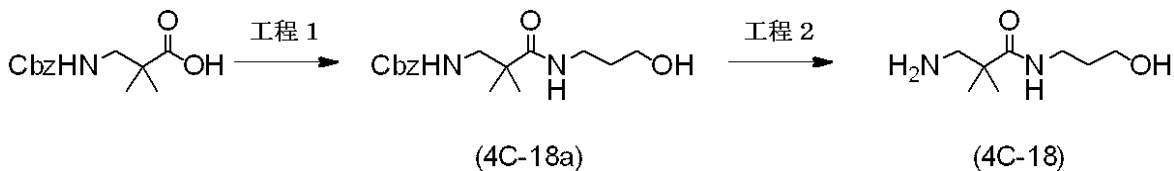
MS ESI/APCI Dual posi : 189[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 187[M-H] $^-$.

参考例 A - 18 アミン中間体 (4C - 18) の製造

【0206】

【化65】



【0207】

工程 1、工程 2

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパノイックアシッド (0.50 g, 2.0 mmol, WO2004018491) と 3 - アミノプロパノール (0.46 mL, 6.0 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色固体としてアミン中間体 (4C - 18) (0.30 g, 2 工程 87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.16 (s, 6 H) 1.61 - 1.71 (m, 2 H) 1.98 (br. s., 2 H) 2.79 (s, 2 H) 3.41 (s, 2 H) 3.55 - 3.61 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H).

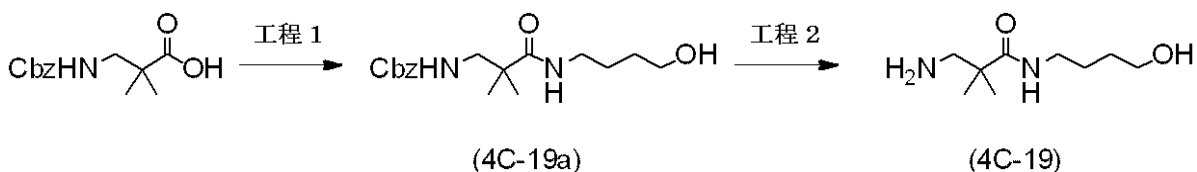
MS ESI/APCI Dual posi : 175[M+H] $^+$, 197[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 209[M+Cl] $^-$.

参考例 A - 19 アミン中間体 (4C - 19) の製造

【0208】

【化66】



【0209】

工程 1、工程 2

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパノイックアシッド (0.50 g, 2.0 mmol, WO2004018491) と 4 - アミノブタノール (0.56 mL, 6.0 mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4C - 19) (0.23

g, 2工程61%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.14 (s, 6 H) 1.55 - 1.66 (m, 4 H) 2.78 (s, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 2 H) 3.64 - 3.72 (m, 2 H) 7.90 (br. s., 1 H).

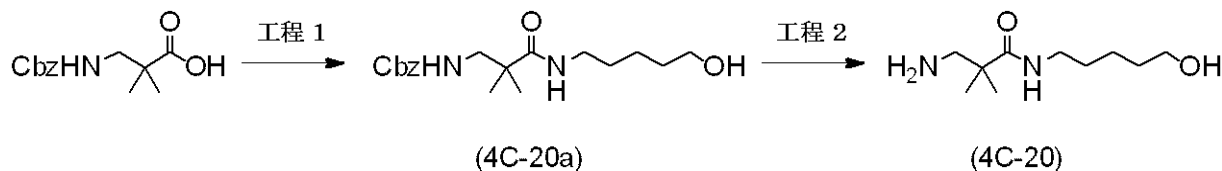
MS ESI/APCI Dual posi : 189[M+H]⁺, 211[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 187[M-H]⁻.

参考例 A - 20 アミン中間体(4C-20)の製造

【0210】

【化67】



10

【0211】

工程1、工程2

3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチルプロパノイックアシッド(0.50g, 2.0mmol, WO2004018491)と5-アミノペンタノール(0.6mg, 6.0mmol)を出発原料として、参考例A-8の工程1および工程2に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体(4C-20)(0.36g, 2工程87%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.14 (s, 6 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.48 - 1.66 (m, 4 H) 2.77 (s, 2 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.64 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 7.80 (br. s., 1 H).

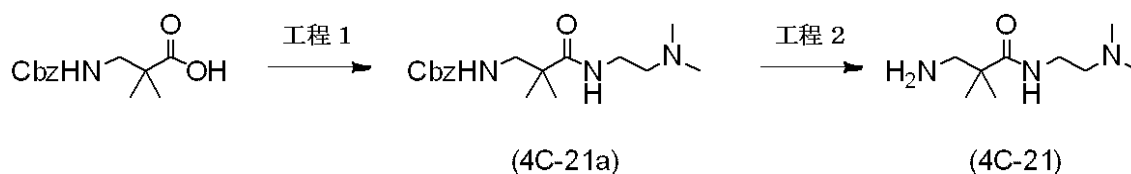
MS ESI/APCI Dual posi : 203[M+H]⁺, 225[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 201[M-H]⁻.

参考例 A - 21 アミン中間体(4C-21)の製造

【0212】

【化68】



30

【0213】

工程1、工程2

3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチルプロパノイックアシッド(0.50g, 2.0mmol, WO2004018491)とN,N-ジメチルエチレンジアミン(0.66mL, 6.0mmol)を出発原料として、参考例A-8の工程1および工程2に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体(4C-21)(0.34g, 2工程91%)を得た。

40

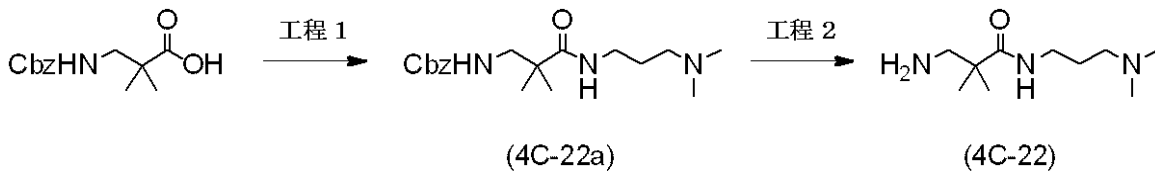
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.15 (s, 6 H) 2.24 (s, 6 H) 2.42 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.76 (s, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 7.45 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 188[M+H]⁺.

参考例 A - 22 アミン中間体(4C-22)の製造

【0214】

【化69】



【0215】

工程1、工程2

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2,2 - ジメチルプロパノイックアシッド (0.50g, 2.0mmol, WO2004018491) と N,N - ジメチルプロピレンジアミン (0.76mL, 6.0mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程1 および工程2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4C - 22) (0.23g, 2工程59%) を得た。

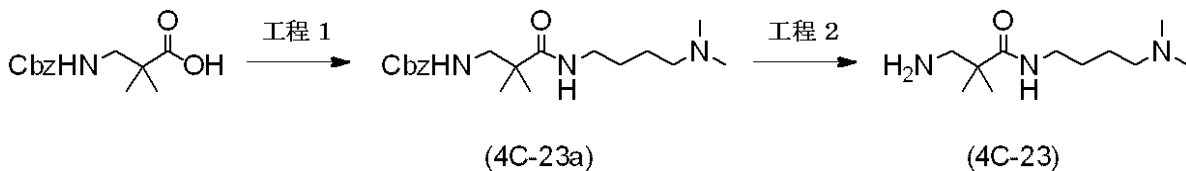
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (s, 6 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 2.25 (s, 6 H) 2.40 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 2.76 (s, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 8.28 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 202[M+H]⁺.

参考例 A - 23 アミン中間体 (4C - 23) の製造

【0216】

【化70】



【0217】

工程1、工程2

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2,2 - ジメチルプロパノイックアシッド (0.502g, 2.00mmol, WO2004018491) と 4 - (ジメチルアミノ) ブチルアミン・二塩酸塩 (1.13g, 6.00mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程1 および工程2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4C - 23) (0.375g, 2工程87%) を得た。

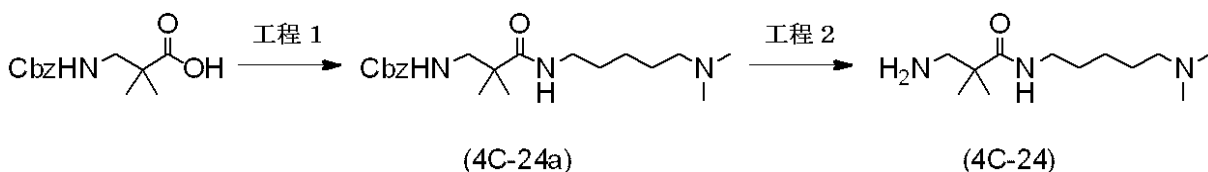
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.13 (s, 6 H) 1.49 - 1.57 (m, 4 H) 2.00 (br. s., 2 H) 2.25 (s, 6 H) 2.30 - 2.38 (m, 2 H) 2.76 (s, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 216[M+H]⁺, 228[M+Na]⁺.

参考例 A - 24 アミン中間体 (4C - 24) の製造

【0218】

【化71】



【0219】

工程1、工程2

3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2,2 - ジメチルプロパノイックアシッド (0.502g, 2.00mmol, WO2004018491) と 5 - (ジメチルアミノ) ペンチルアミン (0.78g, 6.00mmol) を出発原料として、参考例 A - 8 の工程1 および工程2 に記載されている方法に準拠して、無色液体としてアミン中間体 (4

10

20

30

40

50

C - 24) (0.505 g, 2工程100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.14 (s, 6 H) 1.30 - 1.40 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 4 H) 2.26 (s, 6 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.77 (s, 2 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 7.88 (br. s., 1 H).

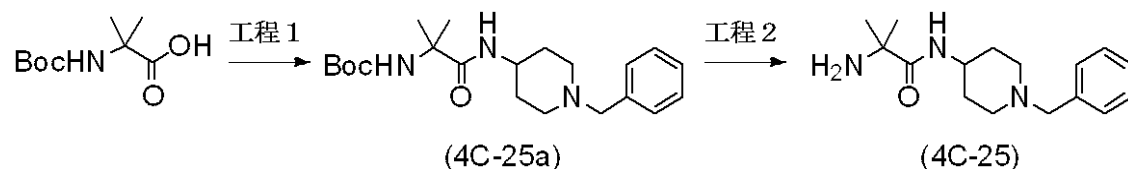
MS ESI/APCI Dual posi : 230[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 228[M-H] $^-$.

参考例 A - 25 アミン中間体 (4C - 25) の製造

【0220】

【化72】



10

【0221】

工程1

Boc - Aib - OH (3.00 g, 14.8 mmol) と 1 - ベンジルピペリジン - 4 - アミン (2.95 g, 15.5 mmol) を出発原料として、参考例 A - 7 の工程1に記載されている方法に準拠して、無色結晶として中間体 (4C - 25a) (1.56 g, 28%) を得た。

20

【0222】

工程2

中間体 (4C - 25a) (429 mg, 1.14 mmol) のクロロホルム溶液 (1.5 mL) を 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) をゆっくり加えた後、混合液を室温下2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、アミン中間体 (4C - 25) の二トリフルオロ酢酸塩 (574 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.54 (s, 6 H) 1.77 - 1.86 (m, 2 H) 2.09 - 2.16 (m, 2 H) 3.09 - 3.16 (m, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 4.31 (s, 2 H) 7.50 (s, 5 H).

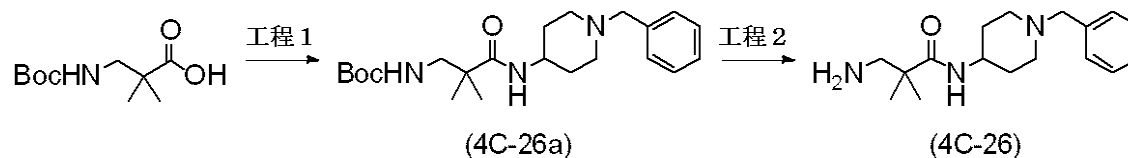
MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] $^+$, 298[M+Na] $^+$.

30

参考例 A - 26 アミン中間体 (4C - 26) の製造

【0223】

【化73】



【0224】

工程1

3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (220 mg, 1.01 mmol) と 1 - ベンジルピペリジン - 4 - アミン (289 mg, 1.52 mmol) を出発原料として、参考例 A - 4 の工程1に記載されている方法に準拠して、無色結晶として中間体 (4C - 26a) (210 mg, 53%) を得た。

40

【0225】

工程2

中間体 (4C - 26a) (184 mg, 0.472 mmol) を出発原料として、参考例 A - 25 の工程2に記載されている方法に準拠して、アミン中間体 (4C - 26) の二トリフルオロ酢酸塩 (244 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.28 (s, 6 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 2.06 - 2

50

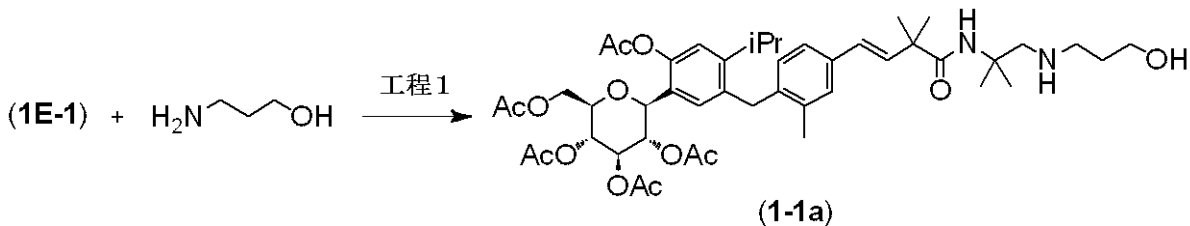
.13 (m, 2 H) 3.00 (s, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 2 H) 3.49 - 3.56 (m, 2 H) 3.92 - 4.00 (m, 1 H) 4.31 (s, 2 H) 7.50 (s, 5 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H]⁺.

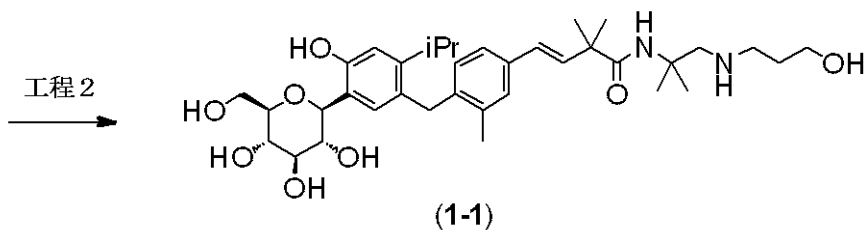
実施例 1 - 1

【 0 2 2 6 】

【 化 7 4 】



10



【 0 2 2 7 】

20

工程 1

中間体 (1E-1) (145 mg, 0.182 mmol)、3-アミノプロパノール (16.5 mg, 0.219 mmol)、NaBH(OAc)₃ (46.3 mg, 0.219 mmol) のクロロホルム溶液 (5 mL) を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。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した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、粗精製の中間体 (1-1a) (102 mg) を得た。

【 0 2 2 8 】

工程 2

中間体 (1-1a) (101 mg, 0.119 mmol)、ナトリウムメトキシド (4.88 Mメタノール溶液, 0.242 mL, 1.19 mmol) のメタノール溶液 (2 mL) を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム : クロロホルム : メタノール = 7 : 3) で精製し、無色アモルファスの化合物 (1-1) (25 mg, 2 工程 21%) を得た。

30

¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) ppm 1.10 (d, J=6.5 Hz, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.55 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.59 - 2.65 (m, 4 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 3 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.68 (dd, J=12.2, 4.8 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=12.2, 1.6 Hz, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).

40

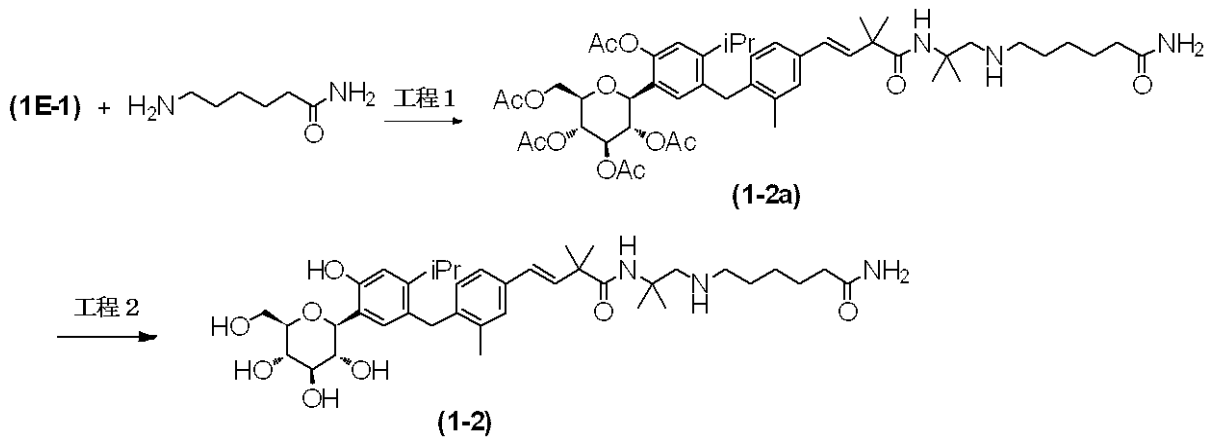
MS ESI/APCI Dual posi : 643[M+H]⁺, 675[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 641[M-H]⁻, 677[M+Cl]⁻.

実施例 1 - 2

【 0 2 2 9 】

【化 7 5】



10

【 0 2 3 0 】

工程 1

中間体 (1 E - 1) (3 0 0 m g , 0 . 5 1 m m o l)、6 - アミノヘキサンアミド (8 7 m g , 0 . 6 7 m m o l) のメタノール (5 m L) 溶液へ N a B H ₃ C N (4 2 m g 、 0 . 6 7 m m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (クロロホルム : メタノール = 9 8 : 2 8 5 : 1 5) で精製し、淡褐色アモルファスとして中間体 (1 - 2 a) (2 4 3 m g , 5 2 %) を得た。

20

【 0 2 3 1 】

工程 2

中間体 (1 - 2 a) (2 4 3 m g , 0 . 2 7 m m o l) を出発原料として、実施例 1 - 1 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (1 - 2) (1 0 0 m g 、 5 3 %) を得た。

¹H NMR (600 MHz, MEHTANOL-d₄) ppm 1.07 - 1.15 (m, 6 H) 1.19 - 1.25 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.31 - 1.36 (m, 8 H) 1.45 - 1.53 (m, 2 H) 2.12 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.49 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.9 Hz, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.68 (dd, J=12.2, 4.8 Hz, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) .

30

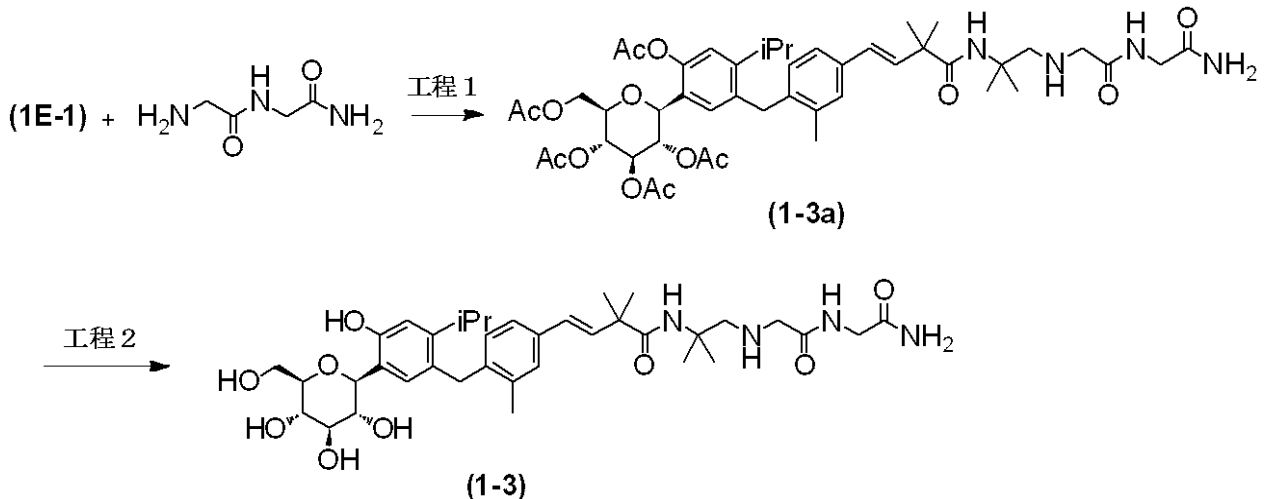
MS ESI/APCI Dual posi : 698[M+H]⁺, 720[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 696[M-H]⁻, 732[M+Cl]⁻.

実施例 1 - 3

【 0 2 3 2 】

【化76】



10

【0233】

工程1

中間体(1E-1)(86mg, 0.11mmol)、グリシルグリシナミド(18mg, 0.14mmol)およびボラン-2-ピコリン錯体(15mg, 0.14mmol)のメタノール-酢酸溶液(10:1, 1.1mL)を室温下一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、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=98:2 80:20)で精製し、無色アモルファスとして中間体(1-3a)(90mg, 91%)を得た。

20

【0234】

工程2

中間体(1-3a)(90mg, 0.099mmol)のトリエチルアミン-水-メタノール混合懸濁液(1:1:5, 2mL)を室温下一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール:水=10:2:1)で精製し、無色アモルファスの化合物(1-3)(44mg, 64%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.69 (s, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.24 (s, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.55 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.71 (d, $J=2.8$ Hz, 2 H) 3.83-3.85 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 699[M+H] $^+$, 721[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 697[M-H] $^-$, 733[M+Cl] $^-$.

