

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2012年2月2日(02.02.2012)

(10) 国際公開番号

WO 2012/014963 A1

PCT

(51) 国際特許分類:

C07D 21/72 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	C07D 237/34 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2011/067222

(22) 国際出願日:

2011年7月28日(28.07.2011)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2010-170338 2010年7月29日(29.07.2010) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 松嶋 雄司 (MATSUMISHIMA, Yuji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 亀田 稔(KAMEDA, Minoru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 本多 集悟(HONDA, Shugo) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 菅野 幸人(SUGANO, Yukihito) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 畠田 裕之(USUDA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 寺坂

忠嗣(TERASAKA, Tadashi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 寺澤 武志(TERASAWA, Takeshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 西垣 扶佐子(NISHIGAKI, Fusako) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: CONDENSED RING PYRIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮環ピリジン化合物

(57) Abstract: [Problem] To provide a compound which can act relying on an agonistic activity on cannabinoid receptor type 2 and is therefore useful as a novel and excellent prophylactic and/or therapeutic agent for diseases associated with cannabinoid receptor type 2. [Solution] Examination was made on compounds having an agonistic activity on cannabinoid receptor type 2, and it is confirmed that a condensed ring pyridine compound of the invention has an excellent agonistic activity on cannabinoid receptor type 2. This condensed ring pyridine compound has an agonistic activity on cannabinoid receptor type 2, and can be used as a prophylactic and/or therapeutic agent for diseases associated with cannabinoid receptor type 2, such as inflammatory diseases and pain.

(57) 要約: 【課題】カンナビノイド2型受容体に対するアゴニスト作用に基づく、カンナビノイド2型受容体に関する疾患の新規かつ優れた予防及び／又は治療剤として有用な化合物を提供する。【解決手段】本発明者らは、カンナビノイド2型受容体に対するアゴニスト作用を有する化合物について検討し、本発明の縮環ピリジン化合物が優れたカンナビノイド2型受容体に対するアゴニスト作用を有する事を確認し、本発明を完成した。本発明の縮環ピリジン化合物は、カンナビノイド2型受容体に対するアゴニスト作用を有し、例えば炎症性疾患、疼痛等のカンナビノイド2型受容体に関する疾患の予防及び／又は治療剤として使用しうる。

明 細 書

発明の名称：縮環ピリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、特にカンナビノイド2型受容体に関する疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な縮環ピリジン化合物に関する。

背景技術

[0002] カンナビノイドは大麻に含まれるマリファナ成分の総称で、これまでに約60種類以上が知られており、主なものにテトラヒドロカンナビノール、カンナビノール、カンナビジオールなどがある。マリファナは数千年前から医薬などに利用されており、精神神経反応を示し、感覚の混乱、多幸感、鎮痛作用、幻覚などを生じる。カンナビノイドは薬理作用がきわめて多様であり、中枢神経系作用のほかに免疫抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用などが見出されている。

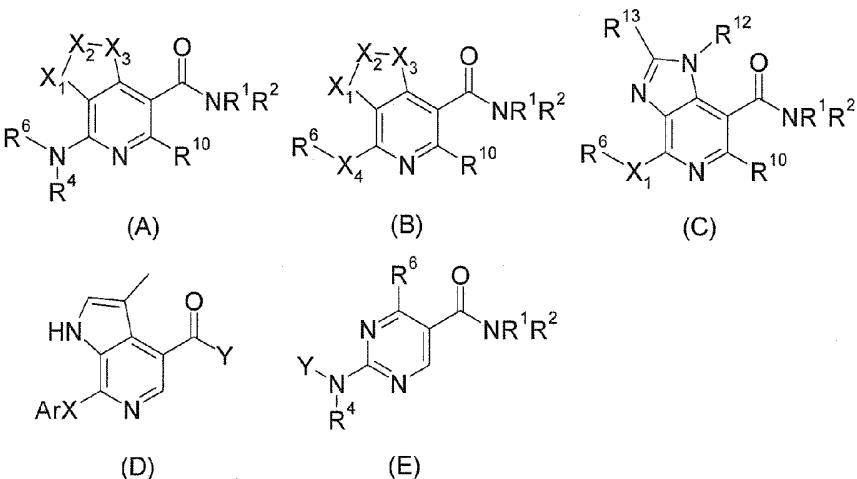
[0003] カンナビノイド受容体は7回膜貫通、Gタンパク質共役型受容体であり、これまでにカンナビノイド1型受容体(CB1)と2型受容体(CB2)の2種類が同定・スクリーニングされている(Nature, 1990, 346, 561-564; Nature, 1993, 365, 61-65)。ヒトCB1は472個のアミノ酸からなっており、脳中の淡蒼球、線条体、黒質、海馬、小脳の分子層、大脳皮質などで多く発現している。脳以外では精巣、輸精管、子宮、小腸、血管などに発現している。CB2は360個のアミノ酸からなっており、CB1とは44%の相同性を有し、脾臓、扁桃腺、リンパ節に多く発現しており、さらにマクロファージ、単球、Bリンパ球、NK細胞、好酸球などの白血球系細胞に多く発現している。最近になって、CB2は脳内でも発現していることが報告されている(Science, 2005, 310, 329-332)。

[0004] CB2アゴニストは中枢性の鎮痛作用(European Journal of Neuroscience, 2006, 23, 1530-1538)及び末梢性の鎮痛作用(Proceedings of the National

l Academy of Sciences, 2005, 102, 3093-3098)を示すことが報告されている。またCB2が血球系細胞及び免疫系細胞に多く発現していることから、CB2アゴニストは免疫抑制作用、抗炎症作用を示すことが報告されている(British Journal of Pharmacology, 2003, 139, 775-786)。CB2アゴニストは皮膚疾患における抗搔痒作用が報告されており(Science, 2007, 316, 1494-1497)、アトピー性皮膚炎などへの応用が期待されている。また、CB2アゴニストの抗炎症作用、免疫抑制作用からアテローム性動脈硬化症(Nature, 2005, 434, 782-786)、逆流性食道炎(European Journal of Pharmacology, 2007, 573, 206-213)、肝障害(British Journal of Pharmacology, 2008, 153, 286-289)、慢性肝疾患(Expert Opinion of Therapeutic Targets, 2007, 11, 403-409)への有効性が期待できる。さらにCB2は骨芽細胞や破骨細胞にも発現しており、CB2アゴニストは骨芽細胞の増加作用、破骨細胞の活性抑制作用により骨破壊抑制作用を有することも報告されている(Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103, 696-701)。

[0005] CB2アゴニスト作用を有する化合物として例えば、下記式(A)(特許文献1)、式(B)(特許文献2)、式(C)(特許文献3及び4)、式(D)(非特許文献1)及び式(E)(特許文献5)の化合物がそれぞれ報告されている。しかし、本発明に係る後記の式(I)の化合物又はその塩についての開示や示唆は、上記のいずれの文献にもない。

[化1]



(前記式(A)及び式(B)中、特に X_1 はNR¹²であり、 X_2 及び X_3 は一緒になって-CR¹³=CR¹¹-基を、又は、 X_3 はNR¹²であり、 X_1 及び X_2 は一緒になって-CR¹³=CR¹¹-基を示す。詳細は当該公報参照。式(C)は当該公報参照。式(D)は当該文献参照。式(E)中、R⁶はメチル、クロロ、CH_xF_nを示す。詳細は当該公報参照)

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第WO 2005/121140号パンフレット
特許文献2：国際公開第WO 2007/017264号パンフレット
特許文献3：国際公開第WO 2007/017237号パンフレット
特許文献4：国際公開第WO 2008/116816号パンフレット
特許文献5：国際公開第WO 2004/018433号パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Journal of Medicinal Chemistry、2009年、第52巻、第19号、5785～5788ページ

発明の概要

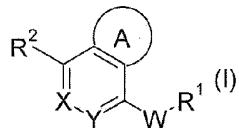
発明が解決しようとする課題

- [0008] 医薬組成物、例えばCB₂アゴニスト作用を有する医薬組成物、特にCB₂に関する疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物並びに該医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らはCB₂アゴニストについて鋭意検討した結果、以下に示す縮環ピリジン化合物が優れたCB₂アゴニスト作用を有し、CB₂に関する疾患の予防剤及び／又は治療剤となりうることを知見して本発明を完成した。
- [0010] 即ち、本発明は式(I)の化合物又はその塩、並びに、該化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化2]



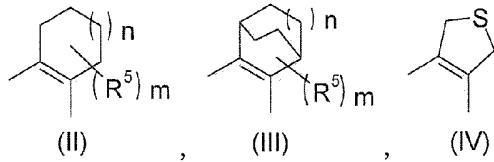
(式中、

XとYは、CH、C-低級アルキル又はN、但し、XとYのいずれか一方はNであり、Wは、-NH-、-N(低級アルキル)-、-O-、-S-、-S(0)-又は-S(0)₂-であり、R¹は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環又は置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、

R²は、-Z-NR³R⁴又は-Z-置換されていてもよい環状アミノであり、

A部は、式(II)、式(III)又は式(IV)で示される基であり、

[化3]



R³は、H又は低級アルキルであり、

R⁴は、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル及び-O-ハロゲン低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換された低級アルキルであり、

R⁵は、同一又は互いに異なって低級アルキル又はハロゲンであり、

Zは、同一又は互いに異なって-C(0)-、-CH₂-又は-S(0)₂-であり、

mは、同一又は互いに異なって0から10の整数であり、及び

nは、同一又は互いに異なって0から2の整数である。)

[0011] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0012] また、本発明は、式(I)の化合物又はその塩を含有するCB2に関与する

疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物に関する。なお当該医薬組成物は、式(Ⅰ)の化合物又はその塩を含有するCB₂に関する疾患の予防剤及び／又は治療剤を包含する。