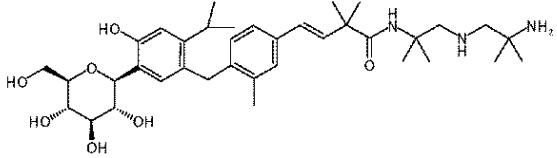
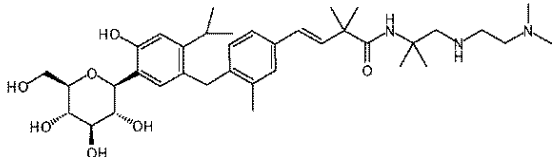
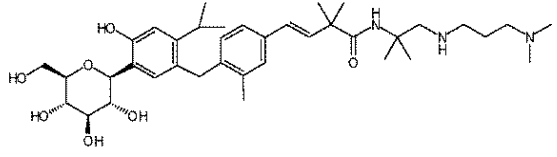
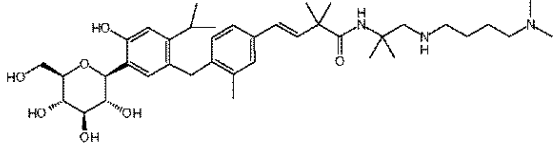
【0235】

以下の実施例1-4~1-25、1-27~1-40も、中間体(1E-1)と対応するアミンを用いて、実施例1-1、1-2または1-3の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表1-1から表1-10に示す。

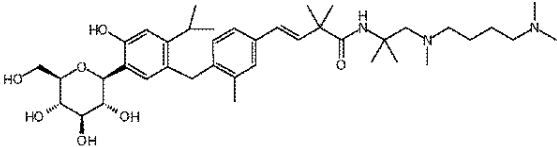
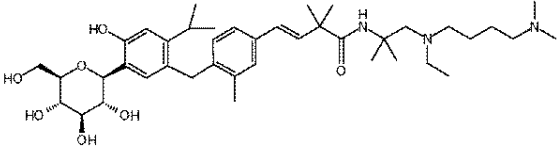
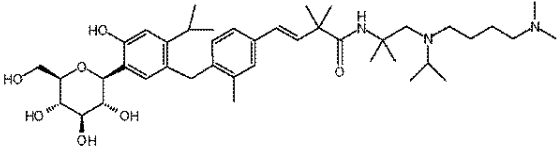
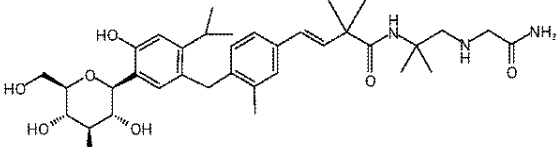
40

【0236】

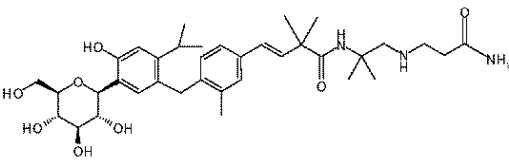
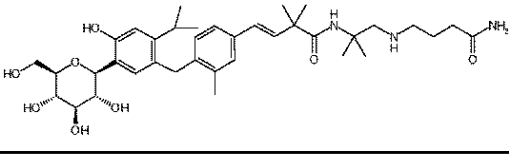
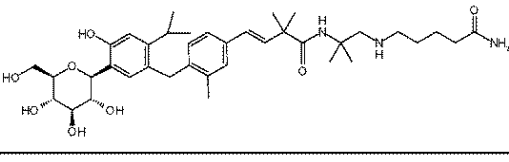
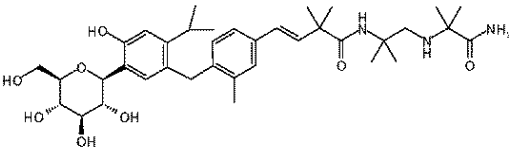
【表 1 - 1】

<p>実施例1-4</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.95 (s, 6 H) 1.06 - 1.12 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.41 (s, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.63 - 3.69 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]$^+$, 678[M+Na]$^+$.</p>	10
<p>実施例1-5</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.10 (m, 6 H) 1.28 (s, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 2.09 (s, 6 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.56 - 2.61 (m, 2 H) 2.60 (s, 2 H) 2.86 - 2.92 (m, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.44-3.50 (m, 1 H) 3.50 - 3.54 (m, 1 H) 3.64 - 3.68 (m, 1 H) 3.81 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 4.43 - 4.47 (m, 1 H) 6.33 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]$^+$, 678[M+Na]$^+$.</p>	20
<p>実施例1-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.46 - 1.55 (m, 2 H) 2.13 (s, 6 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.48 - 2.54 (m, 2 H) 2.60 (s, 2 H) 2.86 - 2.94 (m, 1 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.72 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI posi: 670[M+H]$^+$.</p>	30
<p>実施例1-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.13 (m, 6 H) 1.26 - 1.42 (m, 4 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.15-2.23 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.49 - 2.53 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.48 (m, 1 H) 6.34 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 682[M-H]$^-$, 718[M+Cl]$^-$.</p>	40

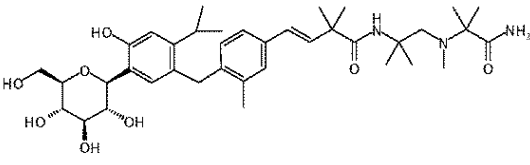
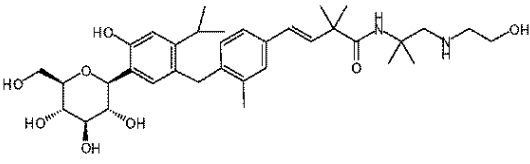
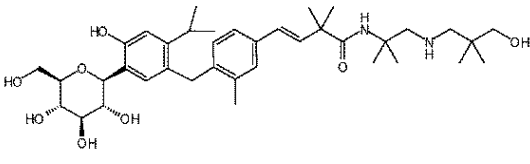
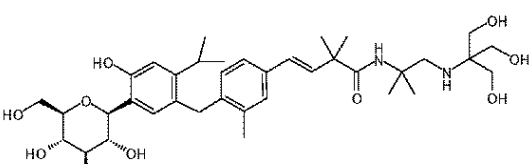
【表 1 - 2】

<p>実施例1-8</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 - 1.10 (m, 6 H) 1.22 - 1.34 (m, 4 H) 1.27 - 1.29 (m, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 2.12 - 2.18 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.16 (s, 6 H) 2.29 - 2.33 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (s, 2 H) 2.85 - 2.94 (m, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.41 - 3.46 (m, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.64 - 3.69 (m, 1 H) 3.81 - 3.85 (m, 1 H) 3.85 - 3.89 (m, 2 H) 4.43 - 4.46 (m, 1 H) 6.32 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 698[M+H]$^+$, 720[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 696[M-H]$^-$, 732[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例1-9</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.86 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.10 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H) 1.22 - 1.37 (m, 16 H) 2.14 - 2.21 (m, 8 H) 2.32 - 2.50 (m, 9 H) 2.84 - 2.98 (m, 1 H) 3.36 - 3.73 (m, 5 H) 3.80 - 3.88 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H) 6.72 - 6.78 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 712[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 710[M-H]$^-$, 746[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例1-10</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.10 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.24 - 1.38 (m, 16 H) 2.20 (m, 8 H) 2.34 (m, 7 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 3.36 - 3.75 (m, 5 H) 3.80-3.90 (m, 3 H) 4.42 - 4.51 (m, 1 H) 6.32 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.71 - 6.79 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p>	30
<p>実施例1-11</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.14 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.77 - 2.84 (m, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.31 - 3.35 (m, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.66 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.48 (m, 1 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 - 6.78 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 642[M+H]$^+$, 664[M+Na]$^+$.</p>	40

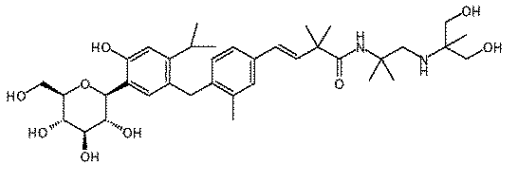
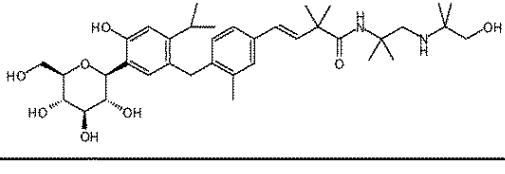
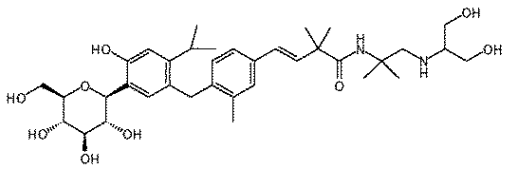
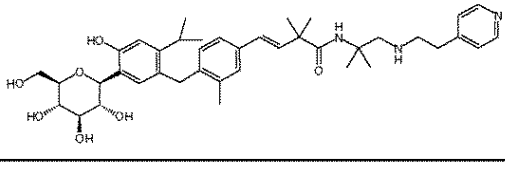
【表 1 - 3】

<p>実施例1-12</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.13 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.19 - 2.24 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.76 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 6.32 - 6.38 (m, 1 H) 6.46 - 6.52 (m, 1 H) 6.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]$^+$, 678[M+Na]$^+$.</p>	10
<p>実施例1-13</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.12 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.60 - 1.68 (m, 2 H) 2.04 - 2.13 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.52 - 2.62 (m, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.11 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.24 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]$^-$.</p>	20
<p>実施例1-14</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 - 1.13 (m, 6 H) 1.26 - 1.40 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.44 - 1.52 (m, 2 H) 2.04 - 2.09 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.49 - 2.56 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.66 - 3.72 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 682[M-H]$^-$, 718[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例1-15</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 - 1.12 (m, 12 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.47 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$, 692[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]$^-$, 704[M+Cl]$^-$.</p>	40

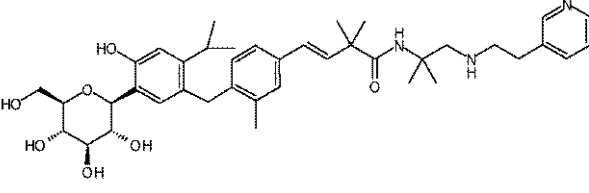
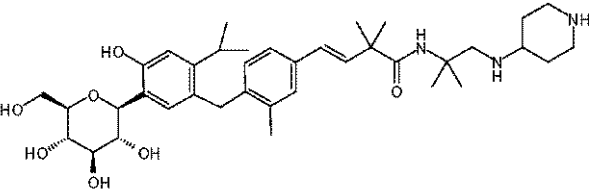
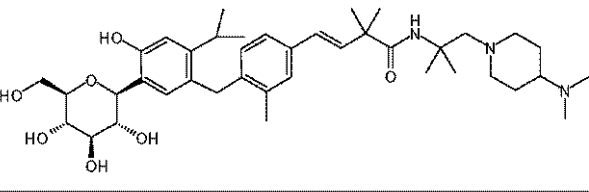
【表 1 - 4】

<p>実施例1-16</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 - 1.12 (m, 12 H) 1.31 - 1.39 (m, 12 H) 2.23 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.55 (s, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.55 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$, 706[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 682[M-H]$^-$, 718[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例1-17</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.12 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.63-2.66 (m, 2 H) 2.68 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 3 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.49 (m, 1 H) 6.34 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.72 - 6.78 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 629[M+H]$^+$, 651[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 627[M-H]$^-$.</p>	20
<p>実施例1-18</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.77 (s, 6 H) 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.44 (s, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.23 (s, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 671[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 669[M-H]$^-$.</p>	30
<p>実施例1-19</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.70 (s, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.47 (m, 6 H) 3.53 - 3.57 (m, 1 H) 3.66 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.48 (m, 1 H) 6.36 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.74 - 6.77 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.09 - 7.12 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 689[M+H]$^+$.</p>	40

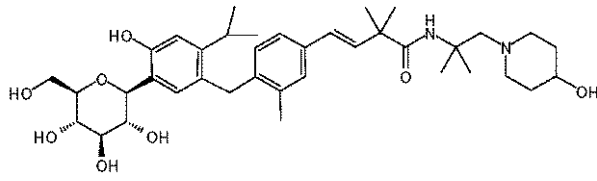
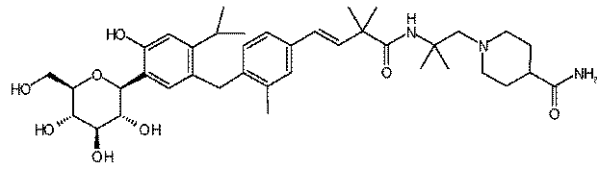
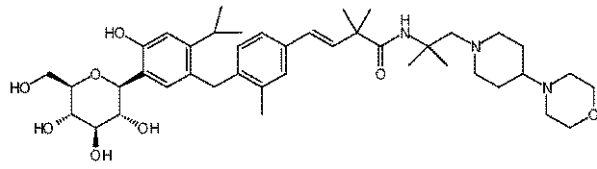
【表 1 - 5】

<p>実施例1-20</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.78 (s, 3 H) 1.09 - 1.13 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.56 (s, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.26 - 3.34 (m, 4 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.55 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 673[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 671[M-H]$^-$, 707[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例1-21</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.85 (s, 6 H) 1.07 - 1.12 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.52 (s, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.19 (s, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 657[M+H]$^+$, 679[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 655[M-H]$^-$.</p>	20
<p>実施例1-22</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 6 H) 1.19 - 1.22 (m, 6 H) 1.24 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.61 (s, 2 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 3.26 - 3.39 (m, 7 H) 3.45 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.56 - 3.61 (m, 1 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.25 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 659[M+H]$^+$, 681[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 657[M-H]$^-$.</p>	30
<p>実施例1-23</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.25-1.31 (m, 12 H) 2.28 (s, 3 H) 2.55 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.61 (s, 2 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=12.2, 5.3$ Hz, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 3.84 (dd, $J=12.2, 1.6$ Hz, 1 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.32 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 - 7.08 (m, 2 H) 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 8.32 - 8.36 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 690[M+H]$^+$, 712[M+Na]$^+$. ESI/APCI Dual nega: 688[M-H]$^-$.</p>	40

【表 1 - 6】

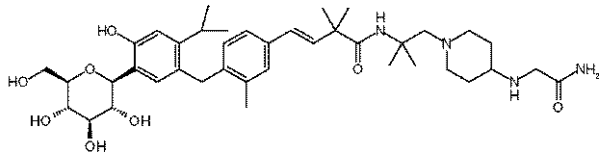
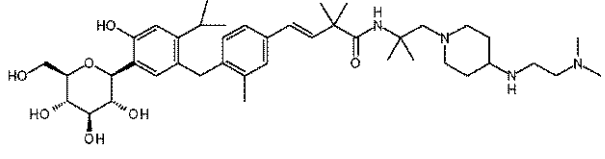
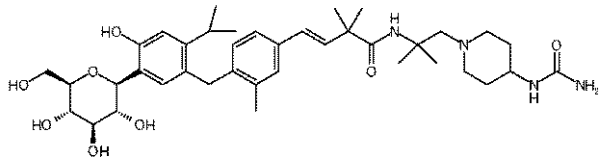
<p>実施例1-24</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.04 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.28 (s, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.49 - 2.54 (m, 2 H) 2.61 (s, 2 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.79 - 2.85 (m, 1 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.78 - 3.87 (m, 3 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.09 - 7.13 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.30 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.36 (d, J=4.8 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 690[M+H]⁺, 712[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 688[M-H]⁻.</p>	10
<p>実施例1-25</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 0.96 - 1.05 (m, 2 H) 1.07 - 1.13 (m, 6 H) 1.25 (s, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 1.59 - 1.67 (m, 2 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.34 - 2.41 (m, 2 H) 2.53 (s, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 2 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.42 - 3.46 (m, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.63 - 3.68 (m, 1 H) 3.80 - 3.85 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 668[M+H]⁺.</p>	20
<p>実施例1-27</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.08-1.14 (m, 6 H) 1.19 - 1.28 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.47 - 1.52 (m, 2 H) 1.98 - 2.05 (m, 1 H) 2.10 (s, 6 H) 2.12 - 2.18 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.34 (s, 2 H) 2.76 - 2.81 (m, 2 H) 2.87 - 2.93 (m, 1 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.56 (m, 1 H) 3.66 - 3.70 (m, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.37 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 696[M+H]⁺, 718[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 694[M-H]⁻.</p>	40

【表 1 - 7】

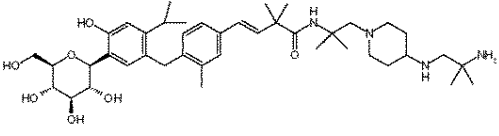
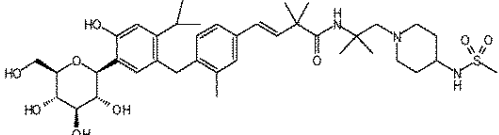
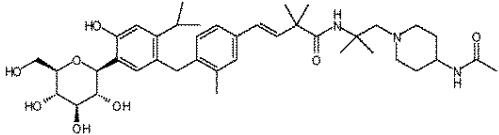
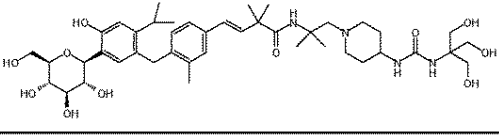
<p>実施例1-28</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.32 - 1.40 (m, 2 H) 1.34 (s, 6 H) 1.53 - 1.59 (m, 2 H) 2.23 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.63 - 2.70 (m, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.41 - 3.49 (m, 2 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.48 (m, 1 H) 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 669[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 667[M-H]⁻.</p>	10
<p>実施例1-29</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.08 - 1.12 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.44 - 1.56 (m, 4 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.72 - 2.80 (m, 2 H) 2.86-2.95 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 3.90 (m, 2 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.72 - 6.75 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 696[M+H]⁺, 718[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 694[M-H]⁻, 730[M+Cl]⁻.</p>	20
<p>実施例1-30</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.16 - 1.27 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.43 - 1.53 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.11 - 2.18 (m, 2 H) 2.27 - 2.36 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.75 - 2.82 (m, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.59 - 3.65 (m, 4 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.38 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 739[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 737[M-H]⁻, 773[M+Cl]⁻.</p>	40

【 0 2 4 3 】

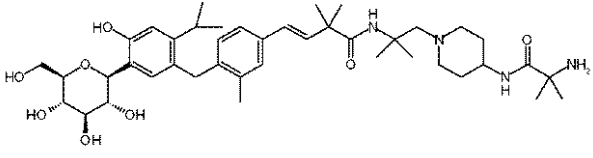
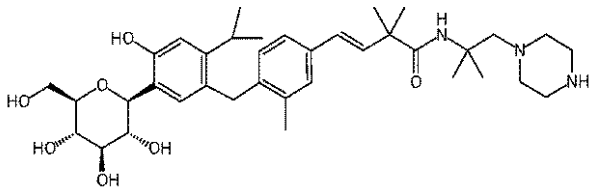
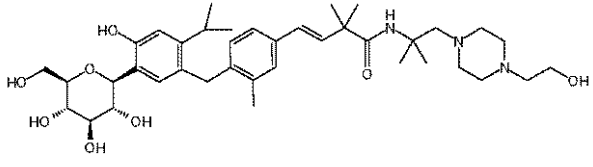
【表 1 - 8】

実施例1-31	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.11 - 1.16 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 2.17 (t, J=11.0 Hz, 2 H) 2.20 - 2.27 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.34 (s, 2 H) 2.73 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.12 (s, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.5 Hz, 1 H) 3.57 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 3.68 (dd, J=11.5, 4.6 Hz, 1 H) 3.84-3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.37 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 725[M+H]⁺, 747[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 723[M-H]⁻, 759[M+Cl]⁻.</p>	10
実施例1-32	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.11 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.17 - 1.23 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.59 - 1.66 (m, 2 H) 2.21 (t, J=11.5 Hz, 2 H) 2.24 (s, 6 H) 2.31-2.36 (m, 4 H) 2.37 (s, 2 H) 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.61 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.72 - 2.79 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 1 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.77 - 6.81 (m, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 740[M+H]⁺, 762[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 738[M-H]⁻, 774[M+Cl]⁻.</p>	20
実施例1-33	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.09 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.16 - 1.25 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.53 - 1.61 (m, 2 H) 2.23 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 2 H) 2.86 - 2.93 (m, 1 H) 3.27-3.32 (m, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 2 H) 3.47 (t, J=8.7 Hz, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.69(dd, J=12.2, 5.0Hz, 1H) 3.85 (dd, J=12.2, 2.1 Hz, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 711[M+H]⁺, 733[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 709[M-H]⁻, 746[M+Cl]⁻.</p>	40

【表 1 - 9】

実施例1-34	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.16-1.23 (m, 2 H) 1.60-1.68 (m, 2H) 1.10 - 1.13 (m, 6 H) 1.13 (s, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.16 - 2.41 (m, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.38 (s, 2 H) 2.43 - 2.46 (m, 2 H) 2.71 - 2.79 (m, 2 H) 2.90-3.00 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.88 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.42 - 4.46 (m, 1 H) 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) δ6.79-6.82 (m, 2H) 6.94 (s, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 740[M+H]$^+$.</p>	10
実施例1-35	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.27 - 1.36 (m, 14 H) 1.59 - 1.66 (m, 2 H) 2.22 - 2.29 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.68-2.72 (m, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 2.88-2.93 (m, 1 H) 3.03-3.07 (m, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.83-3.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 746[M+H]$^+$, 768[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 744[M-H]$^-$, 781[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例1-36	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H) 1.26 - 1.36 (m, 14 H) 1.52 - 1.59 (m, 2 H) 1.88 (s, 3 H) 2.24 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.38 (s, 2 H) 2.66 - 2.73 (m, 2 H) 2.87 - 2.93 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 2 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 711[M+H]$^+$, 733[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 709[M-H]$^-$, 745[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例1-37	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.20 - 1.27 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.55 - 1.61 (m, 2 H) 2.25 - 2.31 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.37 (s, 2 H) 2.63-2.67 (m, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.28-3.33 (m, 1 H) 3.38 - 3.43 (m, 2 H) 3.45 - 3.49 (m, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 1 H) 3.63 (s, 6 H) 3.69 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 816[M+H]$^+$, 838[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 814[M-H]$^-$, 850[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 1 - 10】

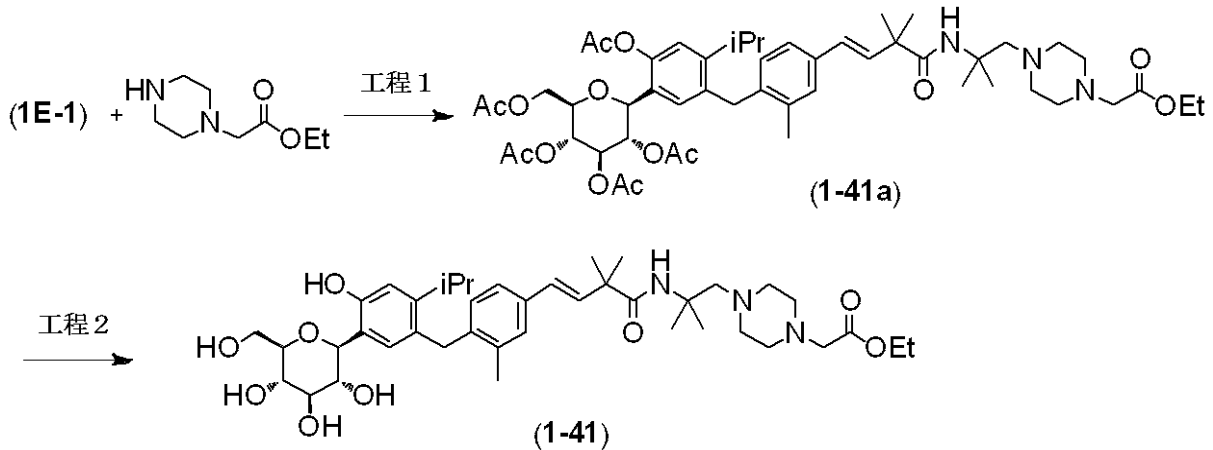
<p>実施例1-38</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.06 - 1.12 (m, 6 H) 1.24 - 1.38 (m, 2 H) 1.27 (s, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 2.25 - 2.32 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (s, 2 H) 2.65 - 2.75 (m, 2 H) 2.85 - 2.96 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.43 - 4.48 (m, 1 H) 6.36 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.77-6.81(m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 754[M+H]⁺, 776[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 752[M-H]⁻, 788[M+Cl]⁻.</p>	10
<p>実施例1-39</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.11 - 1.14 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.39 - 2.58 (m, 8 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.36 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 654[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 652[M-H]⁻.</p>	20
<p>実施例1-40</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.98 - 2.53 (m, 13 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.28-3.36 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.44 - 3.58 (m, 4 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.46 - 4.51 (m, 1 H) 6.35 - 6.41 (m, 1 H) 6.50 - 6.56 (m, 1 H) 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.28 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 698[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 696[M-H]⁻.</p>	30

実施例 1 - 4 1

【 0 2 4 6 】

40

【化 7 7】



10

【 0 2 4 7 】

工程 1

中間体 (1E-1) (200 mg, 0.25 mmol) および 1-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン (56 mg, 0.33 mmol) を出発原料として、実施例 1-1 の工程 1 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (1-41a) (80 mg, 33%) を得た。

【 0 2 4 8 】

工程 2

中間体 (1-41a) (80 mg, 0.084 mmol)、ナトリウムエトキシド (20% エタノール溶液, 0.17 mL) のエタノール溶液 (1 mL) を室温で 30 分間撹拌した。反応液に酢酸 (0.058 mL, 1.0 mmol) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: エタノール: 水 = 30:2:1 7:2:1) で精製し、無色アモルファスの化合物 (1-41) (8 mg, 10%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.11 - 1.15 (m, 6 H) 1.27 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.03 - 2.25 (m, 4 H) 2.33 (s, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.47 (br. s., 4 H) 2.70 - 2.78 (m, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.64 - 3.68 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 3 H) 4.16 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H).

30

MS ESI/APCI Dual posi: 740[M+H] $^+$, 762[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 738[M-H] $^-$.

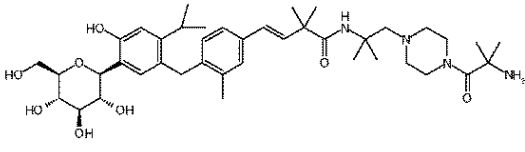
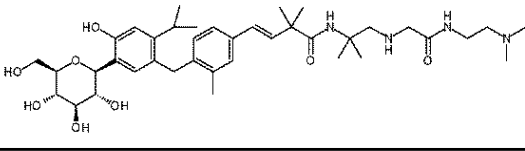
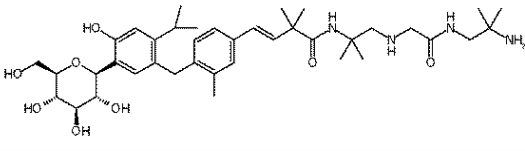
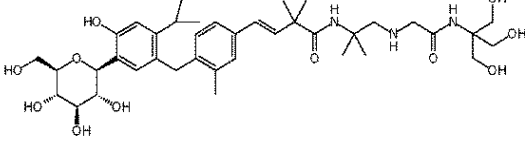
【 0 2 4 9 】

以下の実施例 1-42 ~ 1-57 も、中間体 (1E-1) と対応するアミンを用いて、実施例 1-1、1-2、1-3 または 1-41 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 1-11 から表 1-14 に示す。

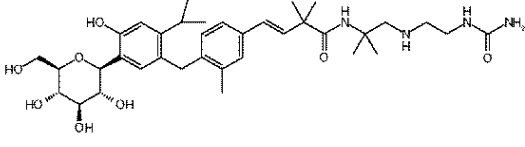
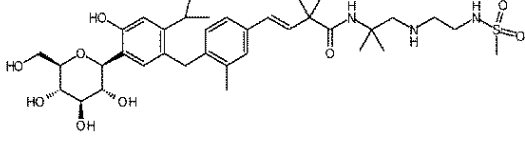
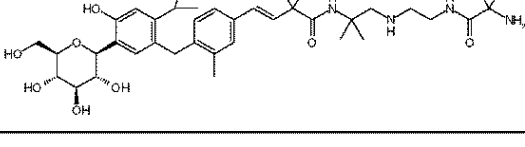
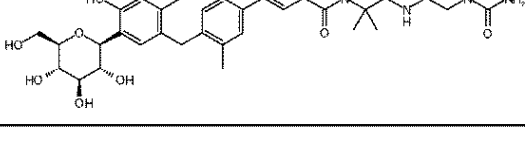
40

【 0 2 5 0 】

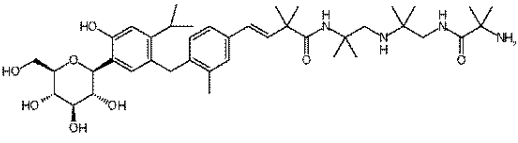
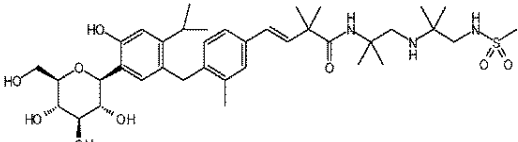
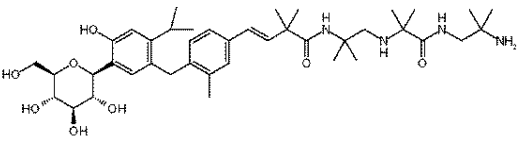
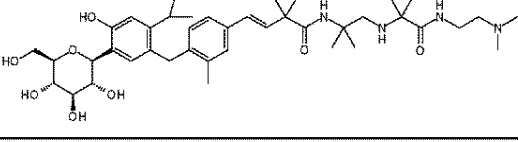
【表 1 - 1 1】

実施例1-42	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.27 (s, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (s, 2 H) 2.41 - 2.46 (m, 4 H) 2.87-2.91 (m, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 6 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 3 H) 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 740[M+H]$^+$, 762[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 738[M-H]$^-$, 774[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例1-43	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.22 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.66 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 3.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82-3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 713[M+H]$^+$, 735[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 711[M-H]$^-$, 747[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例1-44	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 (s, 6 H) 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.70 (s, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.06 (s, 2 H) 3.24 (s, 2 H) 3.36-3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.83-3.87 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 713[M+H]$^+$, 735[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 711[M-H]$^-$, 747[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例1-45	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.75 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.23 (s, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 7 H) 3.82-3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 746[M+H]$^+$, 768[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 744[M-H]$^-$, 780[M+Cl]$^-$.</p>	40

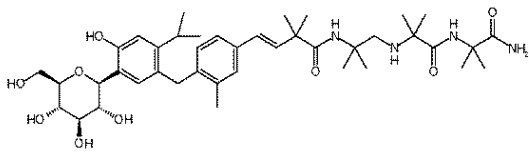
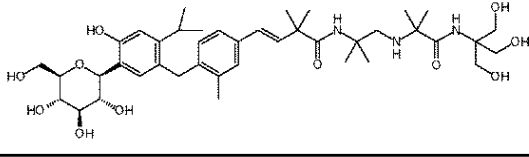
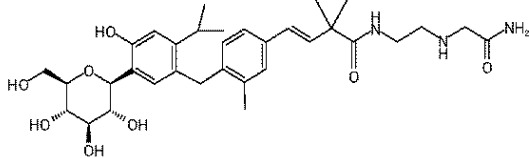
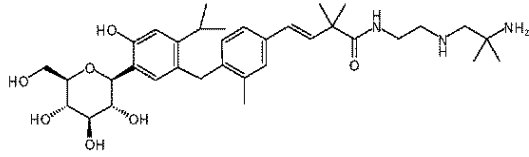
【表 1 - 1 2】

実施例1-46	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.13 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.58 - 2.63 (m, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.00 - 3.05 (m, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 - 6.77 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.09 - 7.13 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 671[M+H]$^+$, 693[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 669[M-H]$^-$, 705[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例1-47	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.13 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.62 - 2.67 (m, 4 H) 2.83 (s, 3 H) 2.90 - 2.99 (m, 3 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.66 - 3.70 (m, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.49 (m, 1 H) 6.36 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.74 - 6.77 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 706[M+H]$^+$, 728[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 704[M-H]$^-$, 740[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例1-48	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.26 (s, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.60 - 2.67 (m, 4 H) 2.90 - 2.97 (m, 1 H) 3.13 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H) 3.36-3.40 (m, 2 H) 3.44-3.48 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.83-3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 714[M+H]$^+$, 736[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 712[M-H]$^-$, 748[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例1-49	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.85 (s, 6 H) 1.11 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.51 (s, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 3 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 699[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 697[M-H]$^-$, 733[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 1 - 1 3】

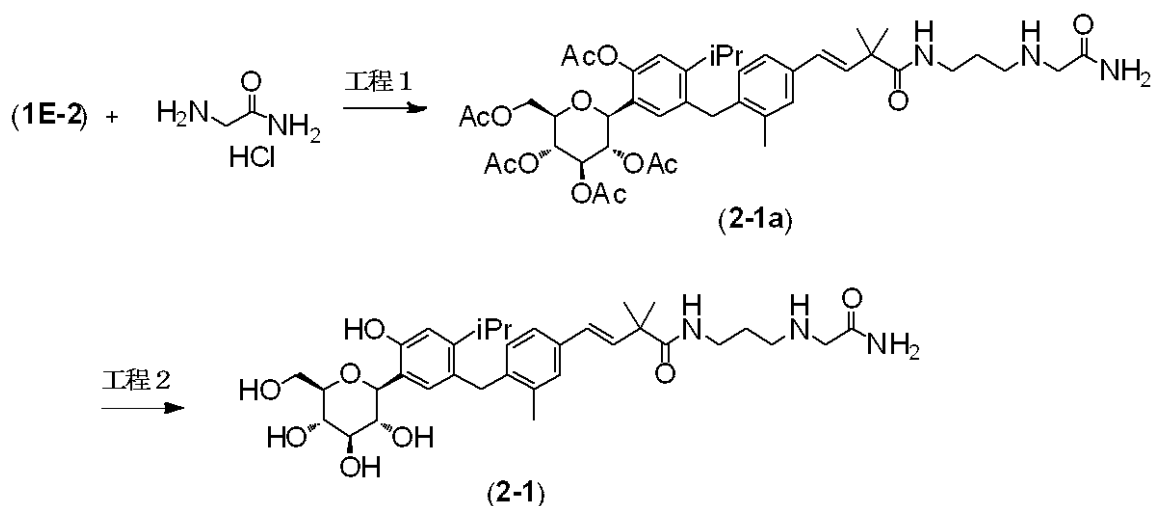
実施例1-50	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.87 (s, 6 H) 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.53 (s, 2 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 3.03 (s, 2 H) 3.37-3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.7, 4.8$ Hz, 1 H) 3.83-3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 742[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 740[M-H]$^-$, 776[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例1-51	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.90 (s, 6 H) 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.56 (s, 2 H) 2.82 (s, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.56 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 734[M+H]$^+$, 756[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 732[M-H]$^-$, 768[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例1-52	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 (s, 6 H) 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.14 (s, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.53 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.06 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.83-3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 742[M+H]$^+$, 764[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 740[M-H]$^-$, 776[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例1-53	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.12 (m, 12 H) 1.31 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.23 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.48 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.23 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 3.90 (m, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 742[M+H]$^+$, 764[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 740[M-H]$^-$, 776[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 1 - 1 4】

<p>実施例1-54</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.13 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 1.47 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.58 (s, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 756[M+H]$^+$, 778[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 754[M-H]$^-$, 790[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例1-55</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H) 1.17 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.66 (s, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.64 - 3.71 (m, 7 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 775[M+H]$^+$, 797[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 773[M-H]$^-$, 809[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例1-56</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.12 (m, 6 H) 1.37 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.66 - 2.70 (m, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.21 - 3.23 (m, 2 H) 3.27 - 3.30 (m, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.56 (m, 1 H) 3.66 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.44 - 4.48 (m, 1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.44 - 6.50 (m, 1 H) 6.73 - 6.78 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 614[M+H]$^+$, 636[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 612[M-H]$^-$.</p>	30
<p>実施例1-57</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 (s, 6 H) 1.05-1.15 (m, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.48 (s, 2 H) 2.69 - 2.74 (m, 2 H) 2.87-2.96 (m, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 6.32 - 6.37 (m, 1 H) 6.44 - 6.50 (m, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 628[M+H]$^+$.</p>	40

【 0 2 5 4 】

【 化 7 8 】



10

【 0 2 5 5 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-2) (0.384 g, 0.492 mmol) とグリシンアミド・塩酸塩 (81.6 mg, 0.739 mmol) を出発原料として、実施例 1-2 の工程 1 および実施例 1-3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (2-1) (133 mg, 2 工程 43%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.06 - 1.13 (m, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 1.63 - 1.70 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.56 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.16 (s, 2 H) 3.25 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 628[M+H] $^+$, 650[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 626[M-H] $^-$, 662[M+Cl] $^-$.

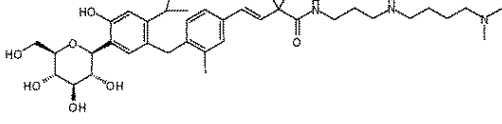
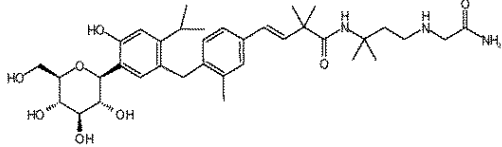
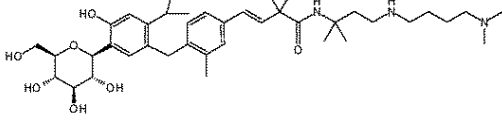
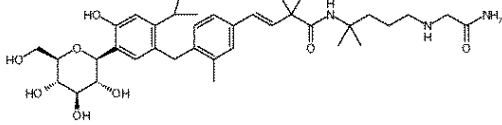
30

【 0 2 5 6 】

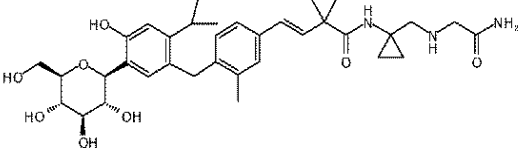
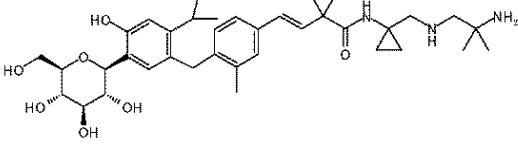
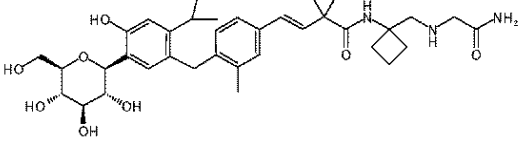
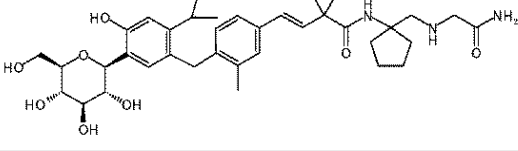
以下の実施例 2-2 ~ 2-12 も、中間体 (1E-2) ~ 中間体 (1E-10) と対応するアミンを用いて、実施例 1-1、1-2 または 1-3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 2-1 から表 2-3 に示す。

【 0 2 5 7 】

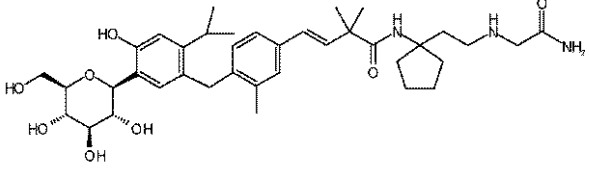
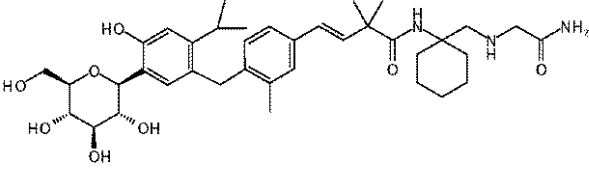
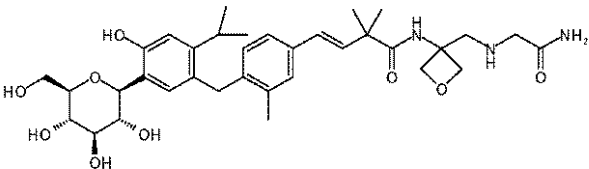
【表 2 - 1】

実施例2-2	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 - 1.12 (m, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 1.44 - 1.51 (m, 4 H) 1.64 - 1.71 (m, 2 H) 2.22 (s, 6 H) 2.26 - 2.33 (m, 5 H) 2.51 - 2.58 (m, 4 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.23 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.55 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]$^-$, 704[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例2-3	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.14 (m, 6 H) 1.30 - 1.35 (m, 12 H) 1.80 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.59 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.07 (s, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]$^+$, 678[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 654[M-H]$^-$, 690[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例2-4	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 - 1.12 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.40 - 1.46 (m, 4 H) 1.80 - 1.85 (m, 2 H) 2.21 (s, 6 H) 2.26 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.49 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.56 - 2.61 (m, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 699[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 697[M-H]$^-$, 733[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例2-5	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.5$ Hz, 6 H) 1.28 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.58 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 3.25 (s, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.61 - 3.72 (m, 1 H) 3.79 - 3.92 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]$^-$, 704[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 2 - 2】

<p>実施例2-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.71 - 0.80 (m, 4 H) 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.75 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.30 (s, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 - 6.78 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 640[M+H]$^+$, 662[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega : 638[M-H]$^-$, 674[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例2-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.72-0.74(m, 4H) 1.07 (s, 6 H) 1.08 - 1.12 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.54 (s, 2 H) 2.74 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.83 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.45 - 4.49 (m, 1 H) 6.31 - 6.36 (m, 1 H) 6.41 - 6.46 (m, 1 H) 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 - 7.10 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 654[M+H]$^+$, 676[M+Na]$^+$.</p>	20
<p>実施例2-8</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 1.75 - 1.91 (m, 2 H) 2.07 - 2.12 (m, 2 H) 2.21 - 2.28 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.89 - 2.94 (m, 3 H) 3.24 (s, 2 H) 3.29 - 3.31 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.55 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.84 (dd, $J=11.9, 1.8$ Hz, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 - 6.41 (m, 1 H) 6.46 - 6.51 (m, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (dd, $J=7.8, 0.9$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 654[M+H]$^+$, 676[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 652[M-H]$^-$, 688[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例2-9</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.13 (m, 6 H) 1.35 (s, 6H) 1.57 - 1.76 (m, 6 H) 1.93 - 2.02 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.82 (s, 2 H) 2.89-2.96 (m, 1 H) 3.19 (s, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.44 - 4.49 (m, 1 H) 6.36 - 6.42 (m, 1 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 668[M+H]$^+$, 690[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 666[M-H]$^-$, 702[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 2 - 3】

実施例2-10		10
実施例2-11		20
実施例2-12		30

10

20

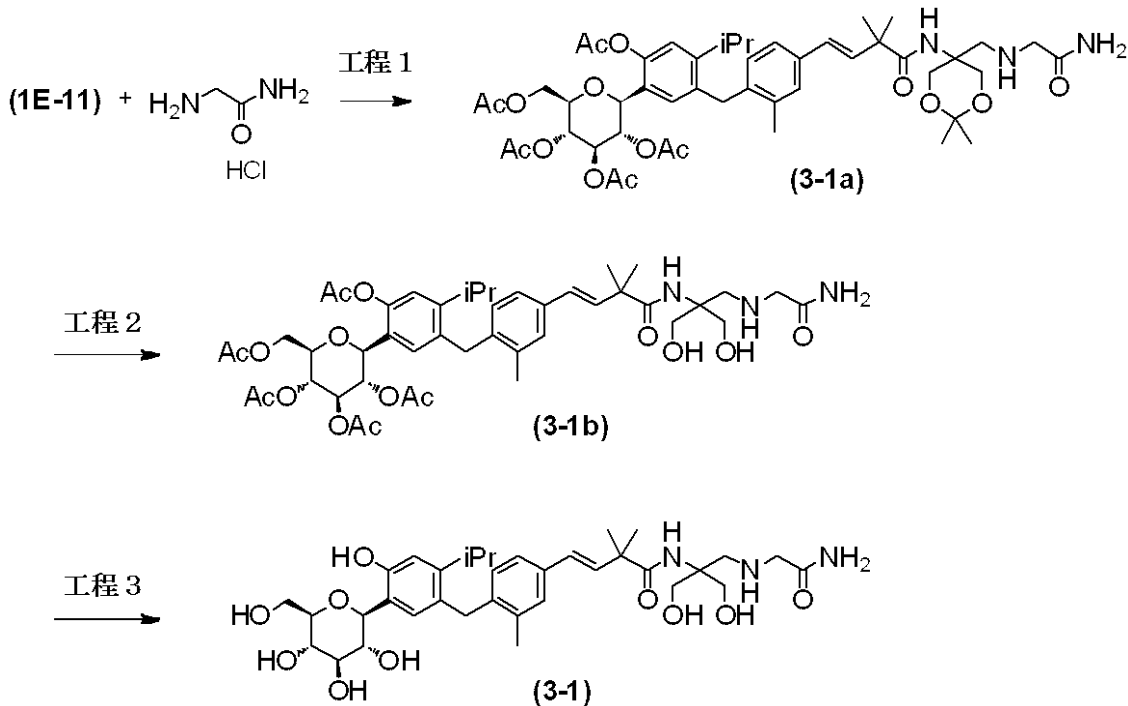
30

40

実施例 3 - 1

【 0 2 6 0 】

【化79】



10

20

【0261】

工程 1

中間体(1E-11)(150mg, 0.17mmol)、酢酸(11μL, 0.19mmol)、グリシンアミド・塩酸塩(25mg, 0.23mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)懸濁液を70℃で30分撹拌した。室温へ放冷後、NaBH(OAc)₃(48mg, 0.225mmol)を加えて室温で一晩撹拌した。反応液へ酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄を行い、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(クロロホルム:メタノール=98:2 91:9)で精製し、無色アモルファスとして中間体(3-1a)(131mg, 82%)を得た。

30

【0262】

工程 2

中間体(3-1a)(130mg, 0.14mmol)のテトラヒドロフラン溶液に6M塩酸(140μL, 0.85mmol)を加えて室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮して、中間体(3-1b)(150mg)を得た。

工程 3

中間体(3-1b)(150mg)を出発原料として、実施例1-1の工程2に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物(3-1)(82mg, 53%)を得た。

¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) ppm 1.09 - 1.13 (m, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.78 (s, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.19 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.63 - 3.70 (m, 5 H) 3.84 (dd, J=11.9, 1.4 Hz, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).

40

MS ESI/APCI Dual posi : 674[M+H]⁺, 696[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega : 708[M+Cl]⁻.

【0263】

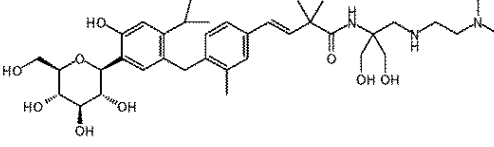
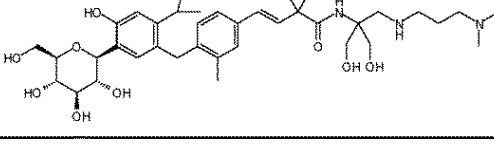
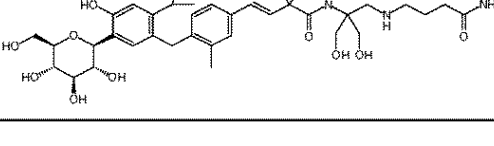
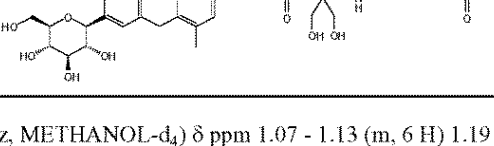
以下の実施例3-2~3-12も、中間体(1E-11)と対応するアミンを用いて、実施例1-1、1-2、1-3または3-1の工程に記載されている何れかの方法に準拠

50

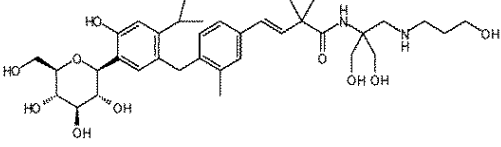
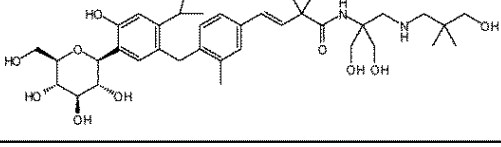
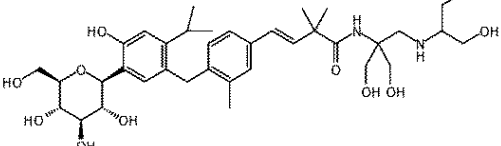
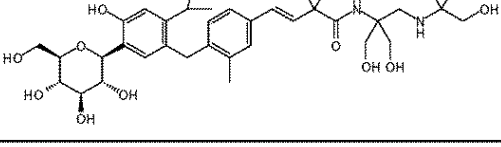
して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表3 - 1から表3 - 3に示す。

【 0 2 6 4 】

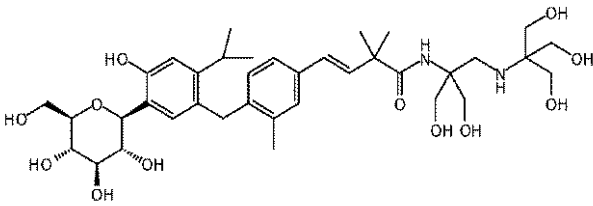
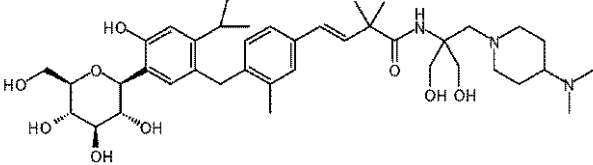
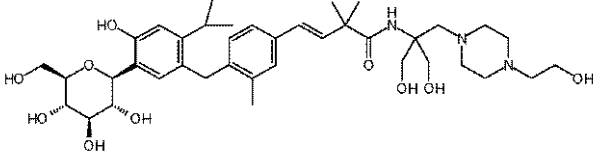
【表 3 - 1】

<p>実施例3-2</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.15 (m, 6 H) 1.37 (s, 6 H) 2.12 (s, 6 H) 2.21 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.60 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 2.75 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.63 (s, 4 H) 3.66 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 688[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 686[M-H]$^-$, 722[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例3-3</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.15 (m, 6 H) 1.37 (s, 6 H) 1.50 - 1.57 (m, 2 H) 2.15 - 2.21 (m, 6 H) 2.23 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.78 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 3.62 - 3.70 (m, 5 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 702[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 700[M-H]$^-$, 736[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例3-4</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.14 (m, 6 H) 1.37 (s, 6 H) 1.58 - 1.66 (m, 2 H) 2.08 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.50 - 2.58 (m, 2 H) 2.77 (s, 2 H) 2.89 - 2.98 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.55 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.64 - 3.71 (m, 5 H) 3.83-3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 702[M+H]$^+$, 724[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 700[M-H]$^-$, 736[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例3-5</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.13 (m, 6 H) 1.19 - 1.27 (m, 2 H) 1.28 - 1.35 (m, 2 H) 1.37 (s, 6 H) 1.45 - 1.55 (m, 2 H) 2.10 - 2.18 (m, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.50 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.76 (s, 2 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.63 - 3.72 (m, 4 H) 3.81 - 3.93 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 730[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 728[M-H]$^-$, 764[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 3 - 2】

<p>実施例3-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 1.67 - 1.73 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.86 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.01 (s, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 7 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 675[M+H]$^+$, 697[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 673[M-H]$^-$, 709[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例3-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.79 (s, 6 H) 1.06 - 1.15 (m, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.45 (s, 2 H) 2.81 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.24 (s, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 5 H) 3.81 - 3.92 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 703[M+H]$^+$, 725[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 701[M-H]$^-$, 737[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例3-8</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 - 1.15 (m, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.56 - 2.62 (m, 1 H) 2.89 (s, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 5 H) 3.43 - 3.50 (m, 3 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.63 - 3.71 (m, 4 H) 3.81 - 3.92 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 691[M+H]$^+$, 713[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 689[M-H]$^-$, 725[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例3-9</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.87 (s, 6 H) 1.07 - 1.13 (m, 6 H) 1.37 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.70 (s, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.19 (s, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 5 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 3.91 (m, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 689[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 687[M-H]$^-$, 723[M+Cl]$^-$.</p>	40

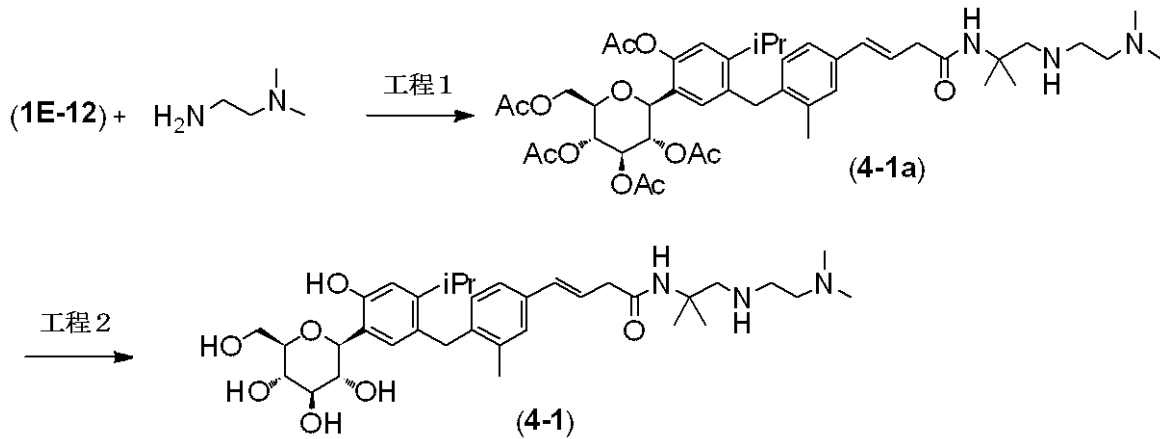
【表 3 - 3】

实施例3-10	 <p> ^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 6 H) 1.38 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.86 (s, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 7 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 5 H) 3.82 - 3.92 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 721[M+H]$^+$, 743[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 719[M-H]$^-$. </p>	10
实施例3-11	 <p> ^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.37 (s, 6 H) 1.58 (d, $J=9.6$ Hz, 2 H) 2.10 - 2.22 (m, 9 H) 2.32 (s, 3 H) 2.57 (s, 2 H) 2.84 - 2.95 (m, 3 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.58 (d, $J=11.0$ Hz, 2 H) 3.65 - 3.72 (m, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.56 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 728[M+H]$^+$, 750[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 726[M-H]$^-$, 762[M+Cl]$^-$. </p>	20
实施例3-12	 <p> ^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 2.08 - 2.27 (m, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 2.47 - 2.58 (m, 6 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.37 - 3.61 (m, 8 H) 3.65 - 3.71 (m, 3 H) 3.82 - 3.92 (m, 3 H) 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.58 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 730[M+H]$^+$, 752[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 728[M-H]$^-$, 764[M+Cl]$^-$. </p>	40

实施例 4 - 1

【 0 2 6 7 】

【化 8 0】



10

【 0 2 6 8 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-12) (300 mg, 0.392 mmol) と N,N-ジメチルエチレンジアミン (51.8 mg, 0.588 mmol) を出発原料として、実施例 1-2 の工程 1 と実施例 1-3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (4-1) (26.8 mg, 2 工程 1 1%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.17 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.38 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.67 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.77 (s, 2 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 3.05 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.84 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.25 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 628[M+H] $^+$, 650[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 626[M-H] $^-$.