また、本発明は、CB₂に関する疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物の製造のための式(Ⅰ)の化合物又はその塩の使用、及び、CB₂に関する疾患の予防及び／又は治療のための式(Ⅰ)の化合物又はその塩の使用、CB₂に関する疾患の予防及び／又は治療のための式(Ⅰ)の化合物又はその塩、並びに、式(Ⅰ)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなるCB₂に関する疾患の予防及び／又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他ほ乳動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

- [0013] 式(Ⅰ)の化合物又はその塩はCB₂アゴニスト作用を有し、CB₂に関する疾患の予防及び／又は治療剤として使用できる。
- [0014] CB₂に関する疾患としては炎症性疾患(例えばリウマチ性関節炎、変形性関節炎)、疼痛(例えば急性疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、リウマチ性関節症痛、変形性関節症痛)、癌及び腫瘍(例えば免疫系の癌、肺癌、大腸癌、白血病)、呼吸器疾患(例えば呼吸促迫症候群、肺結核、喘息、慢性閉塞性肺疾患)、肝臓疾患、脳疾患、眼の疾患(例えば高眼圧症、白内障、緑内障、網膜疾患)、皮膚疾患(例えば搔痒皮膚炎、皮膚表面の真菌症)、循環器疾患(例えば狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧症、冠動脈ステント後の再狭窄、血栓症)、アレルギー性疾患(例えばアナフィラキシー、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、薬剤アレルギー)、消化器疾患(例えば便秘、下痢、嘔吐、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎)、免疫性疾患(例えば免疫不全、乾癬、関節リウマチ、骨粗鬆症、敗血症、全身性エリテマトーデス)、神経性疾患(例えば神経変性疾患、恶心、神経障害、認知症、パーキンソン病、統合失調症、強迫性障害、心的外傷性ストレス障害、記憶障害、食欲不振、拒食症、概日リズム障害、睡眠時無呼吸、薬物依存症、運動障

害、痙攣、感覚異常)、骨形成、骨再構築、肥満などが挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

- [0015] 以下、本発明を詳細に説明する。
- [0016] 「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6(以後、C₁₋₆と略す)のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等である。別の態様としては、C₁₋₄アルキルであり、さらに別の態様としては、メチル、エチル、n-プロピルである。
- [0017] 「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC₁₋₆のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、ブチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,1ジメチルエチレン、2,2ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン、1-メチルブチレン等である。別の態様としてはC₁₋₄アルキレンであり、さらに別の態様としてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、1,2-ジメチルエチレンである。
- [0018] 「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、Iを意味する。別の態様としてはF、Clであり、さらに別の態様としてはFであり、またさらに別の態様としてはClである。
- [0019] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキルである。別の態様としては1～5個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、さらに別の態様としてはトリフルオロメチルである。
- [0020] 「シクロアルキル」とは、C₃₋₁₀の飽和炭化水素環基であり、当該シクロアルキルは、架橋を有していてもよく、環の一部の結合が不飽和であってもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチル、インダニル等である。別の態様としてはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル

、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルであり、さらに別の態様としてはC₃₋₈シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはC₅₋₈シクロアルキルであり、さらに別の態様としてはシクロヘキシルであり、またさらに別の態様としてはアダマンチルである。

[0021] 「アリール」とは、C₆₋₁₄の単環から三環式芳香族炭化水素環基である。例えば、フェニル、ナフチル等であり、別の態様としてはC₆₋₁₀の単環から2環式芳香族炭化水素環基であり、さらに別の態様としてはC₆₋₈の単環式芳香族炭化水素環基であり、さらに別の態様としてはフェニルであり、またさらに別の態様としてはナフチルである。

[0022] 「芳香族ヘテロ環」とは、O、N及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を環構成原子として含む、環員数5から6の芳香族ヘテロ環であり、当該芳香族ヘテロ環はベンゼン環、若しくはチオフェン環と縮合していてもよい。例えばピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、フリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、ジベンゾ[b,d]フラニル、ジベンゾ[b,d]チエニル、チエノピリジル、チエノピリミジニル、チエノピラジル等である。別の態様としては環員数5から6の単環式芳香族ヘテロ環であり、さらに別の態様としては環員数6の単環式芳香族ヘテロ環であり、さらに別の態様としては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリルであり、またさらに別の態様としてはピリジルである。

[0023] 「非芳香族ヘテロ環」とは、O、N及び、Sから選択される1つ以上のヘテロ

原子を環構成原子として含む、環員数4から7の非芳香族ヘテロ環である。また、環構成原子である硫黄原子は酸化されていてもよい。例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、テトラヒドロチオピラニル基等が挙げられる。別の態様としては環員数5から6の单環式非芳香族ヘテロ環であり、さらに別の態様としては環員数6の单環式非芳香族ヘテロ環であり、さらに別の態様としてはピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルであり、またさらに別の態様としてはピペリジニル、モルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロピラニルである。

[0024] 「環状アミノ」とは、上記「非芳香族ヘテロ環」のうち、窒素原子を有する基であって、当該窒素原子上に結合手を有する非芳香族ヘテロ環であり、例えばアゼチジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、1,4-ジアゼパン-1イル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1-オキシドチオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、1,3-チアジアン-3-イル、1-オキシド-1,3-チアジアン-3-イル、1,1-ジオキシド-1,3-チアジアン-3-イル、1,4-オキサアゼパン-4イル等が挙げられる。別の態様としてはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、1,4-オキサアゼパン-4イルであり、さらに別の態様としてはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、1,4-オキサアゼパン-4イルであり、さらに別の態様としては環員数6の单環式環状アミノであり、ま

たさらに別の態様としてはピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルである。

[0025] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換若しくは置換基を1から5個有していることを意味する。ある態様としては、無置換若しくは置換基を1から3個有している。別の態様としては、無置換若しくは置換基を1個有している。さらに別の態様としては無置換である。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なっていてもよい。

[0026] 式(Ⅰ)におけるR¹に記載の「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」、及び、R²に記載の「-Z-置換されていてもよい環状アミノ」における「置換されていてもよい環状アミノ」において許容される置換基としては、一般に用いられる置換基を用いることができる。例えば、以下のD群の置換基が挙げられる。

D群

(1)ハロゲン、

(2)-OH、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル及び-SH、

(3)シアノ及びニトロ、

(4)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、それぞれ置換されていてもよい、シクロアルキル、-O-シクロアルキル及び-C(0)-シクロアルキル、

(5)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、それぞれ置換されていてもよい、アリール、-O-アリール及び-C(0)-アリール、

(6)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、

それぞれ置換されていてもよい、芳香族ヘテロ環、-0-芳香族ヘテロ環及び-C(0)-芳香族ヘテロ環、

(7)低級アルキル、ハロゲン、-0H、-0-低級アルキル、-0-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、
それぞれ置換されていてもよい、非芳香族ヘテロ環、-0-非芳香族ヘテロ環及び-C(0)-非芳香族ヘテロ環、

(8)ハロゲン、-0H、-0-低級アルキル及び-0-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されていてもよい、-C(0)-低級アルキル、-C(0)0-低級アルキル、-NH-C(0)-低級アルキル、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)₂、-C(0)-NH-低級アルキル及び-C(0)-N(低級アルキル)₂、

(9)-NH₂及び-C(0)-NH₂、

(10)ハロゲン、-0H、-0-低級アルキル及び-0-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されていてもよい、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル及び-S(0)₂-低級アルキル、及び、

(11)上記(1)～(10)記載の置換基から選択される1以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、低級アルキル及び-0-低級アルキル。

[0027] ある態様としてはD群は、

(1)ハロゲン、

(2)-0H、-0-低級アルキル及び-0-ハロゲノ低級アルキル、

(3)シアノ及びニトロ、

(4)低級アルキル、ハロゲン、-0H、-0-低級アルキル、-0-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、
それぞれ置換されていてもよい、シクロアルキル及び-0-シクロアルキル、

(5)低級アルキル、ハロゲン、-0H、-0-低級アルキル、-0-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、
それぞれ置換されていてもよい、アリール、-0-アリール及び-C(0)-アリール

、

(6) ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されてもよい、-C(0)-低級アルキル及び-C(0)O-低級アルキル、

(7) ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されてもよい、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル及び-S(0)₂-低級アルキル、及び、

(8) 上記(1)～(7)記載の置換基から選択される1以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、低級アルキル及び-O-低級アルキルである。

[0028] 別の態様としてはD群は、

(1) ハロゲン、

(2) -OH、

(3) シアノ、

(4) ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されてもよい、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル及び-S(0)₂-低級アルキル、及び、

(5) 上記(1)～(4)記載の置換基から選択される1以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、低級アルキル及び-O-低級アルキルである。

[0029] 式(1)におけるR¹に記載の「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」及び「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」における置換基の別の態様として、例えばi)ハロゲン、OH及び-O-低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル、ii)ハロゲン、iii)ニトロ及びiv)-OHが挙げられ、さらに別の態様としては、低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基が挙げられ、またさらに別の態様としては、メチル、F、Cl及び-OHから選択される1以上の基が挙げられる。

[0030] 式(Ⅰ)における「置換されていてもよいアリール」において許容される置換基の別の態様としては、

- (1) ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル及び、アリールからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、低級アルキル若しくは-O-低級アルキル、
 - (2) ハロゲン、
 - (3) -OH、
 - (4) シアノ、
 - (5) 低級アルキルでそれぞれ置換されていてもよい、シクロアルキル若しくは-O-シクロアルキル、
 - (6) 低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-(ハロゲンで置換された低級アルキル)及び、ハロゲンで置換された低級アルキルからなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、アリール、-O-アリール若しくは-C(0)-アリール、
 - (7) 低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、芳香族ヘテロ環若しくは-O-芳香族ヘテロ環、
 - (8) 低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、非芳香族ヘテロ環若しくは-O-非芳香族ヘテロ環、
 - (9) ハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基で低級アルキル部分がそれぞれ置換されていてもよい、-C(0)-低級アルキル、-C(0)O-低級アルキル、-NH-C(0)-低級アルキル若しくは-低級アルケニレン-C(0)O-低級アルキル、
 - (10) -NH₂、-NH-低級アルキル若しくは-N(低級アルキル)₂、
 - (11) -S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル若しくは-S(0)₂-低級アルキル、
- を挙げる事が出来る。