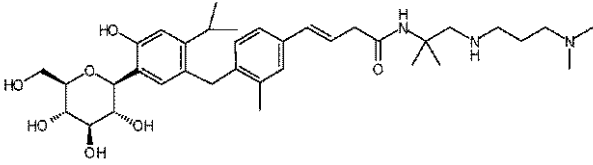
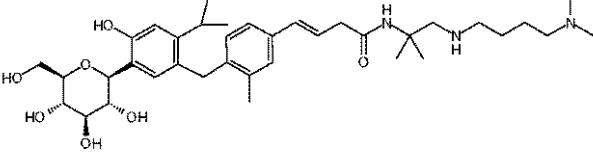
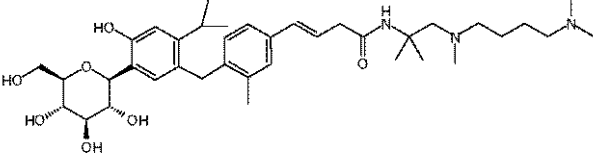
【 0 2 6 9 】

以下の実施例 4-2 ~ 4-16 も、中間体 (1E-12) と対応するアミンを用いて、実施例 1-1、1-2 または 1-3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 4-1 から表 4-5 に示す。

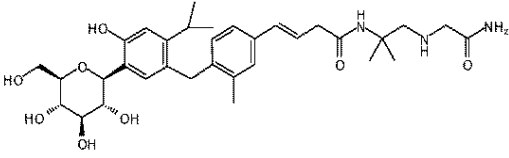
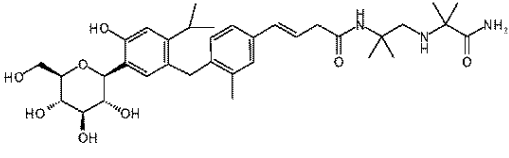
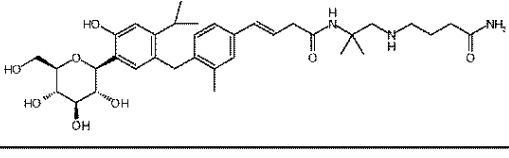
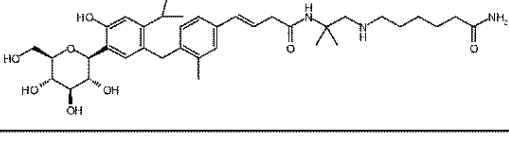
【 0 2 7 0 】

30

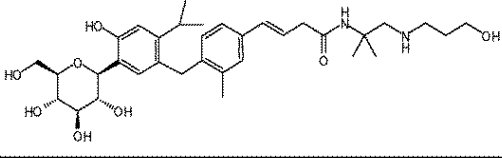
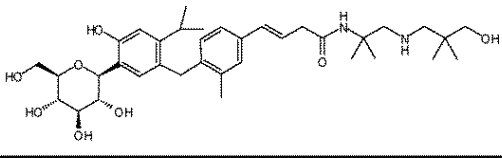
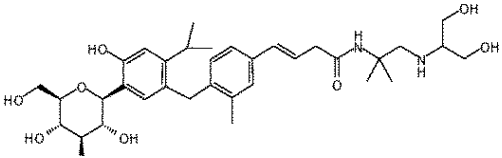
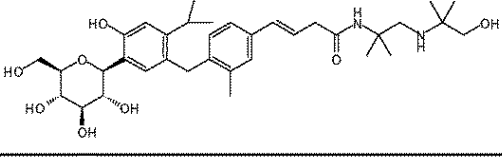
【表 4 - 1】

<p>実施例4-2</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.64(quin, J=7.1Hz, 2H) 2.17 - 2.21 (m, 6 H) 2.27 - 2.37 (m, 5 H) 2.63 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 2.80 (s, 2 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.06 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.43-3.49 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 3 H) 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 7.3 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 642[M+H]⁺. MS ESI/APCI Dual nega: 640[M-H]⁻, 676[M+Cl]⁻.</p>	10
<p>実施例4-3</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.41 - 1.47 (m, 4 H) 2.19 (s, 6 H) 2.24 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.55 - 2.61 (m, 2 H) 2.78 (s, 2 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 3.05 (d, J=6.9 Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, J=10.1 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 6.9 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]⁺, 678[M+Na]⁺. MS ESI/APCI Dual nega: 654[M-H]⁻, 690[M+Cl]⁻.</p>	20
<p>実施例4-4</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.35 - 1.46 (m, 4 H) 2.20 (s, 6 H) 2.24 - 2.28 (m, 5 H) 2.31 (s, 3 H) 2.41 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 2.58 (s, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.04 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 7.3 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]⁺, 692[M+Na]⁺. MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]⁻, 704[M+Cl]⁻.</p>	40

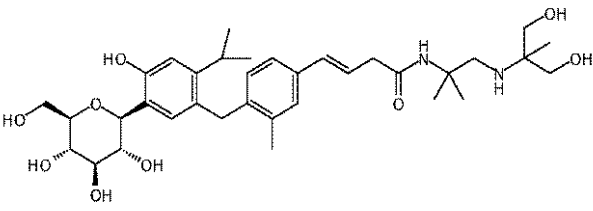
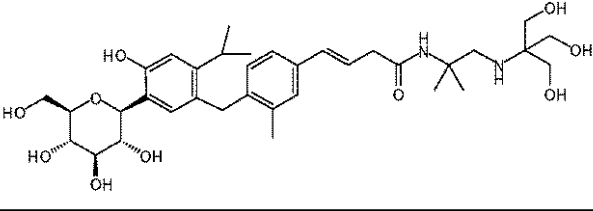
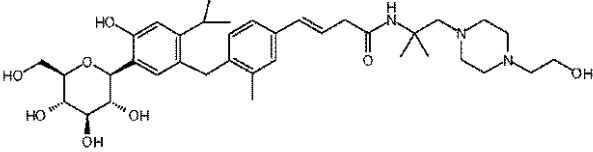
【表 4 - 2】

<p>実施例4-5</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06-1.14 (m, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.29 (s, 3 H) 2.76 (s, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.05 - 3.09 (m, 2 H) 3.24 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.44 - 4.49 (m, 1 H) 6.22 - 6.29 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 614[M+H]$^+$, 636[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 612[M-H]$^-$, 648[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例4-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.22 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.64 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.06 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.26 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 642[M+H]$^+$, 664[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 640[M-H]$^-$, 676[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例4-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.71 - 1.78 (m, 2 H) 2.18 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.63 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.80 (s, 2 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.06 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 3.55 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=12.2, 4.4$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.22 - 6.29 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 642[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 640[M-H]$^-$, 676[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例4-8</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.26 - 1.30 (m, 2 H) 1.32 (s, 6 H) 1.41 - 1.48 (m, 2 H) 1.51 - 1.58 (m, 2 H) 2.14 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.56 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 2.77 (s, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.05 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.25 (dt, $J=15.6, 7.5$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$, 692[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]$^-$, 704[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 4 - 3】

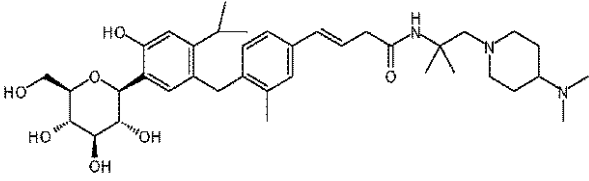
<p>実施例4-9</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.64 - 1.70 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.71 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.79 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.06 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.59 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 7.0 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 615[M+H]$^+$, 637[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 613[M-H]$^-$.</p>	10
<p>実施例4-10</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.84 (s, 6 H) 1.09 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.53 (s, 2 H) 2.77 (s, 2 H) 2.87 - 2.94 (m, 1 H) 3.05 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.36 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 7.3 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 643[M+H]$^+$, 665[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 641[M-H]$^-$, 677[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例4-11</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.61 - 2.67 (m, 1 H) 2.82 (s, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.06 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.45 - 3.49 (m, 3 H) 3.53 - 3.59 (m, 3 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 7.3 Hz, 1 H) 6.44 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 631[M+H]$^+$, 653[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 629[M-H]$^-$, 665[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例4-12</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.97 (s, 6 H) 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.68 (s, 2 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.06 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.33 - 3.49 (m, 5 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.20 - 6.30 (m, 1 H) 6.46 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=6.9 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, J=6.9 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 629[M+H]$^+$, 651[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 627[M-H]$^-$, 663[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 4 - 4】

		10
<p>実施例4-13</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.93 (s, 3 H) 1.06 - 1.14 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.69 (s, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.05 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 6 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.28 (m, 1 H) 6.44 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 645[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 643[M-H]$^-$, 679[M+Cl]$^-$.</p>	
		20
<p>実施例4-14</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.74 (s, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 3.04 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.57 (m, 7 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.25 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 661[M+H]$^+$, 683[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 659[M-H]$^-$, 695[M+Cl]$^-$.</p>	30
		40
<p>実施例4-15</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 2.25 - 2.35 (m, 9 H) 2.50 (s, 2 H) 2.51 - 2.57 (m, 4 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 3 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.25 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$, 692[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 668[M-H]$^-$, 704[M+Cl]$^-$.</p>	

【 0 2 7 4 】

【表 4 - 5】

	
実施例4-16	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.27 (s, 6 H) 1.31 - 1.42 (m, 2 H) 1.55 - 1.63 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.14 (s, 6 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.50 (s, 2 H) 2.81 - 2.88 (m, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.29 (m, 1 H) 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 668[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 666[M-H] $^-$, 702[M+Cl] $^-$.

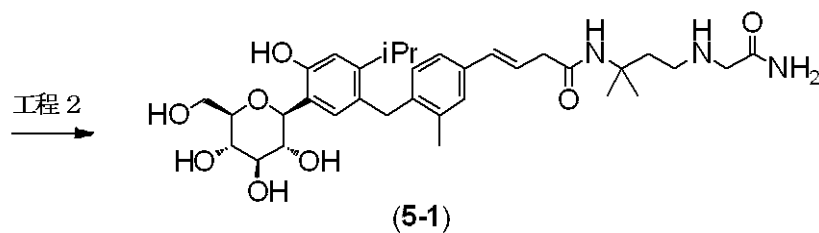
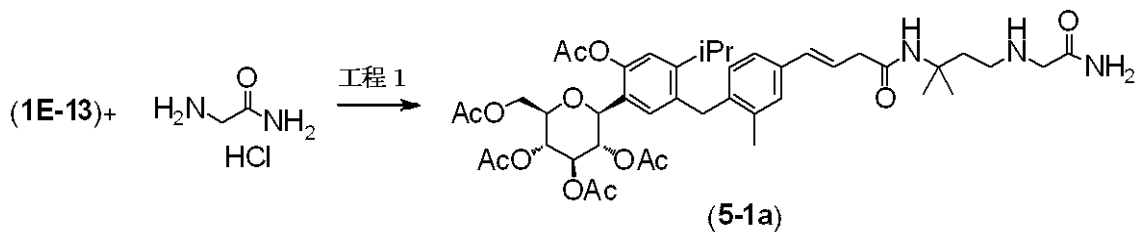
10

実施例 5 - 1

【 0 2 7 5 】

【 化 8 1 】

20



30

【 0 2 7 6 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-13) (135 mg, 0.174 mmol) とグリシンアミド・塩酸塩 (29.0 mg, 0.261 mmol) を出発原料として、実施例 1-2 の工程 1 と実施例 1-3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (5-1) (46.7 mg, 2 工程 43%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.91 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.59 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 3.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.17 (s, 2 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.24 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 628[M+H] $^+$, 650[M+Na] $^+$.MS ESI/APCI Dual nega : 626[M-H] $^-$, 662[M+Cl] $^-$.

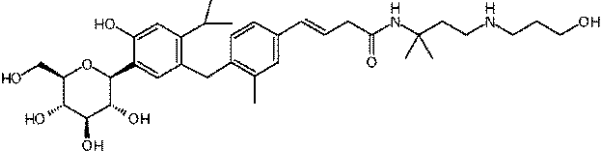
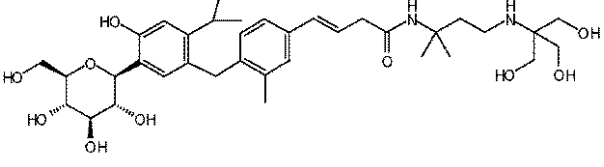
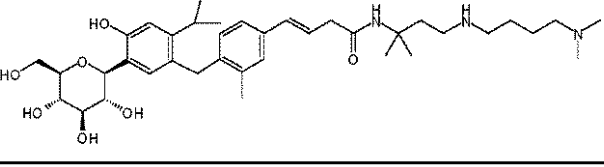
【 0 2 7 7 】

50

以下の実施例 5 - 2 ~ 5 - 4 も、中間体 (1 E - 1 3) と対応するアミンを用いて、実施例 1 - 1、1 - 2 または 1 - 3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 5 - 1 に示す。

【 0 2 7 8 】

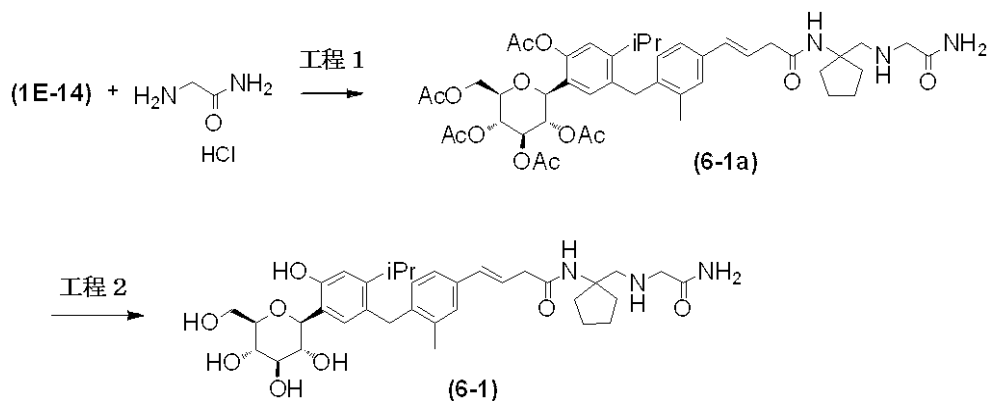
【 表 5 - 1 】

<p>実施例 5-2</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.63 - 1.71 (m, 2 H) 1.91 - 1.97 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.58 - 2.67 (m, 4 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.02 (d, J=6.9 Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 3 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 6.9 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 629[M+H]$^+$, 651[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 627[M-H]$^-$, 663[M+Cl]$^-$.</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>実施例 5-3</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.84 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.70 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.04 (d, J=6.9 Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 7 H) 3.67 (dd, J=11.7, 4.8 Hz, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=16.0, 6.9 Hz, 1 H) 6.44 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 675[M+H]$^+$, 697[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 673[M-H]$^-$, 709[M+Cl]$^-$.</p>	<p>30</p>
<p>実施例 5-4</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.44 - 1.49 (m, 4 H) 1.92 - 1.96 (m, 2 H) 2.21 (s, 6 H) 2.26 - 2.29 (m, 5 H) 2.56 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 2.59 - 2.64 (m, 2 H) 2.88 - 2.94 (m, 1 H) 3.02 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.69 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.25 (dt, J=15.6, 7.3 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 670[M+H]$^+$.</p>	<p>40</p>

実施例 6 - 1

【 0 2 7 9 】

【化 8 2】



10

【 0 2 8 0】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-14) (300 mg, 0.379 mmol) とグリシンアミド・塩酸塩 (62.8 mg, 0.568 mmol) を出発原料として、実施例 1-2 の工程 1 と実施例 1-3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (6-1) (81.4 mg, 2 工程 34%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.60 - 1.76 (m, 6 H) 2.01 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.87 (s, 2 H) 2.92 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.08 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.22 (s, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.67 (dd, $J=12.2, 4.8$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.22 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 640[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 638[M-H] $^-$, 674[M+Cl] $^-$.

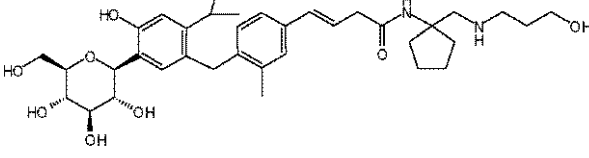
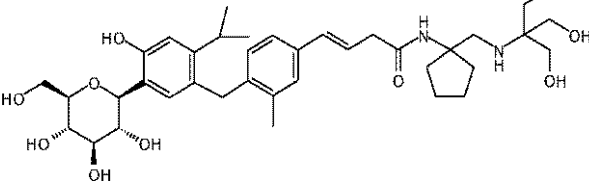
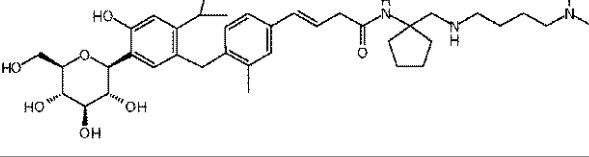
【 0 2 8 1】

以下の実施例 6-2 ~ 6-4 も、中間体 (1E-14) と対応するアミンを用いて、実施例 1-1、1-2 または 1-3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 6-1 に示す。

【 0 2 8 2】

30

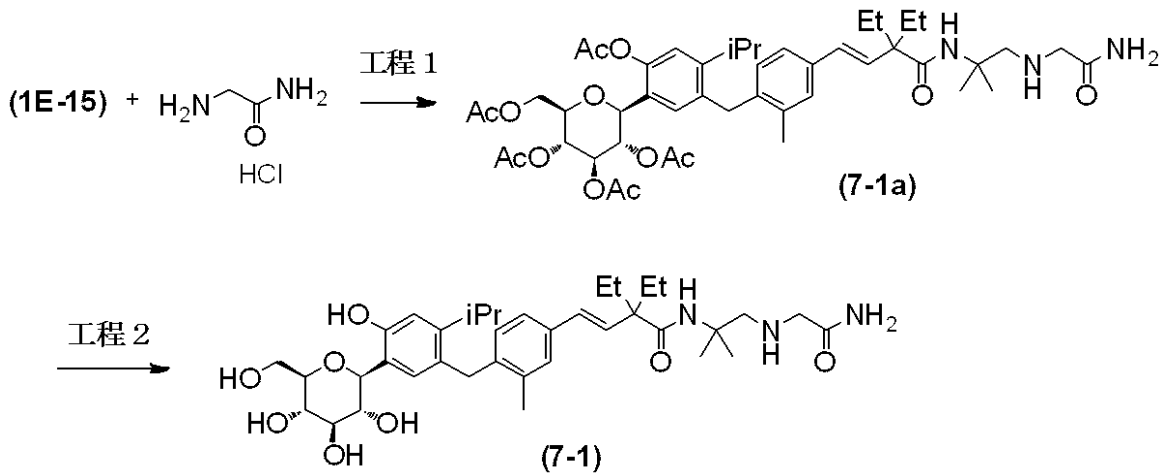
【表 6 - 1】

<p>実施例6-2</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.61 - 1.76 (m, 8 H) 1.97 - 2.05 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.71 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 3 H) 3.07 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.58 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.26 (dt, $J=16.0, 6.9$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.78 - 6.82 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 641[M+H]$^+$, 663[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 639[M-H]$^-$, 675[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例6-3</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.59 - 1.69 (m, 4 H) 1.71 - 1.78 (m, 2 H) 2.00 - 2.07 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.88 (s, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 3.07 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.50 (s, 6 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.26 (dt, $J=15.6, 7.3$ Hz, 1 H) 6.44 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 687[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 685[M-H]$^-$, 721[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例6-4</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.40 - 1.46 (m, 4 H) 1.61 - 1.77 (m, 6 H) 1.96 - 2.05 (m, 2 H) 2.18 (s, 6 H) 2.20 - 2.26 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.54 - 2.61 (m, 2 H) 2.87 - 2.95 (m, 3 H) 3.06 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.67 (dd, $J=12.2, 4.8$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.27 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 682[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 680[M-H]$^-$, 716[M+Cl]$^-$.</p>	40

実施例 7 - 1

【 0 2 8 3 】

【化 8 3】



10

【 0 2 8 4】

工程 1、工程 2

中間体 (1 E - 1 5) (2 0 0 m g , 0 . 2 4 m m o l) とグリシンアミド・塩酸塩 (3 5 m g , 0 . 3 2 m m o l) を出発原料として、実施例 1 - 1 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (7 - 1) (6 7 m g , 2 工程 4 2 %) を得た。

20

1H NMR (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 0.88 (t, $J=7.6$ Hz, 6 H) 1.09 - 1.13 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.75 - 1.83 (m, 4 H) 2.31 (s, 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.90 - 2.97 (m, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.31 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 670[M+H] $^+$, 692[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 668[M-H] $^-$, 704[M+Cl] $^-$.

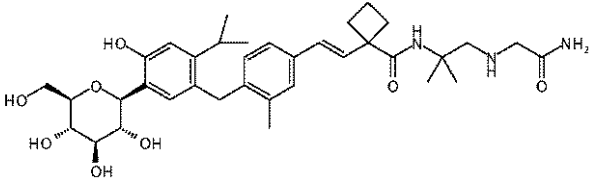
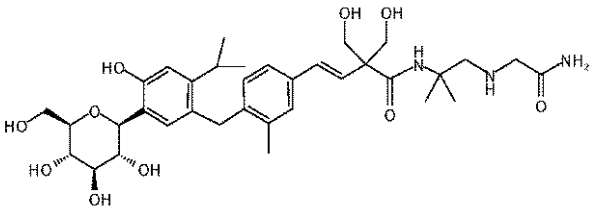
【 0 2 8 5】

以下の実施例 7 - 2 は、中間体 (1 E - 1 6) とグリシンアミド・塩酸塩を用いて、実施例 1 - 1、1 - 2、1 - 3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して、実施例 7 - 3 は、中間体 (1 E - 1 7) とグリシンアミド・塩酸塩を用いて、実施例 1 - 1、1 - 2、1 - 3 または 3 - 1 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 7 - 1 に示す。

30

【 0 2 8 6】

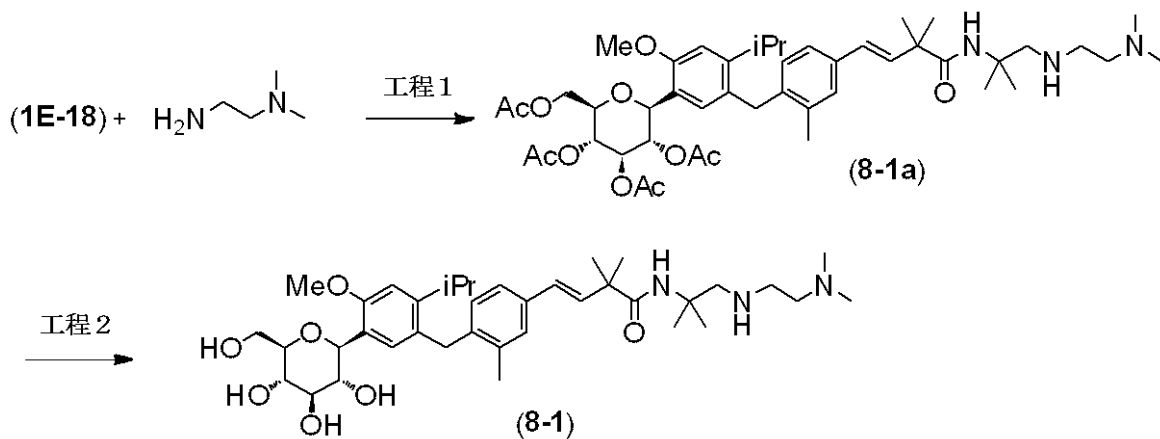
【表 7 - 1】

<p>実施例7-2</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.13 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.78 - 1.96 (m, 2 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.50 - 2.57 (m, 2 H) 2.72 (s, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.21 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.44 - 4.48 (m, 1 H) 6.41 - 6.45 (m, 1 H) 6.51 - 6.56 (m, 1 H) 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 654[M+H]$^+$, 676[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 652[M-H]$^-$, 688[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例7-3</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.12 (m, 6 H) 1.37 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.74 (s, 2 H) 2.86-2.95 (m, 1 H) 3.23 (s, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44-3.47 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H) 3.65-3.70 (m, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 7 H) 4.45 - 4.48 (m, 1 H) 6.26 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.57 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.09 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 674M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 708[M-H]$^-$.</p>	20
		30

実施例 8 - 1

【 0 2 8 7 】

【 化 8 4 】



【 0 2 8 8 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-18) (150 mg, 0.196 mmol) と N,N - ジメチルエチレン

50

ジアミン (26.0 mg, 0.294 mmol) を出発原料として、実施例 1 - 1 の工程 1 と実施例 1 - 3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (8 - 1) (77.1 mg, 2 工程 61%) を得た。

^1H NMR (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.15 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.10 (s, 6 H) 2.20 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.58 - 2.63 (m, 4 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.59 - 3.66 (m, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 671[M+H] $^+$, 693[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 669[M-H] $^-$, 705[M+Cl] $^-$.

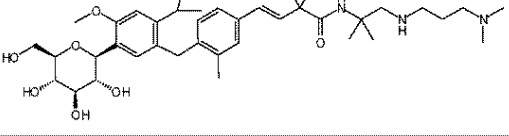
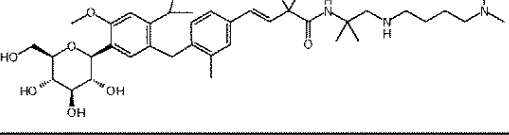
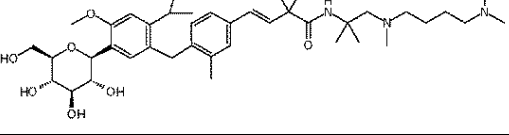
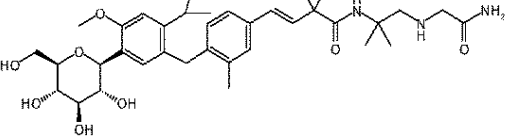
10

【 0 2 8 9 】

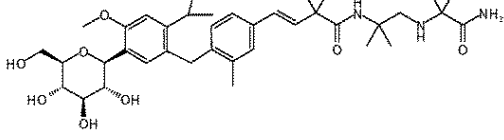
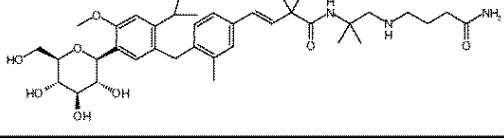
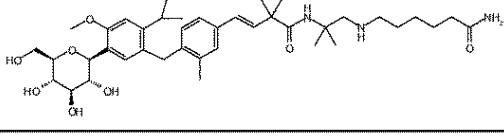
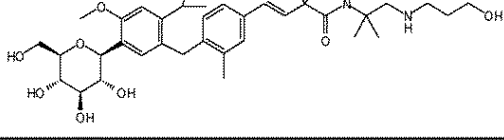
以下の実施例 8 - 2 ~ 8 - 3 1 も、中間体 (1 E - 1 8) と対応するアミンを用いて、実施例 1 - 1、1 - 2、1 - 3 または 1 - 4 1 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 8 - 1 から表 8 - 9 に示す。

【 0 2 9 0 】

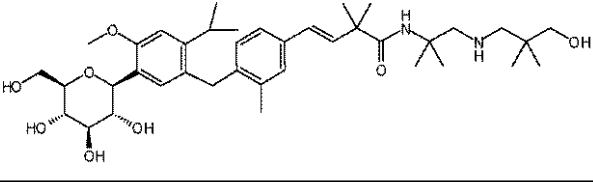
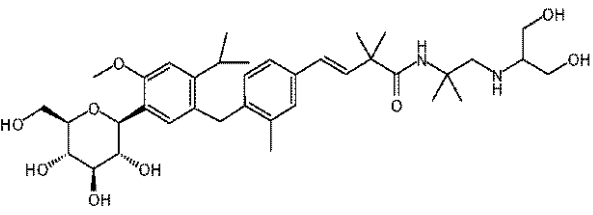
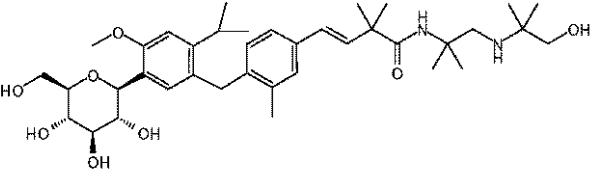
【表 8 - 1】

<p>実施例8-2</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 2.12 (s, 6 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.51 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 2.60 (s, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 6.31 - 6.37 (m, 1 H) 6.49 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]⁺, 706[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 682[M-H]⁻, 718[M+Cl]⁻.</p>	10
<p>実施例8-3</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.29 - 1.41 (m, 16 H) 2.16 - 2.23 (m, 8 H) 2.33 (s, 3 H) 2.51 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.61 (dd, J=12.2, 5.7 Hz, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 699[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 733[M+Cl]⁻.</p>	20
<p>実施例8-4</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.14 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 1.25 - 1.37 (m, 16 H) 2.14 - 2.21 (m, 11 H) 2.30 - 2.36 (m, 5 H) 2.41 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.7 Hz, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, J=11.9, 6.0 Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 4 H) 3.93 (s, 2 H) 4.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 713[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 711[M-H]⁻, 747[M+Cl]⁻.</p>	30
<p>実施例8-5</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.12 - 1.17 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.66 (s, 2 H) 2.95-3.03 (m, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 3.30-3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.53 (m, 1 H) 3.59 - 3.64 (m, 1 H) 3.80 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.92 (s, 2 H) 4.59 - 4.63 (m, 1 H) 6.35 - 6.39 (m, 1 H) 6.48 - 6.52 (m, 1 H) 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.09 - 7.12 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]⁺, 678[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 654[M-H]⁻, 690[M+Cl]⁻.</p>	40

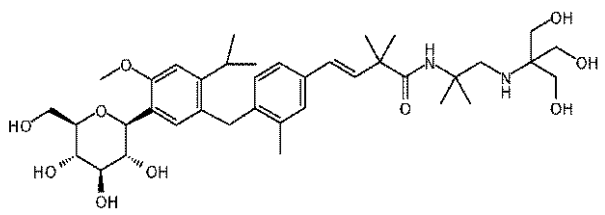
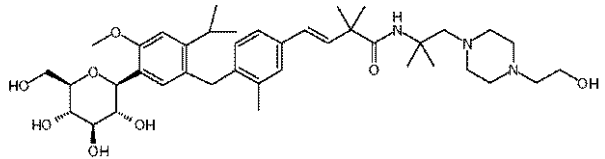
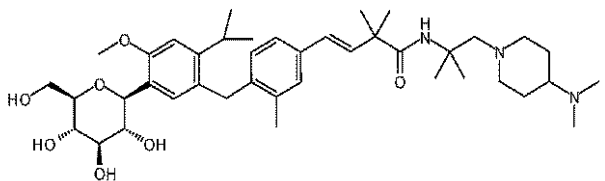
【表 8 - 2】

<p>実施例8-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 (s, 6 H) 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.47 (s, 2 H) 2.97 (spt, $J=6.6$ Hz, 1 H) 3.33 - 3.37 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (br. s, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$, 706[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 682[M-H]$^-$, 718[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例8-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.61 - 1.70 (m, 2 H) 2.11 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.61 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.72 (s, 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$, 706[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 682[M-H]$^-$, 718[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例8-8</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.17 - 1.24 (m, 2 H) 1.26 - 1.37 (m, 14 H) 1.45 - 1.53 (m, 2 H) 2.12 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.49 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.61 (s, 2 H) 2.92 - 3.00 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 712[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 710[M-H]$^-$, 746[M+Cl]$^-$.</p>	30
<p>実施例8-9</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.12 - 1.17 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.56 (quin, $J=6.5$ Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.58 - 2.69 (m, 4 H) 2.90-3.01 (m, 1 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 3.57 - 3.66 (m, 2 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 657[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 655[M-H]$^-$, 691[M+Cl]$^-$.</p>	40

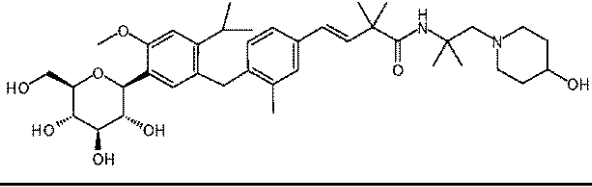
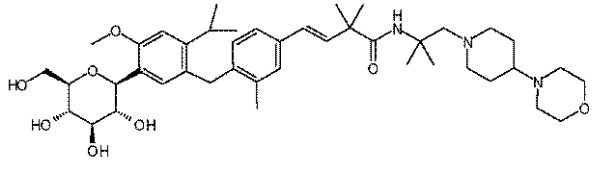
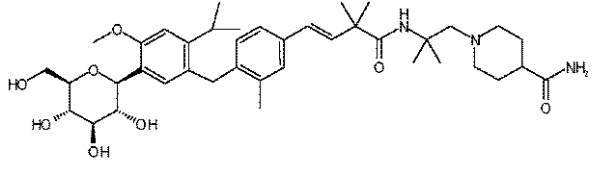
【表 8 - 3】

<p>実施例8-10</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 0.76 (s, 6 H) 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.44 (s, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.23 (s, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, J=11.9, 5.5 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 685[M+H]⁺, 707[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 683[M-H]⁻, 719[M+Cl]⁻.</p>	10
<p>実施例8-11</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.08 - 1.21 (m, 6 H) 1.34 (s, 12 H) 1.87 - 1.94 (m, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.07 - 3.68 (m, 9 H) 3.82-3.84 (m, 4 H) 3.88 - 3.95 (m, 2 H) 4.54 - 4.64 (m, 1 H) 6.28 - 6.41 (m, 1 H) 6.42 - 6.55 (m, 1 H) 6.68 - 6.78 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 673[M+H]⁺, 695[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 671[M-H]⁻, 707[M+Cl]⁻.</p>	20
<p>実施例8-12</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 0.83 (s, 6 H) 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.49 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.17 (s, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.7 Hz, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.62 (dd, J=11.9, 6.0 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 671[M+H]⁺, 693[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 705[M+Cl]⁻.</p>	30
		40

【表 8 - 4】

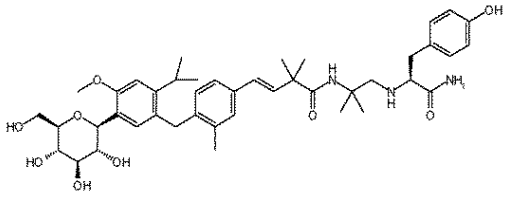
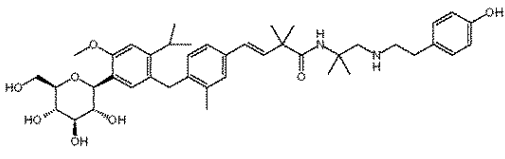
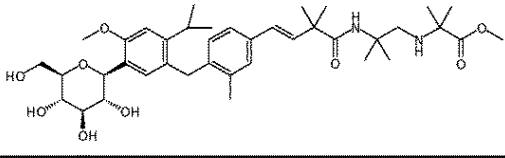
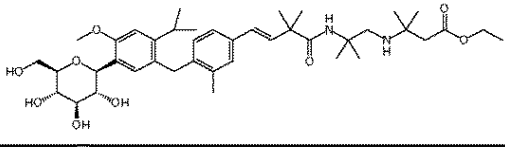
<p>実施例8-13</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.12 - 1.18 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.69 (s, 2 H) 3.00 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.33 - 3.37 (m, 2 H) 3.41 - 3.47 (m, 7 H) 3.50 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 703[M+H]$^+$, 725[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 701[M-H]$^-$, 737[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例8-14</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.05 - 2.22 (m, 6 H) 2.33 (s, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.47 (br. s., 4 H) 2.97 - 3.05 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 4 H) 3.63 (dd, $J=12.2, 5.3$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.93 (s, 2 H) 4.62 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 712[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 710[M-H]$^-$, 746[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例8-15</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.19 - 1.27 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.47 - 1.54 (m, 2 H) 1.98 - 2.05 (m, 1 H) 2.11 - 2.17 (m, 2 H) 2.14 (s, 6 H) 2.34 (s, 5H) 2.76 - 2.82 (m, 2 H) 2.96 (spt, $J=6.4$ Hz, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.9, 6.0$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 711[M+H]$^+$, 733[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 745[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 8 - 5】

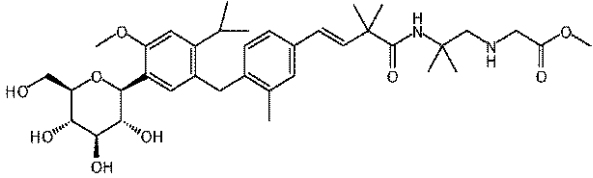
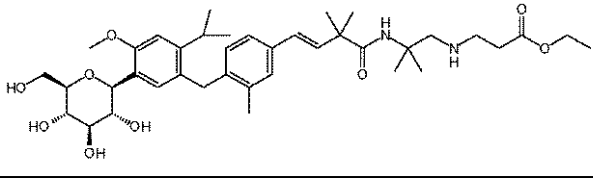
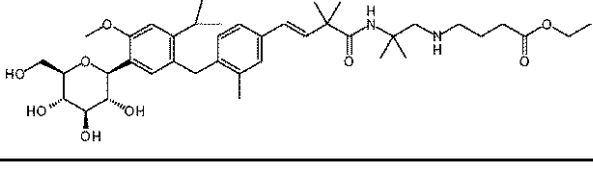
<p>実施例8-16</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 12 H) 1.37 - 1.49 (m, 2 H) 1.54 - 1.68 (m, 2 H) 2.27 - 2.43 (m, 5 H) 2.47 (s, 2 H) 2.68 - 2.82 (m, 2 H) 2.91 - 3.05 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.41 - 3.58 (m, 3 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.70 - 6.78 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 683[M+H]$^+$, 705[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 681[M-H]$^-$.</p>	10
<p>実施例8-17</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.18 (m, 6 H) 1.24 - 1.40 (m, 14 H) 1.54 (m, 2 H) 2.07 - 2.48 (m, 12 H) 2.86 (m, 2 H) 2.91 - 3.04 (m, 1 H) 3.33 - 3.71 (m, 9 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.62 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.13 - 7.22 (m, 1 H) 7.28 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 752[M+H]$^+$, 774[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 750[M-H]$^-$, 786[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例8-18</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.21 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.43 - 1.59 (m, 4 H) 1.98 - 2.13 (m, 1 H) 2.15 - 2.28 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.41 (s, 2 H) 2.73 - 2.86 (m, 2 H) 2.89 - 3.02 (m, 1 H) 3.33 - 3.67 (m, 5 H) 3.78 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.62 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.67 - 6.76 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 710[M+H]$^+$, 732[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 708[M-H]$^-$, 744[M+Cl]$^-$.</p>	30

40

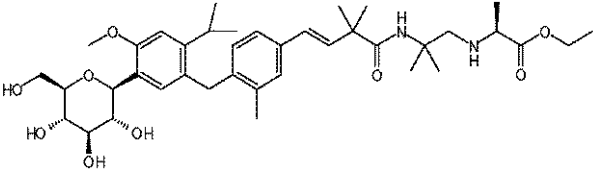
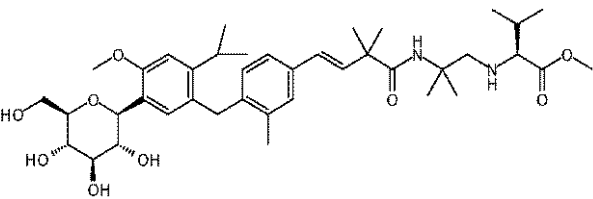
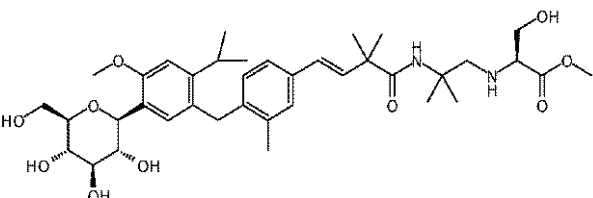
【表 8 - 6】

<p>実施例8-19</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.23 (s, 3 H) 1.24 (s, 3 H) 1.27 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.41 - 2.47 (m, 2 H) 2.54 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H) 2.65 (dd, $J=13.8, 6.9$ Hz, 1 H) 2.89 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.12 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 3 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.51 - 3.55 (m, 1 H) 3.61 - 3.65 (m, 1 H) 3.80 - 3.85 (m, 5 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.66 - 6.72 (m, 3 H) 6.85 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 762[M+H]$^+$, 784[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 760[M-H]$^-$, 796[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例8-20</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.26 (s, 6 H) 1.28 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.44 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.60 (s, 2 H) 2.65 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.90 (spt, $J=6.7$ Hz, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 6 H) 4.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.31 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.66 - 6.72 (m, 3 H) 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.07 - 7.11 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 719[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 717[M-H]$^-$, 753[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例8-21</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 (s, 6 H) 1.11 - 1.16 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.44 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.60-3.65 (m, 4 H) 3.80 - 3.87 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.59 - 4.63 (m, 1 H) 6.36 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.69 - 6.73 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI posi : 699[M+H]$^+$.</p>	30
<p>実施例8-22</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.96 (s, 6 H) 1.14 (m, 6 H) 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.25 (s, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.53 (s, 2 H) 2.92 - 2.99 (m, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.44 - 3.49 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 4.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI posi : 728[M+H]$^+$.</p>	40

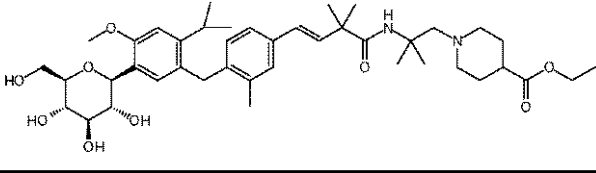
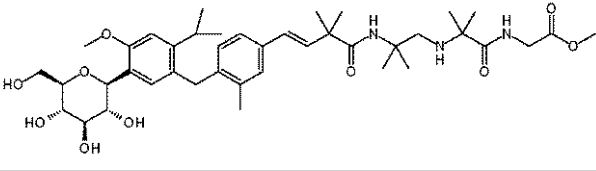
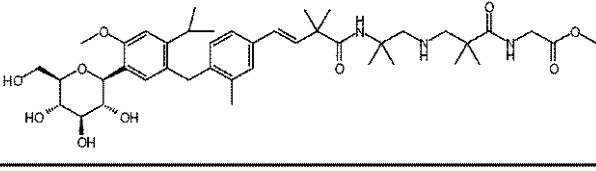
【表 8 - 7】

<p>実施例8-23</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 - 1.16 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 - 1.37 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.63 (s, 2 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.40 - 3.67 (m, 8 H) 3.78 - 3.87 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.68 - 6.75 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI posi: 671[M+H]$^+$.</p>	10
<p>実施例8-24</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.28 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.30 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.62 (s, 2 H) 2.75 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.98 (spt, $J=6.7$ Hz, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.08 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 - 7.11 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 699[M+H]$^+$, 721[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 733[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例8-25</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.12 - 1.18 (m, 6 H) 1.21 - 1.26 (m, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.60 (quin, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.14 - 2.19 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.51 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.60 (s, 2 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.59 - 3.65 (m, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.09 (s, 2 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 713[M+H]$^+$, 735[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 747[M+Cl]$^-$.</p>	30 40

【表 8 - 8】

<p>実施例8-26</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.27 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.45 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 2.59 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 2.96 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.19 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.07 - 4.13 (m, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 - 7.11 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 699[M+H]$^+$, 721[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 733[M+Cl]$^-$.</p>	<p>10</p>
<p>実施例8-27</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.74 - 0.79 (m, 6 H) 1.12 - 1.16 (m, 6 H) 1.28 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.70 - 1.79 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.35 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 2.60 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 2.89 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 2.92 - 3.00 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.81 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.32 - 6.37 (m, 1 H) 6.46 - 6.51 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 713[M+H]$^+$, 735[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 747[M+Cl]$^-$.</p>	<p>20</p> <p>30</p>
<p>実施例8-28</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.31 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.50 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 2.69 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 2.99 (spt, $J=6.6$ Hz, 1 H) 3.24 - 3.26 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 3 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.3$ Hz, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 701[M+H]$^+$, 723[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 735[M+Cl]$^-$.</p>	<p>40</p>

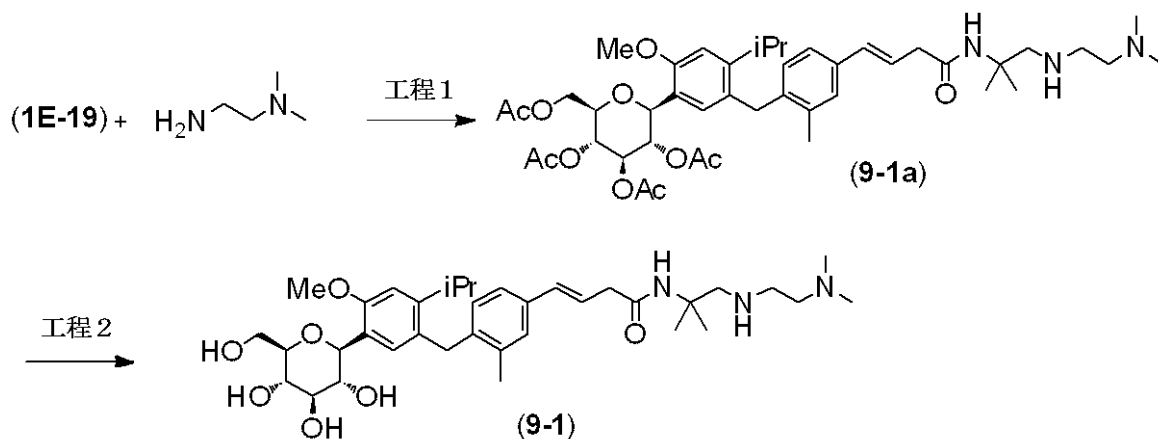
【表 8 - 9】

<p>実施例8-29</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.22 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H) 1.54 - 1.61 (m, 2 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.16 - 2.22 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.35 (s, 2 H) 2.67 - 2.73 (m, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.5, 5.0$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.08 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 739[M+H]$^+$, 761[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 773[M+Cl]$^-$.</p>	<p>10</p>
<p>実施例8-30</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.19 (m, 12 H) 1.32 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.53 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.58 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.79 (s, 2 H) 3.81 - 3.86 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 756[M+H]$^+$, 778[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 790[M+Cl]$^-$.</p>	<p>20</p> <p>30</p>
<p>実施例8-31</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 (s, 6 H) 1.12 - 1.16 (m, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.60 (s, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 2.94 - 3.00 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.79 - 3.86 (m, 6 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 771[M+H]$^+$, 793[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 805[M+Cl]$^-$.</p>	<p>40</p>

実施例 9 - 1

【 0 2 9 9 】

【化 8 5】



10

【 0 3 0 0 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-19) (100 mg, 0.136 mmol) と N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.044 mL, 0.407 mmol) を出発原料として、実施例 1-2 の工程 1 および実施例 1-3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (9-1) (5.0 mg, 2 工程 7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.18 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.68 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.78 (s, 2 H) 2.95-2.99 (m, 1 H) 3.06 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.59 - 3.64 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.26 (dt, $J=16.5, 6.9$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H).

20

MS ESI/APCI Dual posi : 642[M+H] $^+$, 664[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 640[M-H] $^-$, 676[M+Cl] $^-$.