[0031] 式(Ⅰ)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

[0032] (1) XとYのいずれか一方はCHである化合物又はその塩。別の態様としてはXがCHであり、YがNである化合物又はその塩。さらに別の態様としてはXがNであり、YがCHである化合物又はその塩。

(2) A部が式(11)又は式(111)で示される基である化合物又はその塩。別の態様としてはA部が式(11)で示される基である化合物又はその塩。さらに別の態様としてはA部が式(111)で示される基である化合物又はその塩。

(3) 式(11)においてnが0又は1である化合物又はその塩。別の態様としては式(11)においてnが1である化合物又はその塩。

(4) 式(111)においてnが0又は1である化合物又はその塩。別の態様としては式(111)においてnが0である化合物又はその塩。さらに別の態様としては式(111)におけるnが1である化合物又はその塩。

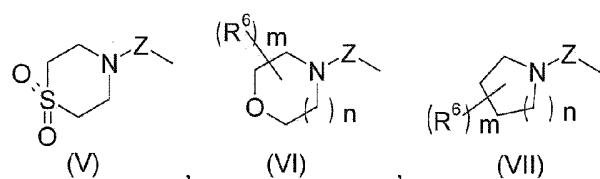
(5) Wが-NH-、-O-、-S-又は-S(0)₂-である化合物又はその塩。別の態様としてはWが-NH-、-O-又は-S-である化合物又はその塩。さらに別の態様としてはWが-NH-、-O-又は-S(0)₂-である化合物又はその塩。さらに別の態様としてはWが-NH-又は-S-である化合物又はその塩。さらに別の態様としてはWが-NH-又は-S(0)₂-である化合物又はその塩。さらに別の態様としてはWが-O-である化合物又はその塩。またさらに別の態様としてはWが-S(0)₂-である化合物又はその塩。

(6) R¹がD群から選択される1以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロアルキル、アリール、芳香族ヘテロ環及び非芳香族ヘテロ環である化合物又はその塩。別の態様としてはR¹がi)低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル、-O-H低級アルキル、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル、シアノ、-C(0)-低級アルキル、-C(0)O-低級アルキル、-NH₂、-NH-低級アルキル及び-N(低級アルキル)₂からなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール、iii)低級アルキル、ハロゲン及び-OHか

らなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、又は、 iv) 低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環である化合物又はその塩。さらに別の態様としては R¹ が i) 低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、又は、 ii) 低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル、シアノ、-C(0)-低級アルキル、-C(0)O-低級アルキル、-NH₂、-NH-低級アルキル及び-N(低級アルキル)₂からなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいアリールである化合物又はその塩。さらに別の態様としては R¹ が i) 低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、又は、 ii) 低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、シアノ、-S(0)₂-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいアリールである化合物又はその塩。

(7) R² が -Z-NR³R⁴ 又は Z-D 群からなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよい環状アミノである化合物又はその塩。別の態様としては R² が -Z-D 群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい環状アミノである化合物又はその塩。さらに別の態様としては R² が式(V)、式(VI) 又は式(VII) で示される基である化合物又はその塩。さらに別の態様としては R² が式(V) 又は式(VI) である化合物又はその塩。さらに別の態様としては R² が式(V) で示される基である化合物又はその塩。さらに別の態様としては R² が式(VI) で示される基である化合物又はその塩。またさらに別の態様としては R² が式(VII) で示される基である化合物又はその塩。

[化4]



(式中、R⁶は、同一又は異なって、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-O-低級アルキレン-OH、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル又は-O-ハロゲノ低級アルキルである。)

(8)式(VI)におけるR⁶が-O-低級アルキレン-OHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては式(VI)におけるR⁶がC₁₋₄アルキレン-OHである化合物又はその塩。

(9)式(VII)におけるR⁶がハロゲン又は-OHである化合物又はその塩。

(10)式(II)における(R⁵)_mのmが0、又は、mが1若しくは2の場合R⁵が低級アルキルである化合物又はその塩。別の態様としては式(II)における(R⁵)_mのmが0である化合物又はその塩。

(11)式(III)におけるmが0、又は、mが1若しくは2かつR⁵が低級アルキルである化合物又はその塩。別の態様としては式(III)におけるmが0である化合物又はその塩。

(12)Zが-C(0)-又は-CH₂-である化合物又はその塩。別の態様としてはZが-C(0)-である化合物又はその塩。さらに別の態様としてはZが-CH₂-である化合物又はその塩。

(13)式(VI)におけるnが1又は2である化合物又はその塩。別の態様としては、式(VI)におけるnが1である化合物又はその塩。

(14)式(VI)におけるmが0又は1である化合物又はその塩。別の態様としては、式(VI)におけるmが0である化合物又はその塩。

(15)式(VII)におけるnが1又は2である化合物又はその塩。別の態様としては、式(VII)におけるnが2である化合物又はその塩。

(16)上記(1)～(15)に記載の態様の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0033] 本発明には、上記(16)に記載したように、上記(1)～(15)に記載の態

様の二以上の組み合わせである化合物又はその塩が包含されるが、その具体例として以下の態様も挙げられる。

[0034] (17) XとYは、CH、C-低級アルキル又はN、但しXとYのNのいずれか一方はNであり、

Wは、-NH-、-N(低級アルキル)-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-であり、R¹は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基又は、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環基であり、

R²は、-C(O)-NR³R⁴、又は、式(V)、(VI)及び(VII)から選択される基を示し、

A部は、式(II)、(III)及び(IV)から選択される基を示し、

R³は、H又は低級アルキルであり、

R⁴は、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル又は-低級アルキレン-S(O)₂-低級アルキルであり、

R⁵は、同一又は互いに異なって低級アルキル又はハロゲンであり、

R⁶は、同一又は互いに異なって低級アルキル、ハロゲン、-OH又は低級アルキレン-OHであり、

Zは、同一又は互いに異なって-C(O)-、-CH₂-又は-S(O)₂-であり、

mは0から4の整数であり、及び、

nは、0から2の整数である化合物又はその塩。

(18) R¹がD群から選択される1以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、シクロアルキル、アリール、芳香族ヘテロ環又は非芳香族ヘテロ環であり、R²が-Z-NR³R⁴又は-Z-D群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい環状アミノである化合物又はその塩。

(19) R²が式(V)、式(VI)又は式(VII)で示される基であり、かつ、R⁶は、同一又は異なって、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-S(O)₂-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルから選択される1以上の置換基で置換されてい

てもよい低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-O-低級アルキレン-OH、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル又は-O-ハロゲノ低級アルキルである、(18)記載の化合物又はその塩。

(20) R²が式(V)又は式(VI)で示される基であり、Zが-C(0)-であり、Wが-NH又は-O-であり、及び、A部が式(II)又は式(III)で示される基である、(19)記載の化合物又はその塩。

(21) XがCHであり、YがNであり、R¹がi)低級アルキル、ハロゲン及びOHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、又は、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールであり、A部が式(II)で示される基であり、nが0又は1であり、かつ、mが0であり、及び、式(VI)のnが1又は2、かつ、mが0である、(20)記載の化合物又はその塩。

(22) 式(II)のnが0であり、式(VI)のnが1であり、R¹がハロゲン、-O-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルである、(21)記載の化合物又はその塩。

(23) XがCHであり、YがNであり、R¹がi)低級アルキル、ハロゲン及びOHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール、又は、iii)低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、A部が式(III)で示される基であり、nが0又は1であり、かつ、mが0であり、式(VI)のnが1又は2であり、かつ、mが0である、(20)記載の化合物又はその塩。

(24) R¹がハロゲン、-O-ハロゲノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキル

からなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいフェニルであり、R²が式(V)で示される基であり、Wが-NH-である、(23)記載の化合物又はその塩。

(25) XがNであり、YがCHでありR¹がi)R⁰、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、又は、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-0-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいアリールであり、A部が式(11)で示される基であり、nが1であり、かつ、mが0であり、式(VI)のnが1、かつ、mが0である、(20)記載の化合物又はその塩。

(26) R¹がハロゲン及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいフェニルであり、Zが-C(0)-であり、R²が式(V)である、(25)記載の化合物又はその塩。

(27) XがNであり、YがCHであり、R¹がi)低級アルキル、ハロゲン及び、OHからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル又は、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-0-低級アルキル、-0-ハロゲノ低級アルキル、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル、シアノ、-C(0)-低級アルキル、-C(0)O-低級アルキル、-NH₂、-NH-低級アルキル及び、-N(低級アルキル)₂からなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいアリールであり、A部が式(111)で示される基であり、nが0又は1であり、かつ、mが0であり、式(VI)のnが1、R⁶が-低級アルキレン-OH、かつ、mが0又は1である、(20)記載の化合物又はその塩。

(28) 式(111)のnが1であり、R¹が低級アルキル、ハロゲン及び、-0-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される 1 以上の基で置換されていてもよいフェニルであり、R²が式(V)である、(27)記載の化合物又はその塩。

[0035] 式(I)の化合物又はその塩に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

{1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル } (1,1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル)メタノン、
{4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル } (1,1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル)メタノン、
モルホリン-4-イル(1-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,
8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル){4-[3-(トリフルオロメチル)フェ
ノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(4-{[3-(トリフルオロメチル)フェ
ニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル){1-[3-(トリフルオロメチル)フェノ
キシ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル}メタノン、
{4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノ
リン-1-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン、
{1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノ
リン-4-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(1-{[3-(トリフルオロメチル)フェ
ニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル)メタ
ノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェ
ニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル)メ
タノン、
{4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイ
ソキノリン-1-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン、
{1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メ
タノイソキノリン-4-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン
'、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(1-{[3-(トリフルオロメトキシ)フ

エニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(1-{[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル)メタノン、
{1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン、
{1-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル){4-[(2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル}メタノン
、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル){4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル}メタノン
、
{4-[(3-クロロ-4-メチルフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン、
{1-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン
、
及びこれらの塩。

[0036] 式(I)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

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

- [0037] さらに、本発明は、式(Ⅰ)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。
- [0038] また、式(Ⅰ)の化合物の塩とは、式(Ⅰ)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。
- [0039] さらに、本発明は、式(Ⅰ)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。
- [0040] (製造法)
式(Ⅰ)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Compounds」(Wiley, 1991)等に記載のものがある。

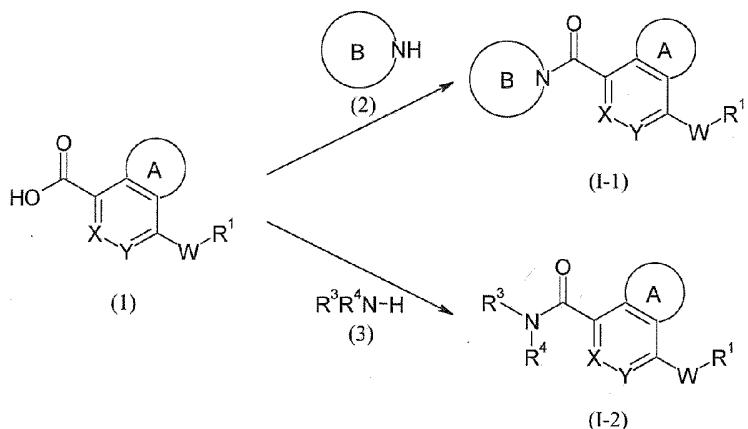
n Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なった後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

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

[0041] 以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行なう事もできる。なお、各発明の製造法は以下に示した例に限定されない。

[0042] (第一製法)

[化5]



(式中、Bは置換されていてもよい環状アミノ基を、Wは-NH-、-N(低級アルキル)-、-O-、-S-又は-S(O)₂-を示す。)

[0043] 式(I-1)の化合物若しくは式(I-2)の化合物は、化合物(1)と対応する置換されていてもよい環状アミノ化合物(2)若しくは鎖状アミノ化合物(3)とのアミド化反応により得る事ができる。

例えば、この反応では化合物(1)と対応する置換されていてもよい環状アミノ化合物(2)若しくは鎖状アミノ化合物(3)とを当量若しくは一方を過剰

量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20°C～100°Cにおいて、通常0.1時間から5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル、エタノール又は水及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(HATU)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤(例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)等)を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくは、N-メチルモルホリン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、カルボン酸誘導体(1)のカルボキシル基部分を反応性誘導体へ変換した後に置換されていてもよい環状アミノ化合物(2)若しくは鎖状アミノ化合物(3)とを反応させる方法を用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物(2)又は(3)との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-20°C～60°Cで行うことがで

No.

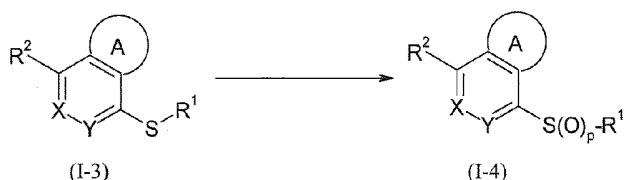
[文献]

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

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

〔0044〕 (第二製法)

〔化6〕



(式中、 p は1又は2を示す)

[0045] 式(I-4)の化合物は、第一製法で得られた式(I-1)の化合物又は式(I-2)の化合物のうち、Wが-S-である式(I-3)の化合物の酸化反応により得る事ができる。

例えば、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、化合物(Ⅰ-3)を当量若しくは、過剰量の酸化剤で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、水或いはこれらの混合物が挙げられる。酸化剤としては、例えば、m-クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム等が好適に用いられる。

〔文献〕

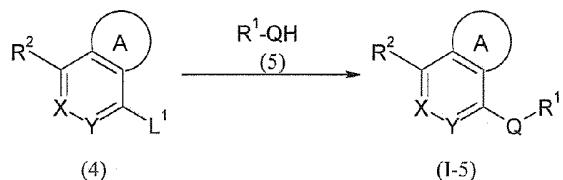
B. M. Trost著、「Comprehensive Organic Synthesis」、第7卷、1991年

M. Hudlicky著、「Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph :186)」、ACS、1990年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」17巻(2005年)(丸善)

[0046] (第三製法)

[化7]



(式中、 L^1 は脱離基を、Qは-NH-又は-O-を示す)

[0047] 式(1-5)の化合物は、化合物(4)と化合物(5)との反応により得ることができる。ここで、脱離基の例として、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ基等が含まれる。

本反応は、化合物(4)と化合物(5)とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及び、パラジウム触媒の存在下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0°Cから100°Cにおいて、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム、tert-ブトキシナトリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。パラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等が挙げられる。また、別途リガンドとして、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'ビナフチル等の存在下で反応を行うのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

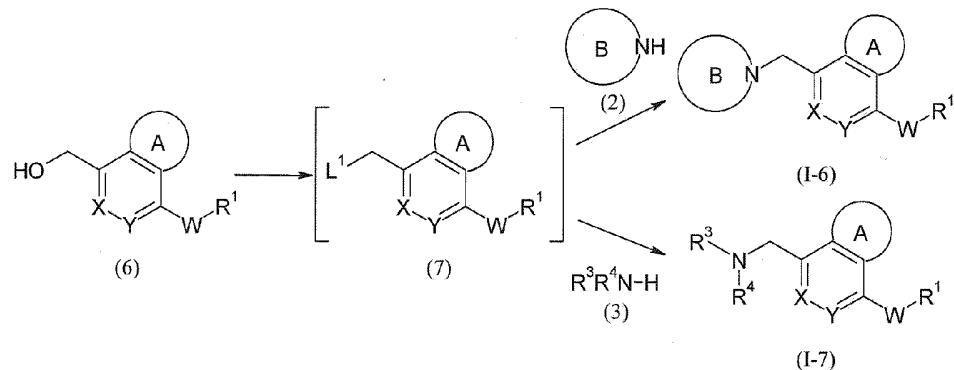
また、本工程に際してWが-0の場合は、(5)と塩基とを当量若しくは一方

を過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間～5日間攪拌した後、化合物(4)を加え、室温から加熱還流下、攪拌することで、(I-5)を製造する事ができる。ここで用いられる塩基として、例えば水素化ナトリウムが挙げられる。

また、化合物(4)と化合物(5)とを当量若しくは、一方を過剰量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、加熱することで(I-5)を製造する方法も採用する事もできる。この場合、酸性条件下、例えば、4M 塩化水素/ジオキサン溶液の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0048] (第四製法)

[化8]



[0049] 式(I-6)若しくは式(I-7)の化合物は、化合物(6)の水酸基を脱離基に変換した後、対応する置換されていてもよい環状アミノ化合物(2)若しくは鎖状アミノ化合物(3)との反応により得ることができる。

本反応は、化合物(6)の水酸基を、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ又はトリフルオロメトキシ基に変換し、適当な塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒で、冷却下から加熱下、好ましくは室温～加熱下において、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。その後、水酸基が脱離基へと変換された化合物(7)と置換

されていてもよい環状アミノ化合物(2)若しくは鎖状アミノ化合物(3)とを当量若しくは一方を過剰量用い、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、n-ブチルリチウム等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基が含まれる。テトラ-n-ブチルアンモニウムクロライド等の相間移動触媒の存在下で反応を行うことが有利な場合がある。

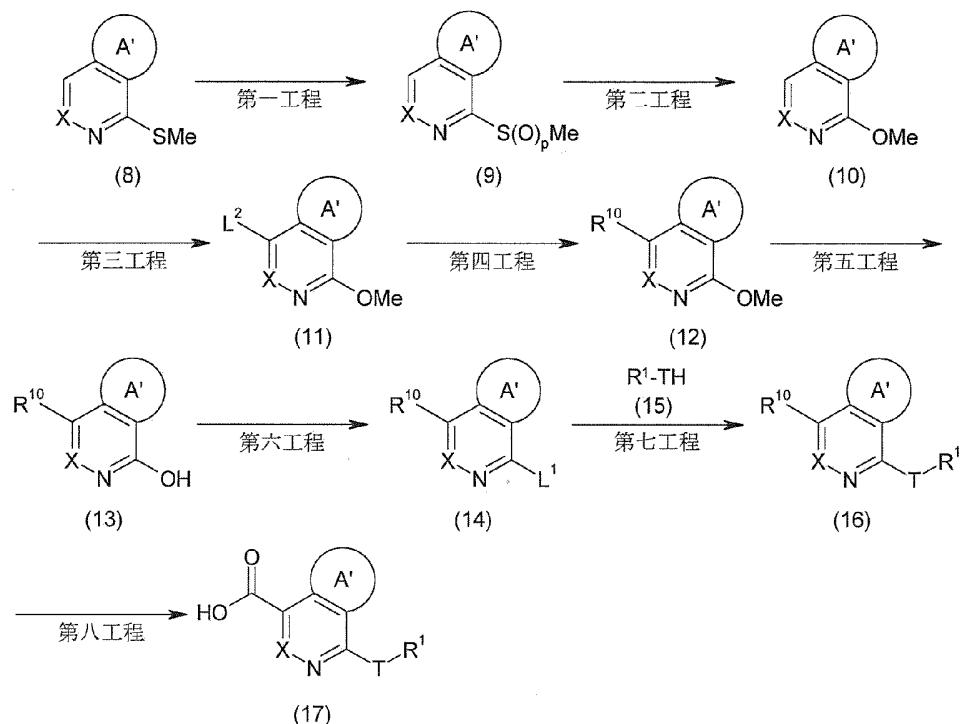
[文献]