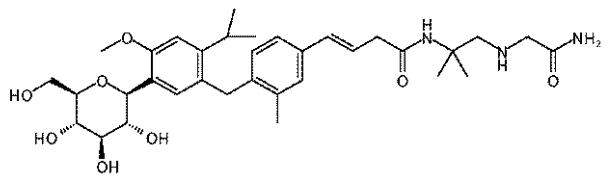
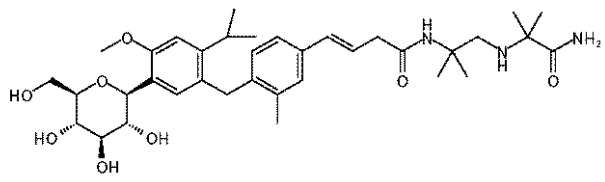
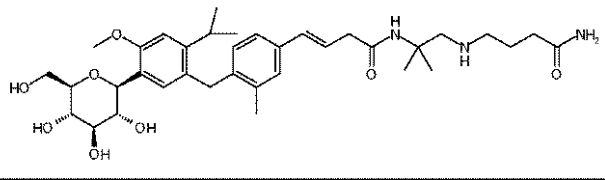
【 0 3 0 1 】

以下の実施例 9-2 ~ 9-15 も、中間体 (1E-19) と対応するアミンを用いて実施例 1-1、1-2、1-3 または 1-4 1 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 9-1 から表 9-5 に示す。

30

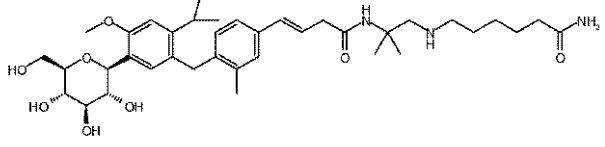
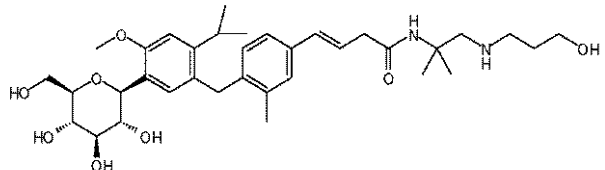
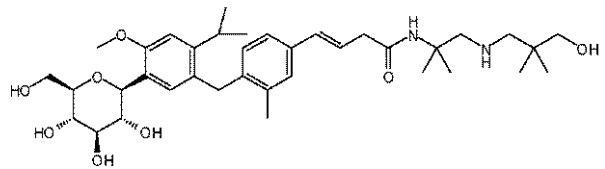
【 0 3 0 2 】

【表 9 - 1】

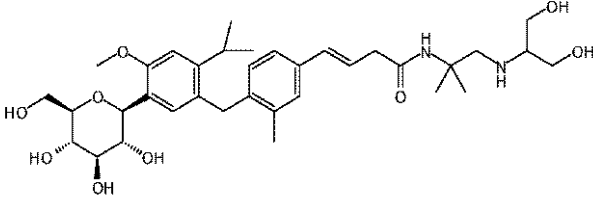
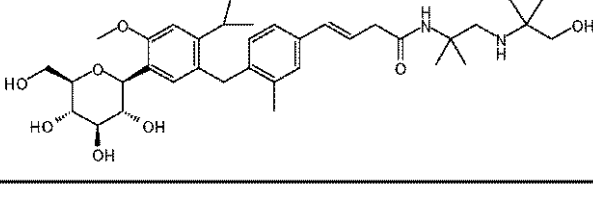
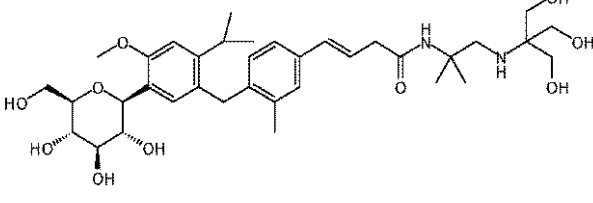
実施例9-2	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.76 (s, 2 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 3.07 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.24 (s, 2 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.61 (dd, $J=11.9, 6.0$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.87 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 628[M+H]$^+$, 650[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 626[M-H]$^-$, 662[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例9-3	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 - 1.16 (m, 6 H) 1.22 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.64 (s, 2 H) 2.97 (spt, $J=6.8$ Hz, 1 H) 3.06 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.20 - 6.31 (m, 1 H) 6.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]$^+$, 678[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 654[M-H]$^-$, 690[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例9-4	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.73 (quin, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.16 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.61 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.77 (s, 2 H) 2.98 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.06 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.31 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 656[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 654[M-H]$^-$, 690[M+Cl]$^-$.</p>	30 40

【 0 3 0 3 】

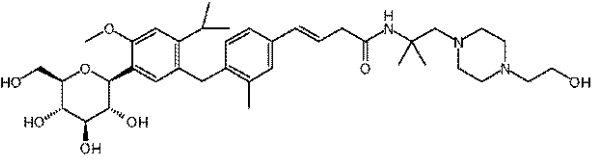
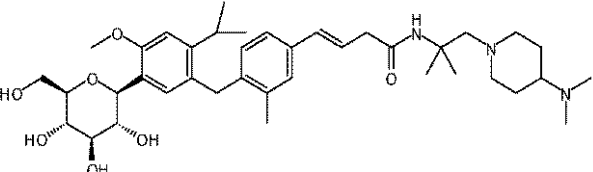
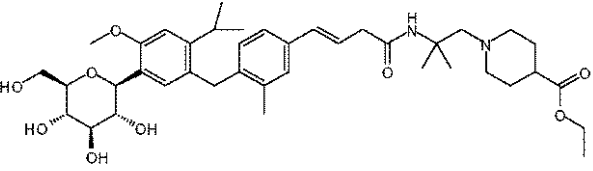
【表 9 - 2】

<p>実施例9-5</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 - 1.18 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 1.32 - 1.37 (m, 2 H) 1.46 (dt, $J=15.1$, 7.6 Hz, 2 H) 1.55 (dt, $J=15.1$, 7.6 Hz, 2 H) 2.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 2.78 (s, 2 H) 2.93 - 3.01 (m, 1 H) 3.05 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.7$, 5.3 Hz, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$, 706[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 718[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例9-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.66 (quin, $J=6.5$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.70 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H) 2.78 (s, 2 H) 2.94 - 3.01 (m, 1 H) 3.05 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.35 (s, 2 H) 3.46 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 3 H) 3.79 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.29 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 629[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 627[M-H]$^-$, 663[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例9-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.83 (s, 6 H) 1.10 - 1.16 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.52 (s, 2 H) 2.76 (s, 2 H) 2.97 (spt, $J=6.8$ Hz, 1 H) 3.05 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.45 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=12.2$, 5.7 Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.90 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.20 - 6.30 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 657[M+H]$^+$, 679[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 691[M+Cl]$^-$.</p>	40

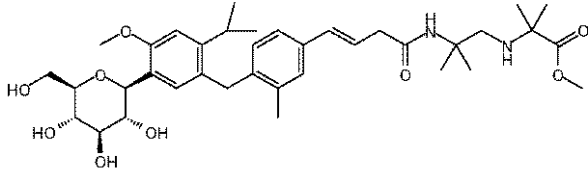
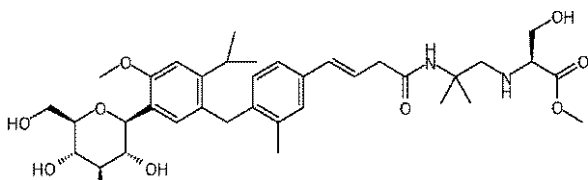
【表 9 - 3】

実施例9-8		
実施例9-8	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H) 1.32 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 1 H) 2.82 (s, 2 H) 2.99 (m, 1 H) 3.06 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.30 - 3.36 (m, 2 H) 3.43 - 3.64 (m, 7 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.20 - 6.30 (m, 1 H) 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 645[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 643[M-H] $^-$, 679[M+Cl] $^-$.	10
実施例9-9		20
実施例9-9	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 0.97 (s, 6 H) 1.10 - 1.17 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.67 (s, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 3.05 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.23 - 3.38 (m, 4 H) 3.46 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.7, 5.7$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.29 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 643[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 677[M+Cl] $^-$.	30
実施例9-10		40
実施例9-10	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.11 - 1.17 (m, 6 H) 1.32 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.74 (s, 2 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 3.04 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 7 H) 3.62 (dd, $J=12.2, 5.7$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.30 (m, 1 H) 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 675[M+H] $^+$, 697[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 673[M-H] $^-$, 709[M+Cl] $^-$.	40

【表 9 - 4】

<p>実施例9-11</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.18 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 2.25 - 2.35 (m, 9 H) 2.47 - 2.57 (m, 6 H) 2.95 - 3.05 (m, 3 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 3 H) 3.59 - 3.65 (m, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 - 6.31 (m, 1 H) 6.48 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 684[M+H]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 718[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例9-12</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.16 (m, 6 H) 1.28 (s, 6 H) 1.32 - 1.41 (m, 2 H) 1.56 - 1.62 (m, 2 H) 2.00 - 2.07 (m, 1 H) 2.15 (s, 6 H) 2.16 - 2.20 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.50 (s, 2 H) 2.82 - 2.87 (m, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.03 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, 1 H) 3.59 - 3.64 (m, $J=5.5$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 3.90 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.18 - 6.34 (m, 1 H) 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.21 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 682[M+H]$^+$, 704[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 716[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例9-13</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.16 (m, 6 H) 1.19 - 1.24 (m, 3 H) 1.28 (s, 6 H) 1.55 - 1.71 (m, 4 H) 2.13 - 2.27 (m, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.51 (s, 2 H) 2.74 - 2.82 (m, 2 H) 2.93 - 2.99 (m, 1 H) 3.00 - 3.06 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.58 - 3.65 (m, 1 H) 3.80 - 3.85 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.91 (s, 2 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 4.59 - 4.63 (m, 1 H) 6.20 - 6.28 (m, 1 H) 6.47 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.68 - 6.73 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 711[M+H]$^+$, 733[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 745[M+Cl]$^-$.</p>	40

【表 9 - 5】

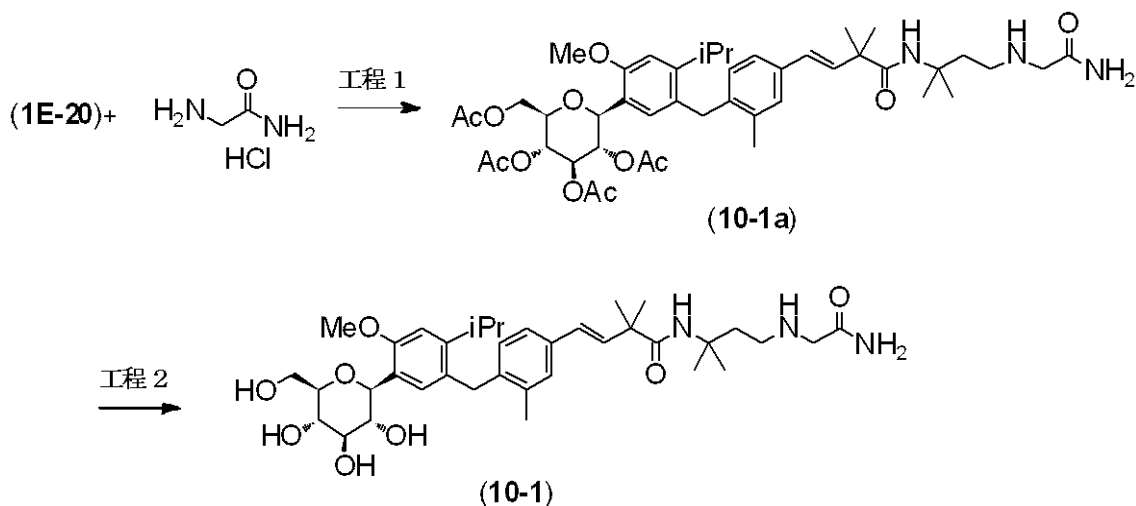
<p>実施例9-14</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.11 - 1.16 (m, 6 H) 1.21 (s, 6 H) 1.31 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.58 (s, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.04 - 3.08 (m, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.59 - 3.65 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.80 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.91 (s, 2 H) 4.59 - 4.63 (m, 1 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 6.43 - 6.49 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.04 - 7.07 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 671[M+H]$^+$, 693[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 705[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例9-15</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.12 - 1.16 (m, 6 H) 1.31 (s, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.65 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H) 2.78 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H) 2.94 - 3.01 (m, 1 H) 3.04 - 3.08 (m, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 3 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.80 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.91 (s, 2 H) 4.58 - 4.63 (m, 1 H) 6.22 - 6.30 (m, 1 H) 6.42 - 6.48 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.19 - 7.22 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 673[M+H]$^+$, 695[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 707[M+Cl]$^-$.</p>	20

30

実施例 10 - 1

【 0 3 0 7 】

【 化 8 6 】



40

【 0 3 0 8 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-20) (0.329 g, 0.422 mmol) とグリシンアミド・塩酸

50

塩 (60.6 mg, 0.548 mmol) を出発原料として、実施例 1 - 1 の工程 1 および実施例 1 - 3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (10 - 1) (21.6 mg, 2 工程 12%) を得た。

^1H NMR (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.10 - 1.17 (m, 3 H) 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.25 - 1.39 (m, 12 H) 1.80 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.59 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.94 - 3.03 (m, 1 H) 3.08 (s, 2 H) 3.31 - 3.38 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 4 H) 3.91 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.46 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 670[M+H] $^+$, 692[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 704[M+Cl] $^-$.

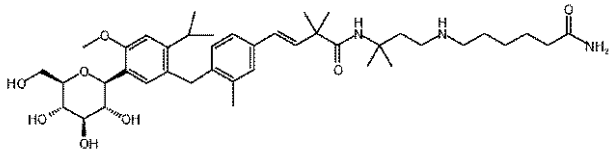
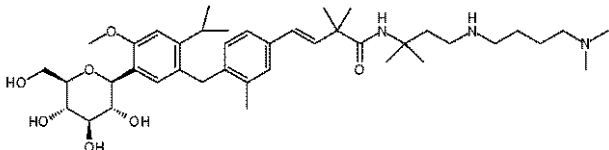
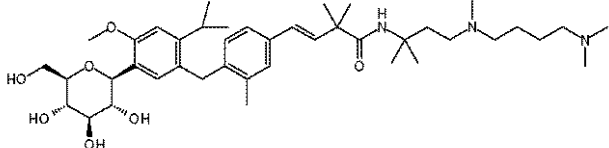
10

【 0309 】

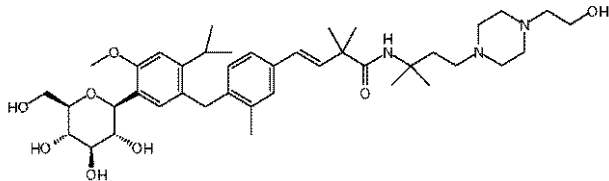
以下の実施例 10 - 2 ~ 10 - 5 も、中間体 (1E - 20) と対応するアミンを用いて、実施例 1 - 1、1 - 2 または 1 - 3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 10 - 1 から表 10 - 2 に示す。

【 0310 】

【表 10 - 1】

<p>実施例10-2</p>		<p>10</p>
<p>実施例10-3</p>		<p>20</p>
<p>実施例10-4</p>		<p>30</p>
	<p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 - 1.15 (m, 6 H) 1.30 - 1.45 (m, 16 H) 1.75 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 2.20 (s, 6 H) 2.23 - 2.28 (m, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 2.41 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 3.31 - 3.37 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.5 Hz, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.59 - 3.65 (m, 1 H) 3.80 - 3.84 (m, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 727[M+H]⁺, 749[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 725[M-H]⁻, 761[M+Cl]⁻.</p>	<p>40</p>

【表 10 - 2】

	
実施例10-5	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.13 - 1.17 (m, 6 H) 1.32 - 1.35 (m, 12 H) 1.82 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.34 - 2.58 (m, 12 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.30 - 3.38 (m, 2 H) 3.45 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.59 - 3.64 (m, 3 H) 3.84 (s, 4 H) 3.92 (s, 2 H) 4.61 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.35 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.46 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 727[M+H] $^+$, 749[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 725[M-H] $^-$, 761[M+Cl] $^-$.

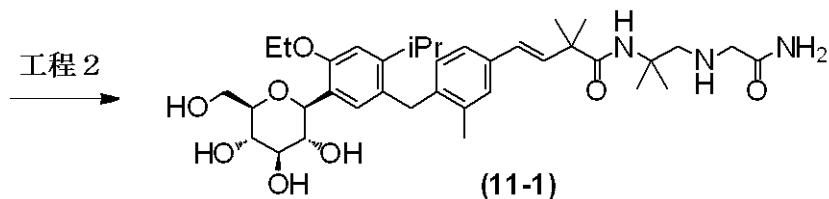
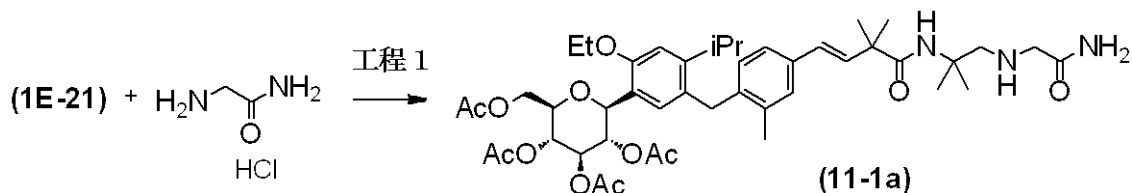
10

実施例 11 - 1

【 0 3 1 2 】

20

【 化 8 7 】



30

【 0 3 1 3 】

工程 1、工程 2

中間体 (1E-21) (175 mg, 0.22 mmol) とグリシンアミド・塩酸塩 (32 mg, 0.29 mmol) を出発原料として、実施例 1-1 の工程 1 および工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (11-1) (80 mg, 2 工程 56%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.10 - 1.16 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.66 (s, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.45 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.83 (dd, $J=11.9, 1.8$ Hz, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 2 H) 4.59 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 670[M+H] $^+$, 692[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 668[M-H] $^-$, 704[M+Cl] $^-$.

40

【 0 3 1 4 】

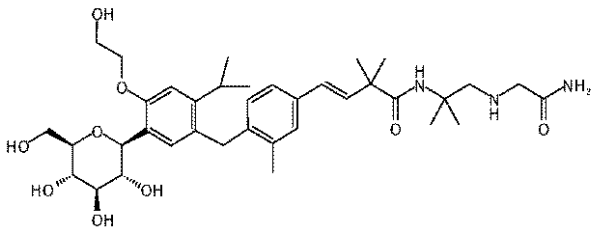
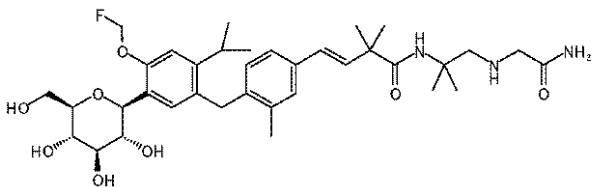
以下の実施例 11-2、11-3 も、中間体 (1E-22)、中間体 (1E-23) とグリシンアミド・塩酸塩を用いて、実施例 1-1、1-2 または 1-3 の工程に記載され

50

ている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを表11-1に示す。

【0315】

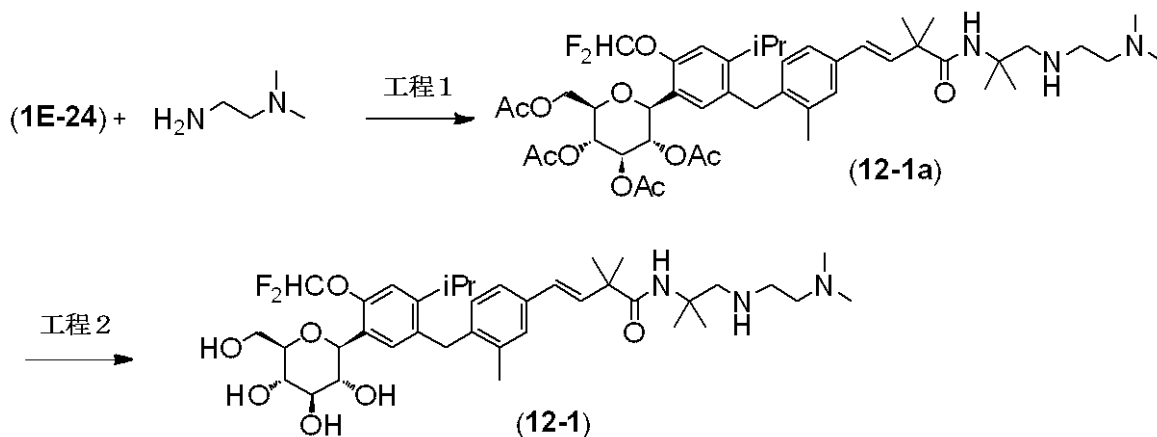
【表11-1】

<p>実施例11-2</p>		10
<p>実施例11-2</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.66 (s, 2 H) 2.98 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.17 (s, 2 H) 3.34 (s, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 1 H) 3.45 - 3.51 (m, 2 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 5 H) 3.91 (s, 2 H) 4.08 - 4.15 (m, 2 H) 4.68 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 686[M+H]$^+$, 708[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 684[M-H]$^-$, 720[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例11-3</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.18 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.67 (s, 2 H) 2.96 - 3.05 (m, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.42 - 3.53 (m, 2 H) 3.58 - 3.64 (m, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 4.52 - 4.58 (m, 1 H) 5.63 - 5.69 (m, 1 H) 5.73 - 5.78 (m, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 6.47 - 6.53 (m, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 674[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 708[M+Cl]$^-$.</p>	30

実施例12-1

【0316】

【化88】



40

50

【 0 3 1 7 】

工程 1、工程 2

中間体 (1 E - 2 4) (1 5 0 m g , 0 . 1 8 7 m m o l) と N , N - ジメチルエチレンジアミン (2 2 m g , 0 . 2 4 3 m m o l) を出発原料として、実施例 1 - 1 の工程 1 および実施例 1 - 3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (1 2 - 1) (2 2 m g , 2 工程 1 7 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.12 - 1.17 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 2.22 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.58 - 2.64 (m, 4 H) 3.02 (spt, $J=6.7$ Hz, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 1 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 3 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 2 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 7.27 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi : 706[M+H] $^+$, 728[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega : 704[M-H] $^-$, 740[M+Cl] $^-$.