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

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0050] (原料合成 1)

[化9]



(式中、A'部は、式(Ⅰ)又は(Ⅲ)を、TはNH、-O-又は-S-を、L²はハロゲンを、R¹⁰はシアノ又は-C(=O)-O-低級アルキルを示す)

[0051] 本製法は第一製法の原料化合物である(1)のうち、A部が式(Ⅰ)又は式(Ⅲ)である化合物(17)を製造する方法である。

[0052] (第一工程)

本工程はTetrahedron, 1992, 48(36), 7663-7678に記載の方法若しくはそれに準じた方法で製造した化合物(8)を酸化する事により化合物(9)を得る工程である。

本反応は、第二製法と同様の方法により行う事ができる。

[0053] (第二工程)

本工程は化合物(9)にメトキシ基を導入する事により化合物(10)を得る工程である。

本反応は、化合物(9)とメタノールの混合物に塩基を加え、冷却下から加热下で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる塩基として、例えばナトリウムメトキシドが挙げられる。

[0054] (第三工程)

本工程は化合物(10)をハロゲン化する事により化合物(11)を得る工程である。

本反応は、化合物(10)とハロゲン化剤とを当量、或いは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。またハロゲン化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等が用いられる。

[0055] (第四工程)

本工程は化合物(11)のシアノ化又はエステル化により化合物(12)を得る工程である。

本反応は、化合物(11)と所定のシアノ化合物とを当量或いは一方を過剰に用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、パラジウム触媒の存在下、室温から加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行なわれる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン及び、これらの混合物が挙げられる。シアノ化合物としては、シアノ化亜鉛、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム等が挙げられる。パラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等が挙げられる。また、別途リガンドとして1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等の存在下で反応を行うのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。さらに、金属粉末例えば、亜鉛粉末の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、シアノ化の代わりに、化合物(11)に一酸化炭素を挿入し、続いて

系中のアルコールとの反応によりエステル誘導体である化合物(12)を製造することができる。

この反応では、化合物(11)と一酸化炭素とを当量或いは一方を過剰に用い、パラジウム触媒、塩基の存在下、下記の溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間～5日間攪拌して行うことができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド等や、メタノール、エタノール等のアルコール類又は、これらの混合物が挙げられる。またパラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウムが用いられる。さらに、塩基として例えば、トリエチルアミンが用いられる。また、リガンドの存在下、例えばジフェニルホスフィノフェロセンの存在下で反応を行うのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0056] (第五工程)

本工程は化合物(12)を脱メチル化する事により化合物(13)を得る工程である。

本反応は、化合物(12)と例えば、トリメチルシリルクロライドとを当量或いは一方を過剰に用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないがアセトニトリル等が挙げられる。また、ヨウ化カリウムや、ヨウ化ナトリウム等の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、トリメチルシリルクロライドの代わりに、濃塩酸等を用いることもできる。この場合溶媒として、例えばジオキサン又は、水及び、これらの混合物が用いられる。

[0057] (第六工程)

本工程は化合物(13)の水酸基を所定の脱離基へと変換する事により化合物(14)を得る工程である。

本反応は、化合物(13)の水酸基を、ハロゲン化剤等の存在下、適当な塩基、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒で、冷却下から加熱下、好ましくは室

温～加熱下において、通常0.1時間～5日間攪拌することで、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン又は、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ、トリフルオロメトキシ基へと変換することができる。

[0058] (第七工程)

本工程は化合物(14)と化合物(15)との反応により化合物(16)を得る工程である。

本反応は、第三製法に記載の方法を用いて行うことができる。

また、Tが-S-の場合は、化合物(14)とR¹-SHとを当量或いは一方を過剰に用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、パラジウム触媒の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行なわれる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないがジオキサン等が挙げられる。パラジウム触媒として、例えば酢酸パラジウムが好適に用いられる。さらに、リガンド例えば、ビス[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテルの存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0059] (第八工程)

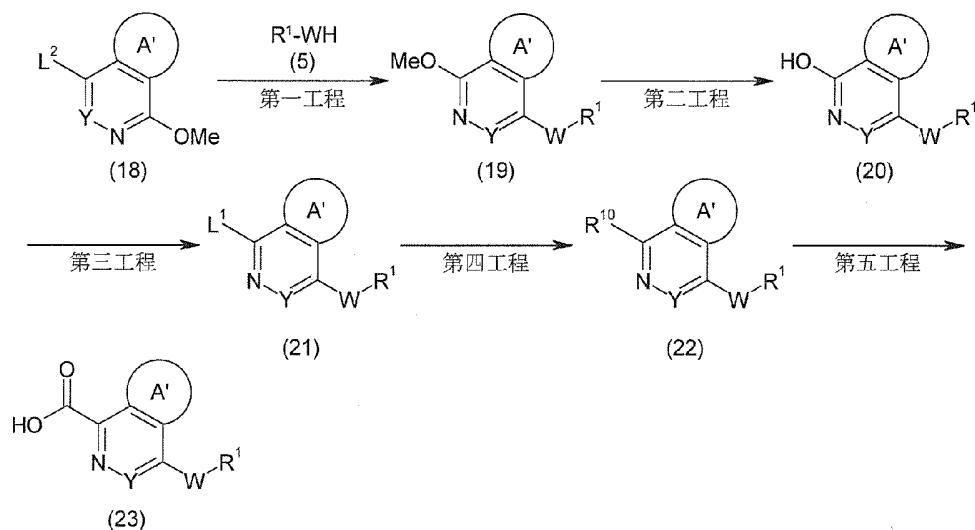
本工程は化合物(16)を加水分解する事により化合物(17)を得る工程である。

本反応はR¹⁰がシアノである化合物の場合、酸性若しくは塩基性条件下、下記溶媒中、室温から加熱還流下、好ましくは加熱還流下、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例として、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水又はこれらの混合物が挙げられる。酸性条件下で反応を行う際に使用される酸として、塩酸、硫酸等が挙げられる。塩基性条件下で反応を行う際に使用される塩基として、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が挙げられる。

R^{10} が CO_2R^{11} である化合物の場合、グリーン(Greene)及びウツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons Inc、1999年を参照して実施することができる。

[0060] (原料合成 2)

[化10]



[0061] 本製法は第一製法の原料化合物である(1)のうち、A部が式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)である化合物(23)を製造する方法である。

[0062] (第一工程)

本工程は化合物(18)をアミノ化する事により化合物(19)を得る工程である。

反応条件は第三製法と同様である。

[0063] (第二工程)

本工程は化合物(19)を脱メチル化する事により化合物(20)を得る工程である。

反応条件は原料合成1の第五工程と同様である。

[0064] (第三工程)

本工程は化合物(20)の水酸基を所定の脱離基へと変換する事により化合物(21)を得る工程である。

反応条件は原料合成1の第六工程と同様である。

[0065] (第四工程)

本工程は化合物(21)の脱離基L¹をシアノ化又はエステル化する事により化合物(22)を得る工程である。

反応条件は原料合成1の第四工程と同様である。

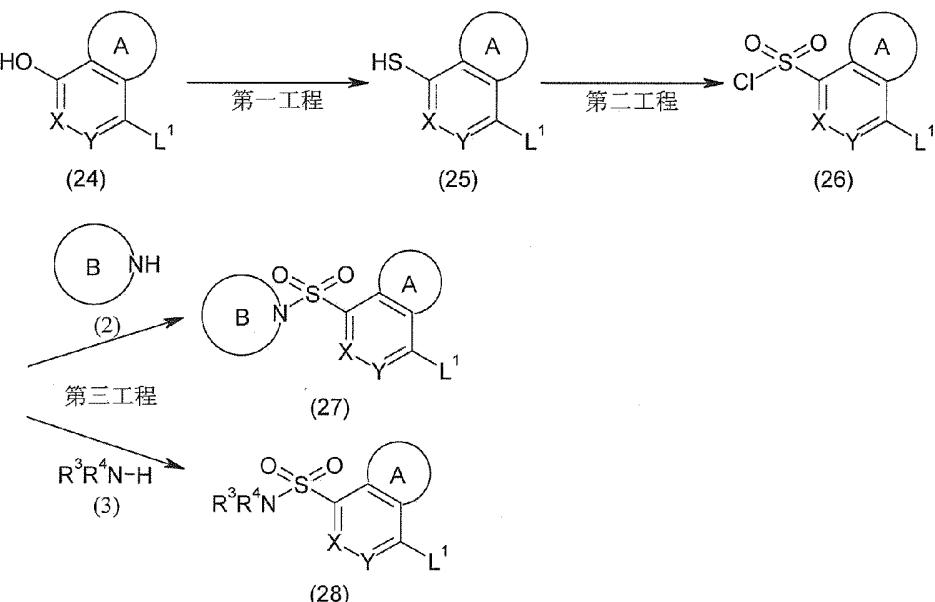
[0066] (第五工程)

本工程は化合物(22)を加水分解する事により化合物(23)を得る工程である。

反応条件は原料合成1の第八工程と同様である。

[0067] (原料合成3)

[化11]



[0068] 本製法は、第三製法の原料化合物である化合物(4)のうち、R²に記載の-Z-が-S(O)₂-である化合物(27)及び化合物(28)を製造する方法である。

[0069] (第一工程)

本工程は化合物(24)の水酸基をチオール基へと変換する事により化合物(25)を得る工程である。

本反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、化合物(24)を当量若しくは、過剰量のローソン試薬で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ベンゼン、トルエン

、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられる。

[0070] (第二工程)

本工程は化合物(25)のチオール基をスルホニルクロライドへと変換する事により化合物(26)を得る工程である。

本反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、化合物(25)を当量若しくは、過剰量の酸化剤で、酸性条件下、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、水又は、これらの混合物が挙げられる。酸化剤としては、例えば次亜塩素酸ナトリウムが用いられる。酸性条件下とするため、例えば濃塩酸が用いられる。

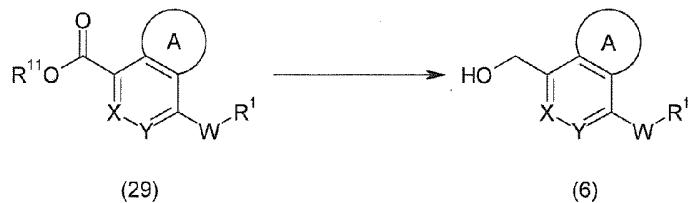
[0071] (第三工程)

本工程は化合物(26)をアミド化する事により化合物(27)若しくは化合物(28)を得る工程である。

本反応は、第一製法と同様の方法により行う事ができる。

[0072] (原料合成4)

[化12]



(式中、R¹¹は低級アルキルを示す)

[0073] 本製法は、第四製法の原料化合物である化合物(6)を製造する方法である。

◦

[0074] 化合物(6)は、化合物(29)のエステル基を還元する事で製造できる。

本反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20°Cから80°Cで、化合物(29)を当量若しくは過剰量の還元剤で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、

ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム若しくはジイソブチルアルミニウムヒドリド等のヒドリド還元剤、ナトリウム、亜鉛、鉄等の金属還元剤、その他、下記文献中の還元剤が好適に用いられる。また、添加剤として、例えばカルシウムクロライドの存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[文献]

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

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

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

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0075] 式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0076] 試験例1：ヒトCB2を介するサイクリックAMP(cAMP)生成阻害実験

本試験はヒトCB2を発現させたCHO細胞を用いて行った(「モレキュラーファーマコロジー(Molecular Pharmacology)」、1995年、第48巻、p. 443-450)。

ヒトCB2発現CHO細胞($2.5 \times 10^3/\text{mL}$)浮遊液と、被験物質およびフォルスコリン(最終濃度 $0.5 \mu\text{M}$)を添加したアッセイ培地を等量混合し、30分間室温でインキュベーションした後、0.6% Triton X-100溶液を添加して得た細胞溶解液中のcAMP濃度をcAMP kit(Cisbio international社製)を用いて測定した。アッセイ培地はインビトロジエン社の α -MEM培地に0.02% CHAPS

、1 mM イソブチルメチルキサンチン、0.5mg/mL ウシ血清アルブミンを補充したものから成る。フルスコリン無添加の細胞浮遊液のcAMP濃度をcAMP上昇率0%、フルスコリンを添加した細胞浮遊液のcAMP濃度をcAMP上昇率100%として、被験物質30 nMにおける細胞内cAMP上昇阻害率を求めた。

いくつかの代表的な化合物の結果を表1に示す。表中Exは被験化合物の後記実施例番号を、InhはcAMP上昇阻害率を示す。

[0077] [表1]

Ex	Inh(%)	Ex	Inh(%)
10	73	112	103
11	77	117-2	100
16	87	119-2	91
30	82	120-2	105
33	81	125	100
36	82	129	95
38	77	133-2	90
52	96	138	97
59	93	164	119
94-1	97	165	111
98	96	167	115
101	99	179	100

[0078] 試験例2：アジュバント関節炎誘導ラットの後肢荷重差の発現に対する抑制効果

実験には雌性ルイスラット(7-8週齢)を使用した。10mg/mLとなるように流動パラフィンで懸濁した結核死菌H37 Ra(DIFCO社製)50 μLを右後肢足蹠に皮下投与した。翌日に被験物質を経口投与し、任意の時間後に左右後肢の荷重をIncapacitance Tester(Linton Instruments社製)で測定し、左右の荷重差を算出した。Vehicle投与群の荷重差を抑制率0%、Normal群の荷重差を抑制率100%として、被験物質の抑制率を算出した。

いくつかの代表的な化合物の結果を表2に示す。表中Exは被験化合物の後記実施例番号を、かっこ内は投与量を示す。

[0079]

[表2]

Ex	抑制率(%)
10	30(0.1mg/kg)
16	29(0.1mg/kg)
30	17(0.1mg/kg)
36	49(0.1mg/kg)
119-2	49(0.3mg/kg)
120-2	34(0.3mg/kg)
133-2	39(0.3mg/kg)
138	54(0.3mg/kg)

- [0080] 上記試験に示すように、いくつかの代表的な化合物は優れたCB2アゴニスト作用を有することから、以下に示すCB2に関与する疾患の予防及び／又は治療等に使用しうることが示された。
- [0081] 炎症性疾患、例えば皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、うるしかぶれ・化粧品かぶれ等の皮膚炎、アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎、気管支炎、肺炎、突発性間質性肺炎、逆流性食道炎、胃炎、アトピー性胃炎、脾炎、心筋炎、心膜炎、心内膜炎、肝炎、炎症性腸疾患、大腸炎、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸炎、限局性回腸炎、腎炎、糸球体腎炎、腎炎症候群、血管炎、アレルギー性肉芽腫血管炎、潰瘍性血管炎、脈管炎、リウマチ性脊椎炎、関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、痛風関節炎、若年性関節炎、反応性関節炎、未分化脊椎関節炎、網膜炎、ぶどう膜炎、ぶどう細膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角結膜炎、感染性結膜炎、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、多発性筋炎、歯肉炎、発熱、腱炎、滑液包炎、膀胱炎、強直性脊椎炎、脳炎、髄膜炎、悪性髄膜炎、細菌脳髄膜炎、サイトメガロウイルスによる髄膜炎、神経炎症、日焼け、火傷、リウマチ熱、外陰部膣前庭炎、口内炎、急性膣炎、亀頭炎、亀頭包皮炎、粘膜の慢性炎症、皮膚筋炎、橋本甲状腺炎、慢性炎症疾患(関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ性脊椎炎、痛風関節炎、若年性関節炎、多発性硬化症に伴う痛み)などの疾患。
- 疼痛、例えば関節リウマチ痛、変形性関節症痛、慢性痛、炎症型慢性疼痛、急性痛、急性末梢疼痛、腰痛、慢性腰痛、背痛、頭痛、偏頭痛、歯痛、炎

症性疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、線維筋症、内臓痛、骨盤痛、神経痛、坐骨神経痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性疼痛、HIV関連痛、癌性疼痛、三叉神経痛、神経因性腰痛、線維筋骨格痛、心因性疼痛、月経痛、錯覚痛、痛覚過敏、痛覚鈍麻、歯痛、頸部痛、ウイルス感染に伴う痛み、インフルエンザウイルス感染に伴う痛み、機能性腹痛(非潰瘍性胃腸障害、非心臓性疼痛、過敏性腸症候群など)、心筋虚血に伴う痛み、多発性硬化症痛、外傷・毒によってもたらされる痛み、異痛症、脳卒中後の痛み、捻挫、筋挫傷などの疾患。

癌及び腫瘍、例えば免疫系の癌、肺癌、大腸癌、悪性脳腫瘍、皮膚癌、子宮癌、乳癌、前立腺癌、白血病、良性皮膚腫瘍、癌性腫瘍および乳頭腫、小細胞肺癌、グリア芽腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、胚に起因する腫瘍、星状細胞腫、星状芽細胞腫、上衣細胞腫、乏突起膠腫、神経叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、神経外胚葉腫瘍、肉腫症、悪性黒色腫、シュワン細胞腫、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺上皮腫、神経芽腫、皮膚T細胞リンパ腫、神経膠腫、腫瘍、松果体の腫瘍、悪性骨髄腫などの疾患。

呼吸器疾患、例えば呼吸促迫症候群、急性呼吸促迫症候群、肺結核、咳嗽疾患、気管支喘息、気道過敏性亢進に基づく咳嗽(気管支炎、かぜ症候群、喘息、閉塞性肺疾患等)、風邪症候群、鎮咳、気道過敏症、結核病変、喘息(気道炎症性細胞浸潤、気道過敏性亢進、気管支収縮、粘液分泌亢進など)、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、肺線維症、特発性肺線維症、咳嗽、可逆性気道閉塞、成人性呼吸器疾患症候群、ハト愛好家病、農夫肺、気管支肺異形成、気道障害、気腫などの疾患。

肝臓疾患、例えば肝纖維症、肝硬変、慢性肝硬変などの疾患。

脳疾患、例えば脳損傷、脳梗塞、脳卒中、脳腫瘍治療剤、脳虚血、急性脳虚血、脳血管虚血などの疾患。

眼の疾患、例えば高眼圧症、白内障、緑内障、網膜剥離、網膜症、網膜疾患、眼球障害、角膜潰瘍などの疾患。

皮膚疾患、例えば搔痒症、強皮症、老人性乾皮症、皮膚硬化症などの疾患。

循環器疾患、例えば狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、多発性硬化症、動脈硬化、アテローム硬化症、不整脈、高血圧症、虚血性心疾患、心臓発作、心臓虚血、心臓麻痺、末梢血管拡張、高血圧、低血圧、冠動脈ステント後の再狭窄、血栓症、血管病、脈管改造に伴う心臓血管症状などの疾患。

アレルギー性疾患、例えばアナフィラキシー、消化管アレルギー、アレルギー性胃腸症、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、花粉症、薬剤アレルギーなどの疾患。

消化器疾患、例えば胃腸疾患、便秘、下痢、分泌性下痢、嘔吐(癌化学療法誘発嘔吐)、嘔気、特に化学療法に伴う嘔気、AIDS消耗症候群に伴う吐気、胃食道逆流性疾患、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、機能性胃腸障害、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎などの疾患。

泌尿生殖器疾患、例えば月経困難症などの疾患。

免疫性疾患、例えば免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、T細胞リンパ腫、乾癬、尋常性乾癬、関節リウマチ、骨粗鬆症、敗血症、敗血症ショック、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、AIDSなどの疾患。