【 0 3 1 8 】

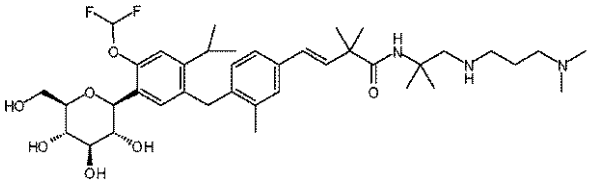
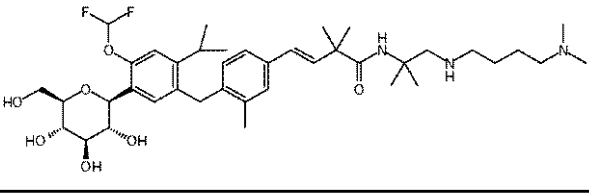
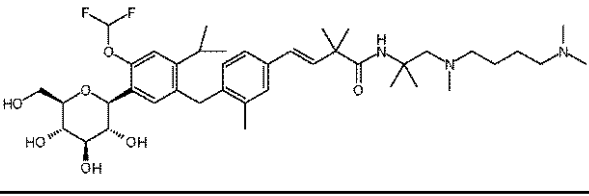
以下の実施例 1 2 - 2 ~ 1 2 - 2 0 も、中間体 (1 E - 2 4) と対応するアミンを用いて、実施例 1 - 1、1 - 2 または 1 - 3 の工程に記載されている何れかの方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 1 2 - 1 から表 1 2 - 6 に示す。

【 0 3 1 9 】

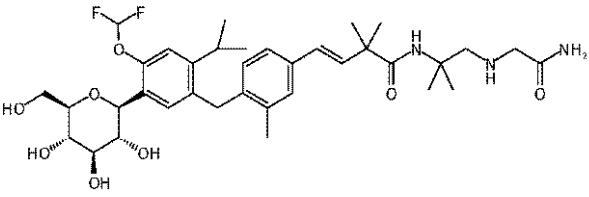
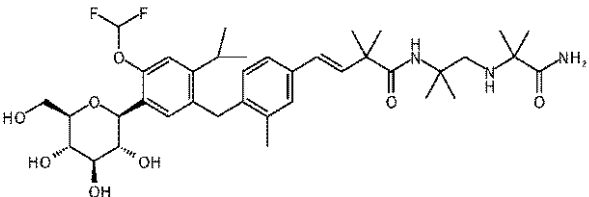
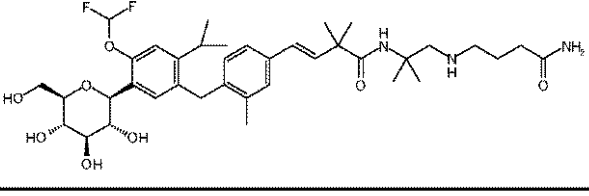
10

20

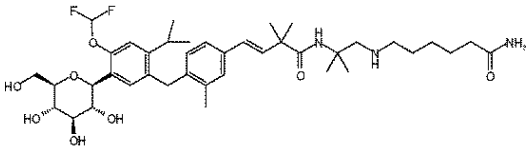
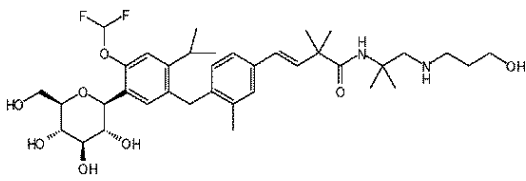
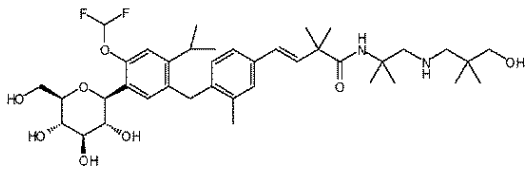
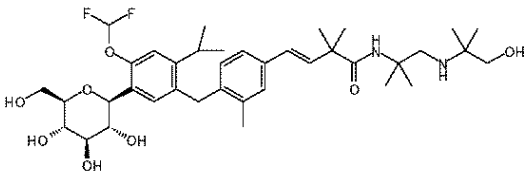
【表 1 2 - 1】

<p>実施例12-2</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.14 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.53 (quin, J=7.3 Hz, 2 H) 2.14 (s, 6 H) 2.18 - 2.26 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.53 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 3.42 - 3.46 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 3 H) 3.85 (dd, J=11.9, 1.8 Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.42 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 2 H) 7.06 - 7.21 (m, 3 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 720[M+H]⁺, 742[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 718[M-H]⁻, 754[M+Cl]⁻.</p>	10
<p>実施例12-3</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 - 1.18 (m, 6 H) 1.26 - 1.40 (m, 16H) 2.12 - 2.25 (m, 8 H) 2.32 (s, 3 H) 2.51 (m, 2 H) 2.61 (s, 2 H) 2.95 - 3.09 (m, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 3 H) 3.52 - 3.66 (m, 2 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.38 - 4.45 (m, 1 H) 6.26 - 7.29 (m, 8 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 734[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 768[M+Cl]⁻.</p>	20
<p>実施例12-4</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.13 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 1.26 - 1.35 (m, 16 H) 2.13 - 2.22 (m, 11 H) 2.30 - 2.36 (m, 5 H) 2.41 (s, 2 H) 2.97 - 3.05 (m, 1 H) 3.31 - 3.35 (m, 1 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.41 - 3.46 (m, 1 H) 3.56 - 3.65 (m, 2 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 (s, 2 H) 4.39 - 4.44 (m, 1 H) 6.37 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.68 - 6.85 (m, 2 H) 7.07 - 7.19 (m, 3 H) 7.27 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 748[M+H]⁺, 770[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 746[M-H]⁻, 782[M+Cl]⁻.</p>	30
		40

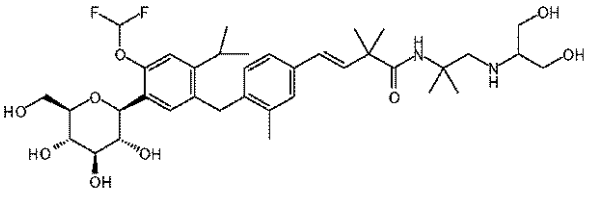
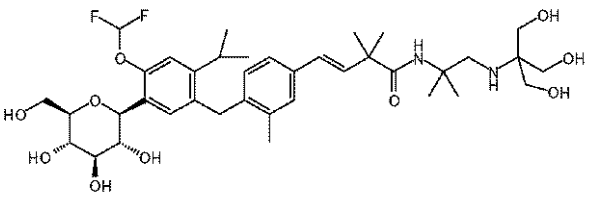
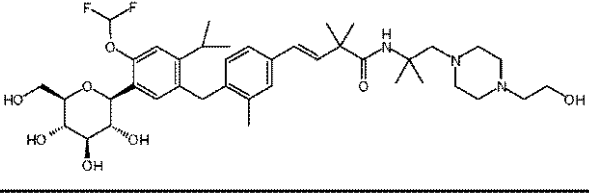
【表 1 2 - 2】

<p>実施例12-5</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.67 (s, 2 H) 3.03 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.19 (s, 2 H) 3.31 - 3.39 (m, 2 H) 3.41 - 3.46 (m, 1 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 1.8$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.41 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.36 - 6.41 (m, 1 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H) 6.57 - 6.84 (m, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 692[M+H]$^+$, 714[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 690[M-H]$^-$, 726[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例12-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (s, 6 H) 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.31 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.48 (s, 2 H) 3.02 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.31 - 3.39 (m, 2 H) 3.44 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H) 3.57 - 3.64 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 - 6.41 (m, 1 H) 6.49 - 6.54 (m, 1 H) 6.57 - 6.85 (m, 2 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.28 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 720[M+H]$^+$, 742[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 718[M-H]$^-$, 754[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例12-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.58 - 1.65 (m, 2 H) 2.06 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.53 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 2.98 - 3.06 (m, 1 H) 3.31 - 3.39 (m, 2 H) 3.44 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.57 - 3.63 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.34 - 6.39 (m, 1 H) 6.48 - 6.53 (m, 1 H) 6.57 - 6.85 (m, 2 H) 7.08 - 7.19 (m, 3 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 720[M+H]$^+$, 742[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 754[M+Cl]$^-$.</p>	40

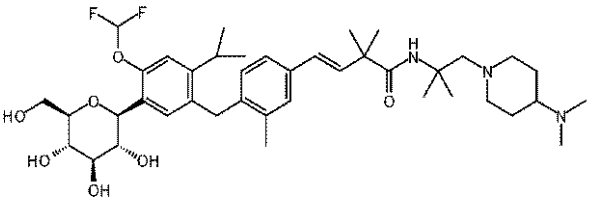
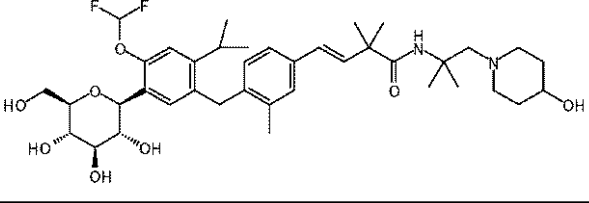
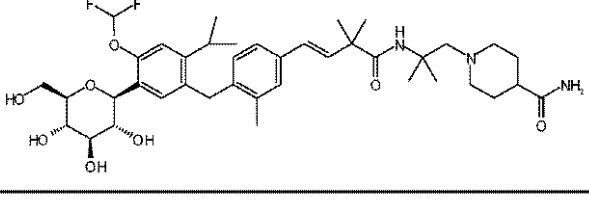
【表 1 2 - 3】

実施例12-8	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.08 - 1.16 (m, 6 H) 1.18 - 1.40 (m, 16 H) 1.43 - 1.57 (m, 2 H) 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.48 - 2.59 (m, 2 H) 2.68 (s, 2 H) 2.95 - 3.06 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.66 (m, 3 H) 3.82 - 3.89 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.37 - 4.46 (m, 1 H) 6.29 - 6.78 (m, 4 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 748[M+H]$^+$, 770[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 746[M-H]$^-$, 782[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例12-9	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.09 - 1.18 (m, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.49 - 1.62 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.58 - 2.69 (m, 4 H) 2.96 - 3.10 (m, 1 H) 3.33 - 3.66 (m, 7 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.29 - 7.00 (m, 4 H) 7.05-7.18 (m, 3 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 693[M+H]$^+$, 715[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 691[M-H]$^-$, 727[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例12-10	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.79 (s, 6H) 1.10 - 1.16 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.48 (s, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.94 - 3.09 (m, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 4 H) 3.53 - 3.66 (m, 3 H) 3.82 - 3.89 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.42 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.29 - 6.99 (m, 4 H) 7.07 - 7.13 (m, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 721[M+H]$^+$, 743[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 719[M-H]$^-$, 755[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例12-11	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 0.85 (s, 6H) 1.11 - 1.18 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.32 (s, 3 H) 2.51 (s, 2 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.19 (s, 2 H) 3.33 - 3.50 (m, 3 H) 3.55 - 3.68 (m, 2 H) 3.81 - 3.90 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.41 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 6.29 - 6.99 (m, 4 H) 7.06 - 7.21 (m, 3 H) 7.28 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 707[M+H]$^+$, 729[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 741[M+Cl]$^-$.</p>	40

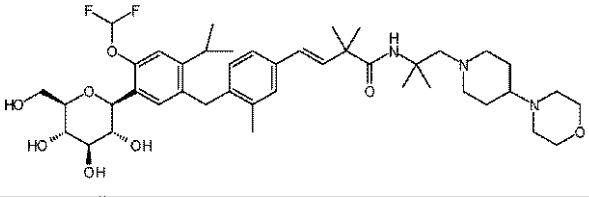
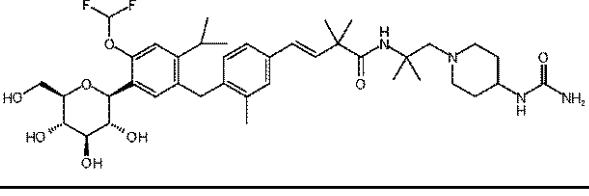
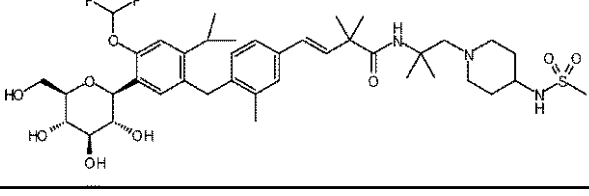
【表 1 2 - 4】

		10
実施例12-12	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.30 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 1 H) 2.72 (s, 2 H) 3.04 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.41 (m, 3 H) 3.41 - 3.47 (m, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 3 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 1.8$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.36 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.57 - 6.84 (m, 2 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 709[M+H] $^+$, 731[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 707[M-H] $^-$, 743[M+Cl] $^-$.	20
実施例12-13	 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.11 - 1.16 (m, 6 H) 1.31 - 1.38 (m, 12 H) 2.31 (s, 3 H) 2.83 - 2.91 (m, 2 H) 3.00 - 3.09 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.52 (s, 6 H) 3.56 - 3.65 (m, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.38 - 4.44 (m, 1 H) 6.29 - 6.85 (m, 4 H) 7.05 - 7.17 (m, 3 H) 7.27 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 739[M+H] $^+$, 761[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega : 737[M-H] $^-$, 773[M+Cl] $^-$.	30
実施例12-14	 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.13 - 1.18 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.05 - 2.27 (m, 6 H) 2.33 - 2.37 (m, 5 H) 2.48 (br. s., 4 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, 2 H) 3.56 - 3.65 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1 H) 3.99 (s, 2 H) 4.43 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.87 (m, 2 H) 7.09 - 7.22 (m, 3 H) 7.31 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 748[M+H] $^+$, 770[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 746[M-H] $^-$, 782[M+Cl] $^-$.	40

【表 1 2 - 5】

		10
実施例12-15	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.12 - 1.15 (m, 6 H) 1.20 - 1.28 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.48 - 1.54 (m, 2 H) 1.99 - 2.05 (m, 1 H) 2.11 (s, 6 H) 2.13 - 2.18 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.35 (s, 2 H) 2.79 (d, $J=11.9$ Hz, 2 H) 2.97 - 3.04 (m, 1 H) 3.31 - 3.35 (m, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1 H) 3.97 (s, 2 H) 4.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.86 (m, 2 H) 7.08 - 7.32 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 746[M+H] $^+$, 768[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 780[M+Cl] $^-$.	30
		20
実施例12-16	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 1.32 - 1.40 (m, 9 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 2.23 - 2.30 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.64 - 2.71 (m, 2 H) 3.02 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.41 - 3.47 (m, 2 H) 3.57 - 3.64 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=12.2, 2.1$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.52 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.57 - 6.85 (m, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, 3 H) 7.28 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 719[M+H] $^+$, 741[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 717[M-H] $^-$, 753[M+Cl] $^-$.	40
		40
実施例12-17	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.46 - 1.54 (m, 4 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.14 - 2.21 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.35 (s, 2 H) 2.72 - 2.80 (m, 2 H) 3.01 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.40 (m, 1 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.57 - 3.64 (m, 3 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1 H) 3.93 - 4.01 (m, 2 H) 4.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.57 - 6.85 (m, 2 H) 7.07 - 7.19 (m, 3 H) 7.28 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 746[M+H] $^+$, 768[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 744[M-H] $^-$, 780[M+Cl] $^-$.	40

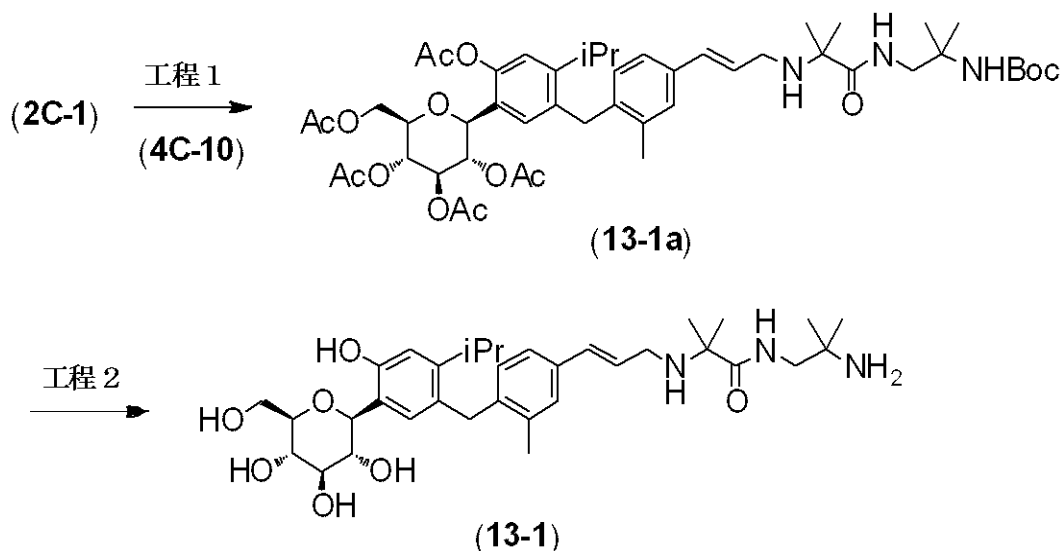
【表 1 2 - 6】

実施例12-18	 <p> $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.17 - 1.27 (m, 2 H) 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 1.46 - 1.53 (m, 2 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.12 - 2.19 (m, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 8 H) 2.76 - 2.83 (m, 2 H) 3.00 (spt, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.30 - 3.34 (m, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.44 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 6 H) 3.85 (dd, $J=11.9, 1.8$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.43 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 3 H) 7.29 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 788[M+H]$^+$, 810[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 786[M-H]$^-$, 822[M+Cl]$^-$. </p>	10
実施例12-19	 <p> $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.12 - 1.17 (m, 6 H) 1.19 - 1.34 (m, 14 H) 1.71 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 4 H) 2.51 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 3.14 (s, 2 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.39 - 3.47 (m, 2 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=12.2, 2.1$ Hz, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.26 - 6.32 (m, 1 H) 6.38 - 6.43 (m, 1 H) 6.57 - 6.85 (m, 2 H) 7.09 - 7.17 (m, 3 H) 7.23 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 761[M+H]$^+$, 783[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 759[M-H]$^-$, 795[M+Cl]$^-$. </p>	20
実施例12-20	 <p> $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.14 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.26 - 1.37 (m, 14 H) 1.60 - 1.67 (m, 2 H) 2.22 - 2.29 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.36 (s, 2 H) 2.67 - 2.73 (m, 2 H) 2.87 (s, 3 H) 2.98 - 3.07 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.45 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.64 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=12.2, 2.1$ Hz, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 4.43 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 3 H) 7.29 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 796[M+H]$^+$, 818[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 794[M-H]$^-$, 830[M+Cl]$^-$. </p>	40

実施例 1 3 - 1

【 0 3 2 5 】

【化 8 9】



10

【 0 3 2 6】

工程 1

中間体 (2C-1) (0.150 g, 0.225 mmol)、トリエチルアミン (42.0 μ L, 0.338 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (16 μ L, 0.247 mmol) を加えて、40 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶かし、アミン中間体 (4C-10) (104 mg, 0.601 mmol) を加えて、100 $^{\circ}$ C で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で粗精製し、中間体 (13-1a) を得た。

20

【 0 3 2 7】

工程 2

中間体 (13-1a) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (42 mg, 0.367 mmol) を加え、50 $^{\circ}$ C で 4 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。この残渣をメタノール (1 mL) に溶かし、ナトリウムメトキシド (4.88 M メタノール溶液, 72.5 μ L, 0.354 mmol) を室温で加えて 1 時間攪拌した。反応液を分取 HPLC (Waters Sunfire 19 \times 150 mm 5 μ m, rate: 20 mL/min, eluent: A = アセトニトリル, B = 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液, gradient: 10 ~ 90%) で精製し、無色油状の化合物 (13-1) (2.2 mg, 1.5%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.06 - 1.12 (m, 6 H) 1.34 (s, 6 H) 1.67 (s, 6 H) 2.32 - 2.35 (m, 3 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.46 (s, 1 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.78 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.91 (s, 2 H) 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.18 - 6.26 (m, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 3 H) 6.97 (s, 1 H) 7.15 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H).

40

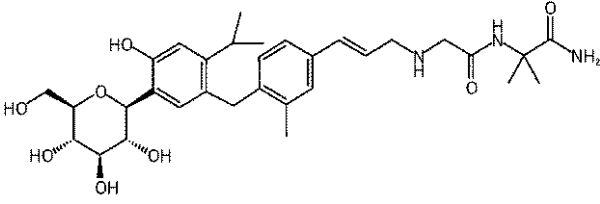
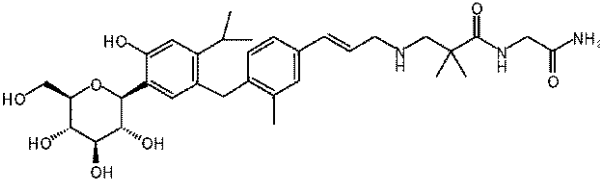
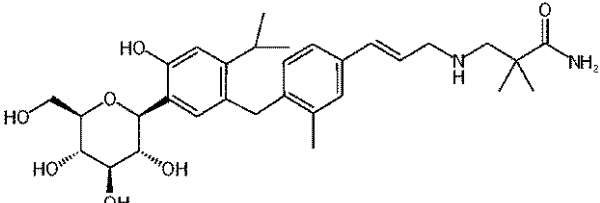
MS ESI/APCI Dual posi : 614[M+H] $^+$, 636[M+Na] $^+$

【 0 3 2 8】

以下の実施例 13-2 ~ 13-4 も、中間体 (2C-1) と対応するアミンを用いて、実施例 13-1 の工程に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 13-1 に示す。

【 0 3 2 9】

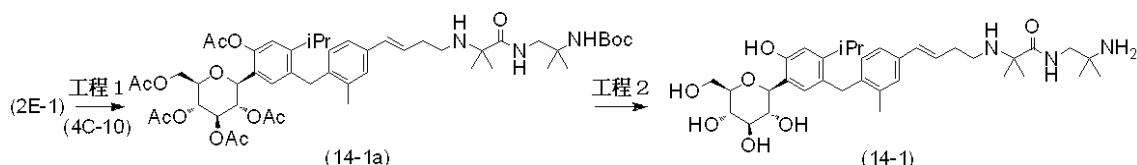
【表 1 3 - 1】

		
<p>実施例13-2</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.12 (m, 6 H) 1.49 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.85-2.95 (m, 1 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.67 (dd, $J=11.9, 3.7$ Hz, 1 H) 3.76 - 3.88 (m, 5 H) 3.91 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.13 - 6.22 (m, 1 H) 6.76 - 6.85 (m, 3 H) 6.96 (s, 1 H) 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H)</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 600[M+H]$^+$, 622[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 598[M-H]$^-$.</p>	<p>10</p>
<p>実施例13-3</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 3.13 (s, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 1 H) 3.51 - 3.58 (m, 1 H) 3.67 (dd, $J=11.7, 4.4$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 3 H) 3.86 - 3.95 (m, 4 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.17 - 6.27 (m, 1 H) 6.75 - 6.86 (m, 3 H) 6.96 (s, 1 H) 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI posi: 614[M+H]$^+$.</p>	<p>20</p>
<p>実施例13-4</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.14 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.89 - 2.94 (m, 1 H) 3.08 (s, 2 H) 3.38 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.63 - 3.69 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 5 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.18 - 6.27 (m, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 3 H) 6.96 (s, 1 H) 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 557[M+H]$^+$, 579[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 555[M-H]$^-$.</p>	<p>30</p>
<p>実施例13-4</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.07 - 1.14 (m, 6 H) 1.33 (s, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 2.89 - 2.94 (m, 1 H) 3.08 (s, 2 H) 3.38 (d, $J=5.5$ Hz, 2 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.63 - 3.69 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 5 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.18 - 6.27 (m, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 3 H) 6.96 (s, 1 H) 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 557[M+H]$^+$, 579[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 555[M-H]$^-$.</p>	<p>40</p>

実施例 1 4 - 1

【 0 3 3 0 】

【化90】



【0331】

工程1

中間体(2E-1)(0.206g, 0.270mmol)とアミン中間体(4C-10)(0.225g, 0.840mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を90で5.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて2回(1回目:クロロホルム:メタノール=90:1082:12、2回目:酢酸エチル:ヘキサン=50:50100:0)精製し、中間体(14-1a)(55mg, 22%)を得た。

10

【0332】

工程2

中間体(14-1a)(55mg, 0.059mmol)のクロロホルム(0.7mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸を加え、同温で一晩撹拌後、反応液を減圧濃縮した。この残渣をメタノール(1mL)に溶かし、ナトリウムメトキシド(4.88Mメタノール溶液, 72.5μL, 0.354mmol)を室温で加えて2時間撹拌した。反応液に酢酸(40.5μL, 0.708mmol)を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィーにて2回(1回目:クロロホルム:メタノール=95:575:25、2回目:酢酸エチル:エタノール:水=30:2:19:2:1)精製し、無色アモルファスの化合物(14-1)(26mg, 70%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.01 (s, 6 H) 1.08 - 1.12 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 2.60 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.16 - 6.26 (m, 1 H) 6.40 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H).

30

MS ESI/APCI Dual posi : 628[M+H] $^+$, 650[M+Na] $^+$.

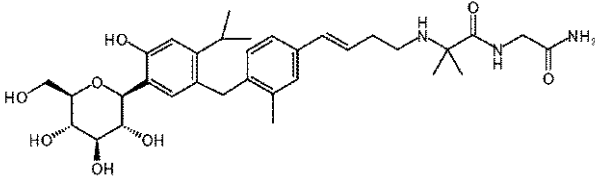
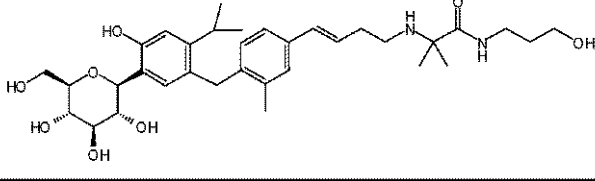
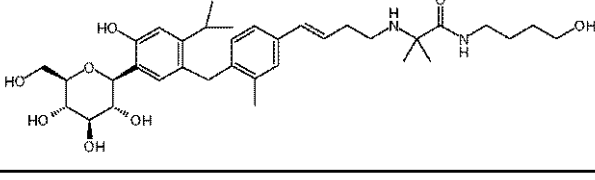
MS ESI/APCI Dual nega : 626[M-H] $^-$, 662[M+Cl] $^-$.