移植に伴う合併症、例えば臓器移植後の拒絶、移植片対宿主病などの疾患。

神経性疾患、例えば神経変性疾患、抑鬱病、躁鬱病、恶心、眩暈、幻肢、神経障害、抹消神經障害、神經損傷、外傷性神經症、認知症、老年認知症、痴呆、老人性痴呆、アルツハイマー病、精神病、精神分裂、ピック病、ハンチントン舞踏病、舞踏病、パーキンソン病、クロイツフェルトヤコブ病、運動神經疾患、多発脳梗塞性認知症、無酸素症、ビタミン欠乏症、加齢に伴う記憶障害、統合失調症、うつ、不安、パニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷性ストレス障害、記憶障害、健忘症、食欲調節、食欲不振、拒食症、神経性過食症、機能性障害、概日リズム障害、睡眠障害

、睡眠異常、不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸、薬物依存症、胸焼け、嚥下障害、骨盤過敏症、神経変性(脳卒中、心停止、外傷性脳障害、脊髄障害に伴う)、運動障害、痙攣、筋痙攣、振せん、感覚異常、知覚過敏などの疾患。

その他ギランバレー症候群、ページエット病、慢性虚弱、嫌悪感、重症筋無力症、糖尿病、I型糖尿病、虚血状態、自然気胸、神経退縮症、蕁麻疹、シエーグレン症候群、脊髄損傷、外傷性軟骨損傷、癲癇、一過性脳虚血発作、日和見感染(HIVなど)、扁平苔癬、天疱瘡、表皮水疱症、過形成瘢痕、ケロイド、関節症、心虚血障害、梗塞形成、血清病、腎虚血、アフタ性潰瘍、クローン病、セリアック病、再生不良性貧血、ホジキン病、ネフローゼ症候群、内毒素性ショック、低血圧ショック、受胎能低減の為、トゥレット症候群、記憶を抑制する為、湿疹、サルコイドーシス、成人呼吸窮迫症候群、冠状動脈疾患、黒色腫、グレーブス病、グッドパスチャー症候群、穀粉症、形質細胞ラインに影響を及ぼす疾患、遅延型または即時型過敏症、寄生性・ウイルス性または細菌性感染症、脊椎損傷、目眩、肥満病、結合組織疾患、リンパ系造血系に影響を及ぼす疾患、筋萎縮性側索硬化症、合併筋肉痙攣、合併悪液質症候群、細菌性髄膜症などの疾患。

[0082] 式(Ⅰ)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

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

[0083] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有してい

てもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

- [0084] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の溶剤、懸濁剤、又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。
- [0085] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。
- [0086] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、さらに、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。ある

いは、適當な駆出剤、例えばクロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン、又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

- [0087] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100mg/kg、好ましくは0.1～30mg/kg、さらに好ましくは0.1～10mg/kgが適當であり、これを1回あるいは2回～4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10mg/kgが適當で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。
- [0088] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である1種またはそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。
- [0089] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていても、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式(I)の化合物とを含む医薬組成物であってもよい。

実施例

- [0090] 以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみに限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。
- [0091] 製造例、実施例及び、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx : 製造例番号(なお製造例番号が、例えば39-1、39-2となっている場合は、それぞれがエナンチオマーの関係にある化合物を示す)、Ex : 実施例番号(なお実施例番号が、例えば5-1、5-2となっている場合は、それぞれがエナンチオマーの関係にある化合物を示す)、Str : 化学構造式、PSyn : 製造方法(当該化合物が、その欄に記載されている製造例番号の化合物と同様の製造法により製造された事を示す。)、Syn : 製造方法(当該化合物が、その欄に記載されている実施例番号の化合物と同様の製造法により製造された事を示す)、Data : 物理化学的データ、NMR1 : DMSO-d₆中の¹H-NMRにおける特徴的なピークのδ (ppm)、ESI+ : 質量分析値におけるm/z値(イオン化法ESI、断りの無い場合(M+H)⁺)、ESI- : m/z値(イオン化法ESI、断りの無い場合(M-H)⁻)を示す。また、構造中に＊の印がある化合物は、単一のエナンチオマーを示す。製造例及び実施例中の[M]は、[mol/L]を示す。[α]_Dは、旋光度を、cは旋光度を測定した際の濃度を示す。また、表中のTempは示差走査熱量測定(DSC)における補外開始温度(℃)を示す。

[0092] 製造例1

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(2.13g)、亜鉛粉末(115mg)、シアン化亜鉛(2.07g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(201mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(244mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)懸濁液を窒素雰囲気下、120°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、セライトろ過で不溶物を除き、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を希アンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(992mg)を淡褐色粉末として得た。

[0093] 製造例2

1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(420mg)、ヨウ化カリウム(741mg)のアセトニトリル(10mL)懸濁液にトリメチルシリル

クロライド(0.564mL)を加えて、70°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、残渣をクロロホルムに懸濁させた。不溶の固体をろ取し、1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(74mg)を淡黄色粉末として得た。ろ液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに懸濁させた。不溶の固体をろ取し、1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(201mg)を赤色粉末として得た。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製することにより1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(15mg)を淡褐色粉末として得た。

[0094] 製造例3

1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(290mg)とオキシ塩化リン(8.23g)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(320mg)を黄色固体として得た。

[0095] 製造例4

1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(315mg)、3-クロロアニリン(1g)、N-メチルピロリドンの混合物を180°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(225mg)を淡褐色粉末として得た。

[0096] 製造例5

1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボニトリル(125mg)と50%硫酸水(4mL)の混合物を7時間加熱還流した。室温

へと冷却後、水とクロロホルムを加え、10分間室温で攪拌した。不溶物をろ取し、水、クロロホルムで洗浄し、1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(59.3mg)を淡褐色固体として得た。ろ液の水層を分離させ、水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを3~4に調整し、クロロホルム/メタノール(20:1)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、少量のクロロホルムを加え、不溶の固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(39.4mg)を淡褐色固体として得た。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製することにより1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(3mg)を淡褐色粉末として得た。

[0097] 製造例6

4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(1.56g)とエタノール(15.6mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(31.2mL)の混合物に、酢酸パラジウム(76.8mg)、ジフェニルホスフィノフェロセン(189mg)、トリエチルアミン(3mL)を加え、一酸化炭素雰囲気下、100°Cで48時間攪拌した。反応混合物に水を加え不溶物をろ去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(964mg)を褐色固体として得た。

[0098] 製造例7

エチル 1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(531mg)とオキシ塩化リジン(7.1mL)の混合物を100°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷及び、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮することによりエチル 1-クロロ-5,6,7

, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(574mg)を褐色固体として得た。

[0099] 製造例8

60% 水素化ナトリウム(120mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(31.2mL)の混合物に氷冷下、3-(トリフルオロメチル)フェノール(340μL)を加え、室温で30分間攪拌後、エチル 1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(565mg)を加え、80°Cで120時間攪拌した。氷冷下で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(193mg)を褐色固体として得た。

[0100] 製造例9

3-アミノ-3-イミノプロパンアミド塩酸塩(3.00g)のエタノール(40mL)懸濁液にメチル 2-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(3.41g)、ナトリウムメトキシド(1.77g)を加え4.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え酢酸で中和した。沈殿物をろ取し、エタノールで洗浄することにより3-アミノ-1-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘキサ[כ]ピリジン-4-カルボキサミド(1.66g)を無色固体として得た。

[0101] 製造例10

3-アミノ-1-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘキサ[כ]ピリジン-4-カルボキサミド(1.65g)とオキシ塩化リニン(8mL)の混合物を、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し残渣を冰水に加え、炭酸ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧濃縮後、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=10:1)で精製することにより3-アミノ-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロヘキサ[כ]ピリジン-4-カルボニトリル(725mg)を淡黄色固体として得た。

[0102] 製造例11

N-アミルナイトライトとテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に室温下、銅粉末を加え、さらに3-アミノ-1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜타[c]ピリジン-4-カルボニトリル(598 mg)、テトラヒドロフラン(15mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)の混合物を滴下した。15分後に80°Cまで加熱し、同温度で4時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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=3:1)で精製することにより、1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜타[c]ピリジン-4-カルボニトリル(394mg)を白色固体として得た。

[0103] 製造例12

1-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜타[c]ピリジン-4-カルボニトリル(452mg)、3-クロロアニリン(1.45g)と1-メチル-2-ピロリドン(7mL)の混合物を180°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加え1時間攪拌後、析出する固体をろ取し、水、続いてヘキサン:酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で洗浄、減圧下乾燥することにより1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-4-カルボニトリル(633mg)を淡褐色固体として得た。

[0104] 製造例13

1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜타[c]ピリジン-4-カルボニトリル(633mg)、硫酸(6mL)と水(6mL)の混合物を120°Cで10時間攪拌した。放冷後、反応混合物に氷水を加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、室温で1時間攪拌した。析出する固体をろ取し、水、続いてヘキサン:酢酸エチル(3:1)の混合溶媒で洗浄、減圧下乾燥することにより1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロ펜타[c]ピリジン-4-カルボン酸(633mg)を淡灰色固体として得た。

[0105] 製造例14

3-クロロ過安息香酸(340mg)とクロロホルム(10mL)の混合物に氷冷下、1-(メチルスルファニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(280mg)とクロロホルム(5mL)の混合物を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し

た後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮することにより1-(メチルスルフィニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(303mg)を淡黄色オイルとして得た。

[0106] 製造例15

1-(メチルスルファニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(303mg)とメタノール(2mL)の混合物に、ナトリウムメトキシド(4mL)を加え、15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(363mg)を淡黄色オイルとして得た。

[0107] 製造例16

1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(256mg)とクロロホルム(4mL)の混合物に、N-ブロモスクシンイミド(286mg)を加え、室温で36時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(286mg)を無色オイルとして得た。