【0333】

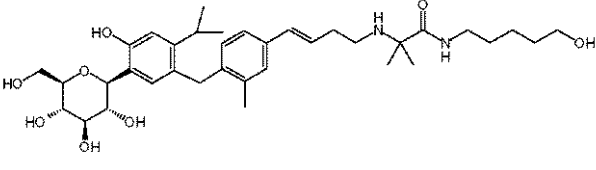
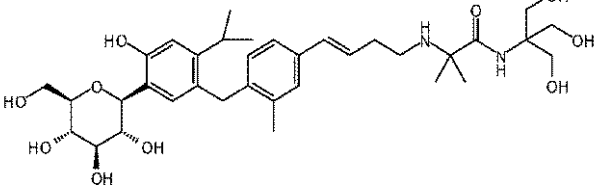
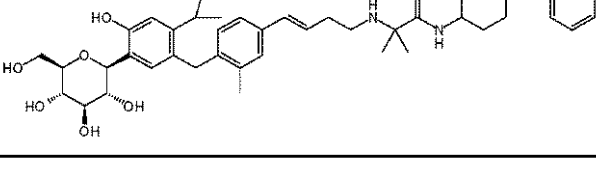
以下の実施例14-2~14-16も、中間体(2E-1)と対応するアミンを用いて、実施例14-1の工程に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMRデータ、MSデータを14-1から14-5に示す。

【0334】

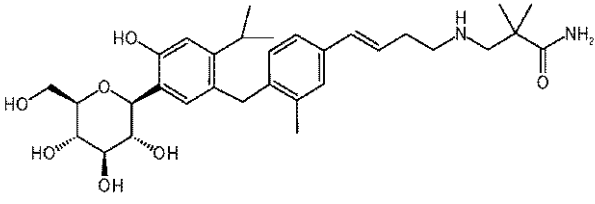
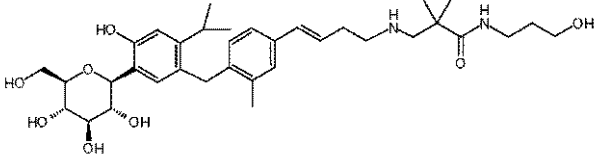
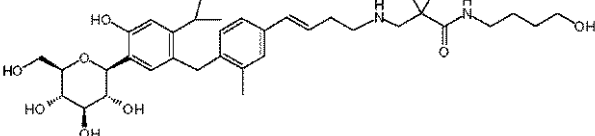
【表 14 - 1】

<p>実施例14-2</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.06 - 1.14 (m, 6 H) 1.30 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.33 - 2.39 (m, 2 H) 2.63 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.89 (m, 5 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.17 - 6.25 (m, 1 H) 6.40 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 614[M+H]$^+$, 636[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 612[M-H]$^-$, 648[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例14-3</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.28 (s, 6 H) 1.65 (quin, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.57 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.24 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 3 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.20 (dt, $J=16.0, 7.3$ Hz, 1 H) 6.41 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 615[M+H]$^+$, 637[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 613[M-H]$^-$, 649[M+Cl]$^-$.</p>	20
<p>実施例14-4</p>	 <p>^1H NMR (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.0$ Hz, 6 H) 1.27 (s, 6 H) 1.45 - 1.51 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 2.57 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.12 - 3.17 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.48 - 3.52 (m, 2 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 (dt, $J=15.6, 7.3$ Hz, 1 H) 6.41 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 629[M+H]$^+$, 651[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 627[M-H]$^-$, 663[M+Cl]$^-$.</p>	40

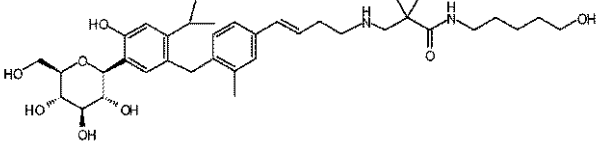
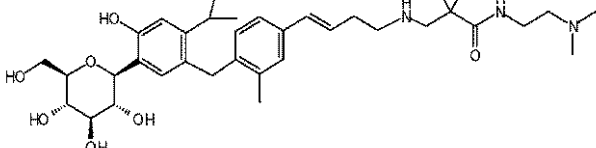
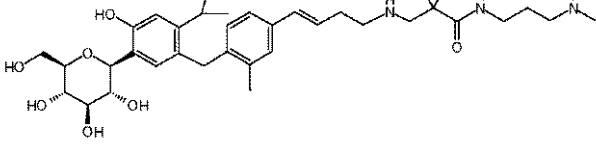
【表 1 4 - 2】

<p>実施例14-5</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.24 - 1.33 (m, 8 H) 1.40 - 1.45 (m, 2 H) 1.45 - 1.51 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.31 - 2.38 (m, 2 H) 2.57 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.12 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.21 (dt, $J=15.6, 7.3$ Hz, 1 H) 6.41 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 643[M+H]$^+$, 665[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 641[M-H]$^-$, 677[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例14-6</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.29 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 2.61 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 7 H) 3.81 - 3.92 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.20 (dt, $J=16.0, 6.9$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 661[M+H]$^+$.</p>	20
<p>実施例14-7</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.27 (s, 6 H) 1.43 - 1.52 (m, 2 H) 1.73 - 1.81 (m, 2 H) 2.08 - 2.16 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.27 - 2.40 (m, 3 H) 2.57 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.71 - 2.79 (m, 2 H) 2.91 (m, 1 H) 3.38 (s, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 2 H) 3.54 (t, $J=9.4$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.64 (m, 1 H) 3.67 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.20 (dt, $J=15.1, 6.9$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 731[M+H]$^+$, 753[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 729[M-H]$^-$, 764[M+Cl]$^-$.</p>	40

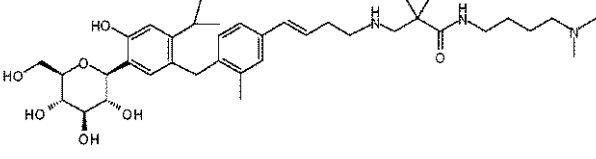
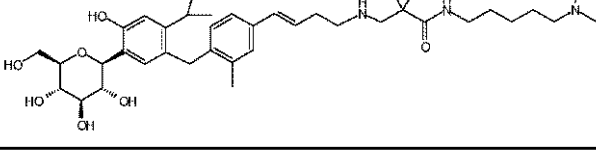
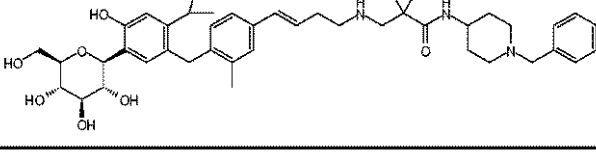
【表 1 4 - 3】

		10
<p>実施例14-8</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.07 - 1.16 (m, 6 H) 1.16 (s, 6 H) 2.24 - 2.32 (m, 3 H) 2.35 - 2.43 (m, 2 H) 2.67 (s, 2 H) 2.73 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.90 - 2.95 (m, 1 H) 3.37 - 3.41 (m, 2 H) 3.45 (t, J=8.7 Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 3 H) 4.46 (d, J=10.1 Hz, 1 H) 6.13 - 6.20 (m, 1 H) 6.39 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 571[M+H]⁺, 593[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 569[M-H]⁻, 605[M+Cl]⁻.</p>	
		20
<p>実施例14-9</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.14 (s, 6 H) 1.60 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.36 - 2.42 (m, 2 H) 2.66 (s, 2 H) 2.73 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.17 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 3 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.18 (dt, J=15.6, 7.3 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 629[M+H]⁺, 651[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 627[M-H]⁻, 663[M+Cl]⁻.</p>	30
		40
<p>実施例14-10</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.13 (s, 6 H) 1.41 - 1.45 (m, 2 H) 1.50 - 1.59 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.36 - 2.42 (m, 2 H) 2.66 (s, 2 H) 2.73 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.07 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.50 (m, 3 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.19 (dt, J=15.6, 6.9 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=15.6 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 643[M+H]⁺, 665[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 641[M-H]⁻, 677[M+Cl]⁻.</p>	

【表 14 - 4】

<p>実施例14-11</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.23 (s, 6 H) 1.25 - 1.58 (m, 8 H) 2.31 (s, 3 H) 2.49 - 2.56 (m, 2 H) 2.88 - 2.93 (m, 3 H) 3.13 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 3 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.17 (dt, $J=16.0, 6.9$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 657[M+H]$^+$, 679[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 655[M-H]$^-$, 691[M+Cl]$^-$.</p>	10
<p>実施例14-12</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.24 (s, 6 H) 2.29 - 2.33 (m, 9 H) 2.48 - 2.57 (m, 4 H) 2.88 - 2.97 (m, 3 H) 3.00 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 6.17 (dt, $J=15.9, 6.9$ Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 642[M+H]$^+$.</p>	20
<p>実施例14-13</p>	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H) 1.14 (s, 6 H) 1.53 - 1.60 (m, 2 H) 2.18 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 - 2.44 (m, 4 H) 2.66 (s, 2 H) 2.74 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.08 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.19 (dt, $J=16.0, 7.2$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 657[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 655[M-H]$^-$.</p>	30
		40

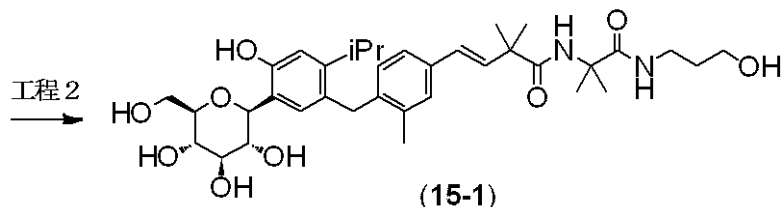
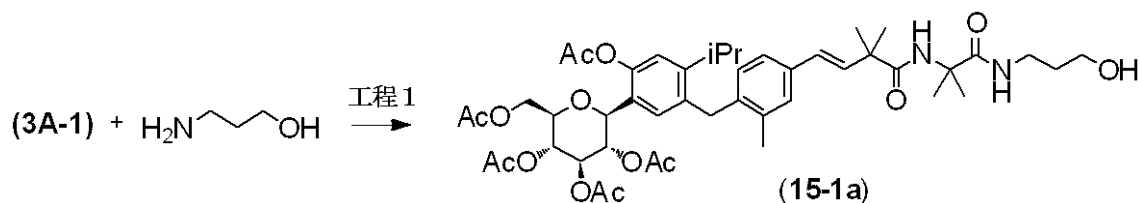
【表 1 4 - 5】

<p>実施例14-14</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 1.11 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.24 (s, 6 H) 1.44 - 1.51 (m, 2 H) 1.52 - 1.59 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.51 - 2.58 (m, 8 H) 2.72 - 2.78 (m, 2 H) 2.90 - 2.97 (m, 3 H) 3.00 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 3.16 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.18 (dt, J=15.8, 7.0 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=15.8 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.09 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 671[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 669[M-H]⁻.</p>	10
<p>実施例14-15</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 1.11 (d, J=6.4 Hz, 6 H) 1.23 (s, 6 H) 1.32 - 1.41 (m, 2 H) 1.45 - 1.51 (m, 2 H) 1.52 - 1.62 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.50 - 2.55 (m, 2 H) 2.61 (s, 6 H) 2.73 - 2.78 (m, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 3 H) 2.98 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 3.12 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 3.38 (d, J=6.0 Hz, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.67 (dd, J=11.7, 3.9 Hz, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.18 (dt, J=16.0, 6.9 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 685[M+H]⁺, 707[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 683[M-H]⁻.</p>	20
<p>実施例14-16</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.12 (s, 6 H) 1.43 - 1.51 (m, 2 H) 1.70 - 1.76 (m, 2 H) 2.03 - 2.12 (m, 2 H) 2.23 - 2.31 (m, 4 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 2.66 (s, 2 H) 2.67 - 2.76 (m, 4 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.37 (s, 2 H) 3.45 - 3.47 (m, 2 H) 3.52 - 3.56 (m, 1 H) 3.56 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (dd, J=11.9, 5.0 Hz, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.18 (dt, J=16.0, 6.9 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.22-7.33 (m, 5 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 744[M+H]⁺, 766[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 742[M-H]⁻, 778[M+Cl]⁻.</p>	40

実施例 1 5 - 1

【 0 3 3 9 】

【化 9 1】



10

【 0 3 4 0】

工程 1

中間体 (3A-1) (250 mg, 0.309 mmol) と 3-アミノプロパノール (53 mg, 0.711 mmol) を出発原料として、参考例 12 の工程 1 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスとして中間体 (15-1a) (182 mg, 68%) を得た。

20

【 0 3 4 1】

工程 2

中間体 (15-1a) (182 mg, 0.210 mmol) を出発原料として、実施例 1-3 の工程 2 に記載されている方法に準拠して、無色アモルファスの化合物 (15-1) (80 mg, 58%) を得た。

¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) ppm 1.10 (d, J=6.9 Hz, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 1.46 (s, 6 H) 1.63-1.70 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.90-2.94 (m, 1 H) 3.26 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 3 H) 3.68 (dd, J=12.2, 5.3 Hz, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).

30

MS ESI/APCI Dual posi : 657[M+H]⁺, 679[M+Na]⁺.

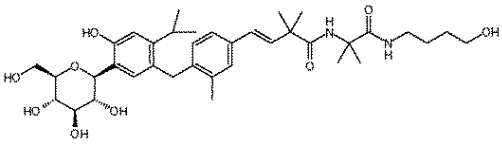
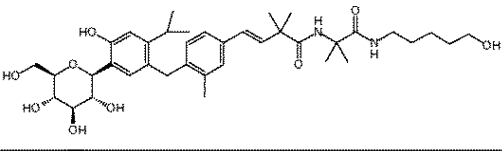
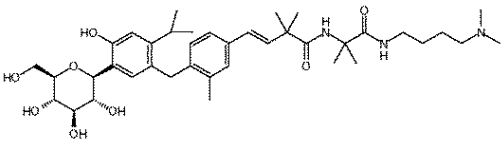
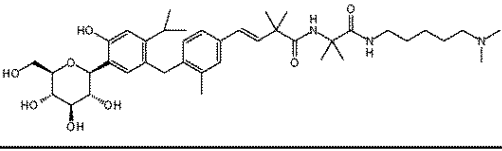
MS ESI/APCI Dual nega : 655[M-H]⁻, 691[M+Cl]⁻.

【 0 3 4 2】

以下の実施例 15-2 ~ 15-5 も、中間体 (3A-1) と対応するアミンを用いて、実施例 15-1 の工程に記載されている方法に準拠して合成した。それらの化合物の構造、NMR データ、MS データを表 15-1 に示す。

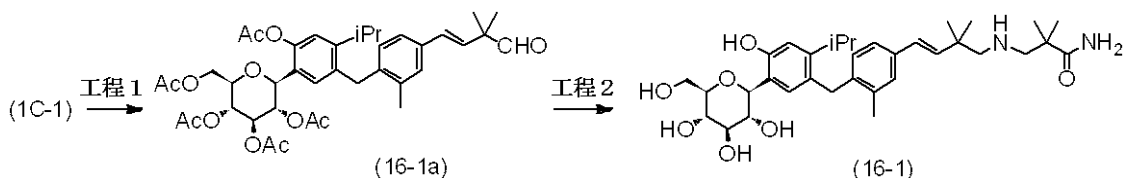
【 0 3 4 3】

【表 15 - 1】

実施例15-2	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.36 (s, 6 H) 1.46 (s, 6 H) 1.49 - 1.54 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.18 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 3 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 671[M+H]$^+$, 693[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 669[M-H]$^-$, 705[M+Cl]$^-$.</p>	10
実施例15-3	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.30 - 1.39 (m, 8 H) 1.42 - 1.55 (m, 10 H) 2.32 (s, 3 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.15 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 3 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 685[M+H]$^+$, 707[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 683[M-H]$^-$, 720[M+Cl]$^-$.</p>	20
実施例15-4	 <p>$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H) 1.35 (s, 6 H) 1.44 - 1.49 (m, 10 H) 2.21 (s, 6 H) 2.29 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.17 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.65 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 699[M+H]$^+$, 721[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 697[M-H]$^-$, 732[M+Cl]$^-$.</p>	30
実施例15-5	 <p>$^1\text{H NMR}$ (300MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H) 1.24 - 1.39 (m, 8 H) 1.40 - 1.55 (m, 10 H) 2.21 (s, 6 H) 2.25 - 2.34 (m, 5 H) 2.82 - 2.98 (m, 1 H) 3.16 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.53 (m, 3 H) 3.59 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.47 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.50 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 713[M+H]$^+$, 735[M+Na]$^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 711[M-H]$^-$, 747[M+Cl]$^-$.</p>	40

【 0 3 4 4 】

【 化 9 2 】



【 0 3 4 5 】

工程 1

【 0 3 4 6 】

中間体 (1C-1) (1.00 g, 1.38 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.8 mL) に -40 °C で 0.91 M ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (1.7 mL, 1.52 mmol) を滴下した。反応温度を 0 °C に昇温後、同温で 1 時間攪拌し、反応液にメタノールを加えた。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 65 : 35) にて精製し、中間体 (16-1a) (0.228 g, 23%) を得た。

【 0 3 4 7 】

工程 2

中間体 (16-1a) (0.237 g, 0.334 mmol)、3-アミノ-2,2-ジメチルプロパンアミド (58.2 mg, 0.501 mmol, WO200401849) のクロロホルム (1.6 mL) 溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1.00 mmol) を室温で加え、同温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮した。この残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (4.88 M メタノール溶液, 0.41 mL, 2.0 mmol) を室温で加えて 30 分間攪拌した。反応液に酢酸 (229 μL , 4.01 mmol) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : エタノール : 水 = 30 : 2 : 1) にて精製し、淡黄色アモルファスの化合物 (16-1) (86 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) ppm 1.10 (s, 6 H) 1.23 (s, 6 H) 1.24 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.89 (s, 2 H) 2.89 - 2.95 (m, 1 H) 2.95 (s, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 6.19 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.45 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H).

MS ESI pos: 599[M+H]⁺.

【 0 3 4 8 】

試験例 1

(1) ヒト SGLT1 を安定に発現する CHO-K1 細胞の作製

ヒト SGLT1 蛋白質を発現するプラスミドベクターを、リポフェクトアミン 2000 (インビトロジェン社) を用いて CHO-K1 細胞にトランスフェクションした。SGLT1 発現細胞は、500 $\mu\text{g/mL}$ の濃度のジェネティシンの存在下で培養し耐性株を選択し、下記に示す系により糖取り込み能を指標に取得した。

【 0 3 4 9 】

(2) 安定発現細胞におけるナトリウム依存的糖取り込み阻害試験

安定発現細胞をナトリウム依存的グルコース取り込み活性阻害試験に用いた。

前処理用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM KCl 、1 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、10 mM HEPES / 5 mM Tris、pH 7.4) を安定発現細胞に加え、20 分間インキュベーションした。前処理用緩衝液を除去し、試験化合物を含む取り込み用緩衝液 (^{14}C メチル - D - グルコピラノシドを含むメチル -

10

20

30

40

50

D - グルコピラノシド (1 m M)、1 4 5 m M NaCl、2 m M KCl、1 m M CaCl₂、1 m M MgCl₂、1 0 m M HEPES / 5 m M Tris、pH 7 . 4) を加え、3 7 °C にて 3 0 分 (SGLT 1) または 6 0 分 (SGLT 2) 取り込み反応を行った。反応後細胞を洗浄用緩衝液 (1 0 m M メチル - D - グルコピラノシド、1 4 0 m M 塩化コリン 2 m M KCl、1 m M CaCl₂、1 m M MgCl₂、1 0 m M HEPES / 5 m M Tris、pH 7 . 4) で 2 回洗浄し、0 . 2 5 M NaOH 溶液に溶かした。液体シンチレーター (パーキンエルマー社) を加えよく混和した後、線測定装置を用いて放射活性を測定した。対照群として試験化合物を含まない取り込み用緩衝液を調製した。また基礎取り込み用として NaCl に代えて塩化コリンを含む取り込み用緩衝液を調製した。

IC₅₀ 値を求めるにあたり、適当な 6 濃度の試験化合物を用い、対照群の糖取り込み量 (1 0 0 %) に対し、糖取り込み量が 5 0 % 阻害される試験化合物濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。試験結果を表 1 7 - 1 から表 1 7 - 3 に示す。

【 0 3 5 0 】

【表 17 - 1】

実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)	実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)	実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)
1-1	34	1-32	49	2-5	44
1-2	38	1-33	32	2-6	49
1-3	59	1-34	54	2-7	99
1-4	80	1-35	23	2-8	47
1-5	70	1-36	53	2-9	43
1-6	55	1-37	105	2-10	41
1-7	46	1-38	65	2-11	97
1-8	53	1-39	76	2-12	38
1-9	107	1-40	59	3-1	108
1-10	156	1-41	125	3-2	36
1-11	91	1-42	146	3-3	72
1-12	75	1-43	46	3-4	135
1-13	55	1-44	43	3-5	107
1-14	57	1-45	93	3-6	124
1-15	41	1-46	23	3-7	203
1-16	67	1-47	32	3-8	54
1-17	83	1-48	49	3-9	52
1-18	41	1-49	33	3-10	123
1-19	53	1-50	40	3-11	55
1-20	26	1-51	71	3-12	128
1-21	31	1-52	83	4-1	21
1-22	20	1-53	54	4-2	35
1-23	91	1-54	104	4-3	33
1-24	66	1-55	99	4-4	22
1-25	86	1-56	138	4-5	24
1-27	59	1-57	180	4-6	18
1-28	34	2-1	96	4-7	14
1-29	41	2-2	100	4-8	17
1-30	48	2-3	37	4-9	15
1-31	30	2-4	49	4-10	16

10

20

30

40

【 0 3 5 1 】

【表 17 - 2】

実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)	実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)	実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)
4-11	20	8-14	64	9-13	70
4-12	15	8-15	26	9-14	76
4-13	13	8-16	51	9-15	90
4-14	12	8-17	85	10-1	58
4-15	26	8-18	73	10-2	88
4-16	17	8-19	103	10-3	57
5-1	17	8-20	63	10-4	34
5-2	13	8-21	167	10-5	43
5-3	7	8-22	142	11-1	174
5-4	28	8-23	173	11-2	145
6-1	19	8-24	113	11-3	42
6-2	25	8-25	45	12-1	53
6-3	11	8-26	206	12-2	65
6-4	31	8-27	257	12-3	28
7-1	234	8-28	189	12-4	39
7-2	100	8-29	203	12-5	31
7-3	57	8-30	165	12-6	110
8-1	26	8-31	127	12-7	35
8-2	65	9-1	38	12-8	43
8-3	62	9-2	31	12-9	23
8-4	69	9-3	38	12-10	38
8-5	74	9-4	28	12-11	23
8-6	54	9-5	29	12-12	34
8-7	65	9-6	28	12-13	34
8-8	60	9-7	33	12-14	65
8-9	75	9-8	24	12-15	58
8-10	62	9-9	29	12-16	44
8-11	75	9-10	32	12-17	39
8-12	32	9-11	30	12-18	113
8-13	35	9-12	26	12-19	82

10

20

30

【 0 3 5 2 】

40

【表 17 - 3】

実施例	IC ₅₀ for hSGLT1 (nM)
12-20	51
13-1	136
13-2	246
13-3	122
13-4	76
14-1	63
14-2	123
14-3	195
14-4	200
14-5	183
14-6	138
14-7	245
14-8	40
14-9	114
14-10	139
14-11	230
14-12	129
14-13	215
14-14	351
14-15	342
14-16	213
15-1	109
15-2	102
15-3	144
15-4	47
15-5	123
16-1	345

10

20

30

【0353】

なお、本発明化合物のヒトSGLT2に対する阻害活性は、下記の試験例2の方法に従って確認することができる。

【0354】

試験例2

(1) ヒトSGLT2を安定に発現するCHO-K1細胞の作製および安定発現細胞におけるナトリウム依存的糖取り込み阻害試験

40

ヒトSGLT2蛋白質を発現するプラスミドベクターを、リポフェクトアミンLTX(インビトロジェン社)を用いてCHO-K1細胞にトランスフェクションする。SGLT2発現細胞は、1000 μg/mLの濃度のジェネティシンの存在下で培養し耐性株を選択し、上記試験例1の(2)に示す系により糖取り込み能を指標に取得することができる。

【0355】

また、先行技術化合物(WO2007/136116号に記載された化合物)に対する本発明の化合物の優位性を、薬物の体内残留性から示す。上記文献に記載のC-フェニルグルシトール誘導体は、薬物が腎臓に残留する傾向が見られるが、腎臓中の薬物濃度は

50

、下記の試験例 3 の方法に従って確認することができる。

【 0 3 5 6 】

試験例 3

(1) 本発明の化合物の 3 日間反復経口投与後の腎臓中濃度

7 週齢の S D / I G S ラット (日本チャールスリバー株式会社, 雄性, 非絶食) に、0 . 5 % C M C 水溶液にて調製した本発明の化合物 (3 m g / k g) を 1 日 1 回 3 日間連続経口投与する。最終日の薬物投与後 4 8 時間にイソフルラン麻酔下、後大静脈より全採血し、安楽死確認後に腎臓を摘出する。生理食塩液で組織表面を洗浄後、重量を測定し 4 倍量の精製水を加え氷冷下ホモジナイズする。ホモジネートに内標準物質を含むアセトニトリル / メタノール溶液を加えて除タンパクした後、上清を L C - M S / M S (アプライドバイオシステムズ A P I 3 0 0 0) に供する。ポジティブイオンモードのエレクトロスプレーイオン化法にて生成した薬物由来のイオンを選択反応モニタリングにて検出し、得られた抽出イオンクロマトグラムのパーク面積から内標準法にてホモジネート中薬物濃度を算出することができる。

10

【 産業上の利用可能性 】

【 0 3 5 7 】

本発明により、S G L T 1 阻害活性が強い食後高血糖改善薬を提供することができ、S G L T 1 活性を阻害することによって、食後高血糖に由来する疾患に対する有効な治療・予防に貢献することを通じて、人類の健康の増進に寄与し、健全な医薬品産業の発達を図ることができる。

20

フロントページの続き

(72)発明者 岩田 由紀
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 川部 憲一
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 黒田 翔一
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 濱田 まこと
東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C057 BB02 DD01 EE04

4C086 AA01 AA02 AA03 EA08 GA07 GA08 GA12 GA16 MA52 NA14
ZC35

【要約の続き】

【選択図】なし