[0108] 製造例17

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(286mg)とエタノール(3mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)の混合物に、酢酸パラジウム(13mg)、ジフェニルホスフィノフェロセン(31mg)、トリエチルアミン(470μL)を加え、一酸化炭素雰囲気下、100°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(140mg)を無色オイルとして得た。

[0109] 製造例18

エチル 1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(140mg)とアセトニトリル(4mL)の混合物に、ヨウ化ナトリウム(96mg)、トリメチルシリルクロライド(81μL)を加え、室温で4時間、50°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮することによりエチル1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(134mg)を褐色固体として得た。

[0110] 製造例19

エチル 1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(2.04g)とオキシ塩化リン(12mL)の混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮することによりエチル 1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(1.75g)を褐色固体として得た。

[0111] 製造例20

エチル 1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(674mg)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(1mL)と1-メチル-2-ピロリドン(3.4mL)の混合物を180°Cで12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(1.0g)を黄色固体として得た。

[0112] 製造例21

エチル 1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(700mg)、3-クロロ-4-フルオロアニリン(486mg)、4M 塩化水素/

ジオキサン溶液(139 μL)とN-メチルピロリドン(3.5mL)の混合物を120°Cで48時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(878mg)を白色固体として得た。

[0113] 製造例22

エチル 1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(1.0g)、エタノール(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)の混合物に、1M 水酸化ナトリウム水溶液(6mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、エーテルで洗浄した。水層に1M 塩酸をpHが1になるまで加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、残渣をヘキサン-酢酸エチル(4:1)で洗浄することにより1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボン酸(659mg)を黄色固体として得た。

[0114] 製造例23

3-(メチルスルファニル)-1,2,4-トリアジン(16.6g)とトルエン(16.6mL)の混合物に、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン(25g)を加え、封管中180°Cで18時間攪拌した。得られた反応混合物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)で精製することにより1-(メチルスルファニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン(10.4g)を淡黄色オイルとして得た。

[0115] 製造例24

1-(メチルスルファニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン(10.4g)とテトラヒドロフラン(40mL)、メタノール(40mL)、水(40mL)の混合物に氷冷下、過ヨウ素酸ナトリウム(12 g)を加え、50°Cで15時間攪拌した。不溶物をろ別した後、減圧下で有機溶媒を留去し、残った水層を酢酸エチルで

抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮することにより1-(メチルスルフィニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン(8.05g)を淡黄色オイルとして得た。

[0116] 製造例25

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(1g)と3-クロロアニリン(518μL)、トルエン(15mL)の混合物に、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(205mg)、tert-ブトキシナトリウム(794mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(76mg)を加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで16時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりN-(3-クロロフェニル)-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-アミン(1.02g)を赤褐色オイルとして得た。

[0117] 製造例26

N-(3-クロロフェニル)-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-アミン(1.02g)とアセトニトリル(10mL)の混合物に、ヨウ化カリウム(1.76g)、トリメチルシリルクロライド(1.34mL)を加え、70°Cで18時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、減圧乾燥させることで4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オンを白色固体として得た。さらにろ液を濃縮し、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)で精製し、先に得られた固体とあわせることで、4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(792mg)を白色固体として得た。

[0118] 製造例27

4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(792mg)とオキシ塩化リン(3mL)の混合物を、120°Cで20時間攪拌した。

反応液を濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより1-クロロ-N-(3-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-アミン(187mg)を黄色オイルとして得た。

[0119] 製造例28

1-クロロ-N-(3-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-アミン(187mg)とN-メチルピロリドン(3mL)の混合物に、シアノ化亜鉛(150mg)、ジフェニルホスフィノフェロセン(18mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(15mg)を加え、アルゴン雰囲気下、120°Cで18時間攪拌した。反応液に水を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボニトリル(99mg)を淡黄色固体として得た。

[0120] 製造例29

4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボニトリル(98mg)とエタノール(2mL)の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(15 wt%、3mL)を加え、80°Cで2日間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、1M 塩酸をpHが3になるまで加えた。生じた固体をろ取し、水で洗浄後、減圧下乾燥させることにより4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(80mg)を淡黄色固体として得た。

[0121] 製造例30

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(500mg)と3-(トリフルオロメチル)フェノール(369μL)、ジオキサン(7.5mL)の混合物に、炭酸セシウム(2.02g)、N,N-ジメチルグリシン(160mg)、ヨウ化銅(98mg)を加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後

、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより1-メトキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(278mg)を淡黄色オイルとして得た。

[0122] 製造例31

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(1g)とtert-ブトキシナトリウム(595mg)、ビス[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル(133mg)、酢酸パラジウム(46mg)、ジオキサン(8mL)の混合物に、アルゴン雰囲気下、3-クロロベンゼンチオール(480 μ L)とジオキサン(2mL)の混合物を室温で加えた後、100°Cで24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより4-[3-(クロロフェニル)スルファニル]-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(628mg)を無色オイルとして得た。

[0123] 製造例32

4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(500mg)とトルエン(20mL)の混合物に、ローソン試薬(620mg)を加え、アルゴン雰囲気下、130°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、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)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で洗浄することにより4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-チオン(314mg)を黄色固体として得た。

[0124] 製造例33

4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1(2H)-チオン(150mg)とジクロロメタン(2mL)、水(2mL)、濃塩酸(600 μ L)の混合物に、10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液(2mL)を氷冷下、激しく攪拌しながら5分間かけて滴下した後、さらに45分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。得られたろ

液を濃縮することにより4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-スルホニルクロライドの粗生成物を得た。モルホリン($80\mu\text{L}$)とトリエチルアミン($257\mu\text{L}$)、ジクロロメタン(2mL)の混合物に、得られた4-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-スルホニルクロライドの粗生成物とジクロロメタン(2mL)の混合物を氷冷下で滴下した後、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより4-ブロモ-1-(モルホリン-4-イルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(131mg)を白色固体として得た。

[0125] 製造例34

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(642mg)と3-(トリフルオロメトキシ)アニリン($388\mu\text{L}$)、トルエン(10mL)の混合物に、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(126mg)、tert-ブロキシナトリウム(486mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(46mg)を加え、アルゴン雰囲気下、 100°C で16時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより1-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-アミン(839mg)を赤褐色オイルとして得た。

[0126] 製造例35

1-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-アミン(838mg)とアセトニトリル(10mL)の混合物に、ヨウ化ナトリウム(896mg)、トリメチルシリルクロライド($756\mu\text{L}$)を加え、 60°C で終夜攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1(2H)-オン(613mg)を白色固体として得た。

[0127] 製造例36

4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1(2H)-オン(613mg)とピリジン(2mL)、ジクロロメタン(6mL)の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(337μL)を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液にトルエンを加えた後に濃縮し、この操作を3回繰り返すことにより4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート(850mg)を褐色オイルとして得た。

[0128] 製造例37

4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-イル トリフルオロメタンスルホネート(850mg)とエタノール(4mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)の混合物に、酢酸パラジウム(20mg)、ジフェニルホスフィノフェロセン(50mg)、トリエチルアミン(759μL)を加え、一酸化炭素雰囲気下、100°Cで14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-カルボキシラート(665mg)を白色固体として得た。

[0129] 製造例38

エチル 4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラ

ヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-カルボキシラート(660mg)とエタノール(8mL)の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(15wt%、3mL)を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応液のエタノールを留去した後、残った水溶液を0°Cに冷却し、1M 塩酸をpHが3になるまで加えた。塩化ナトリウムを加えて飽和させた後、メタノール-クロロホルム(1:10)の混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、濃縮することにより4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-カルボン酸(605mg)を淡黄色固体として得た。

[0130] 製造例39

1-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-アミン(526mg)とジオキサン(1mL)、水(1mL)の混合物に、濃塩酸(3mL)を加え、100°Cで36時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液(15 wt%)をpHが9になるまで加え、生じた固体をろ取し、水と酢酸エチルで洗浄することにより4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1(2H)-オン(407mg)を白色固体として得た。

[0131] 製造例40

エチル 1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(171mg)とオキシ塩化リシン(1.3mL)の混合物を110°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にトルエン(10mL)を加え共沸操作を3回行った。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた黄色油状物に3-クロロアニリン(77 μL)とN-メチルピロリドン(1.5mL)を加え、180°Cで7時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-{[3-クロロフェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(262mg)を淡黄色固体として得た。

[0132] 製造例41

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(599 mg)と3-(トリフルオロメチル)アニリン(330 μL)、トルエン(2mL)の混合物に、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(118mg)、tert-ブトキシナトリウム(459 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(43mg)を加え、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブ照射により150°Cで30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより1-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-アミン(818mg)を黄色オイルとして得た。

[0133] 製造例42

4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン(1.50g)と3-アミノアダマンタン-1-イル-アセテート(1.40 g)、トルエン(10mL)の混合物に、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウム塩酸塩(459mg)、酢酸パラジウム(II)(113mg)、tert-ブトキシナトリウム(809mg)を加え、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブ照射により150°Cで30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより3-[(1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル)アミノ]アダマンタン-1-イルアセテート(776mg)を茶色泡状物として得た。

[0134] 製造例43

エチル 4-[(3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキシラート(150mg)とカルシウムクロリド(128mg)、エタノール(3mL)の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(43.6mg)を氷冷下

加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮することにより{4-[*(3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}メタノール(133mg)を白色固体として得た。*

[0135] 製造例44

エチル 1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(455mg)、3-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1.0g)、1-メチル-2-ピロリドン(2mL)の混合物をマイクロウェーブ照射により180°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(269mg)を白色固体として得た。

[0136] 製造例45

エチル 1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(800mg)とトリエチルアミン(1.5mL)、ジクロロメタン(16mL)の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(750μL)を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(1.06g)を黄色オイルとして得た。

[0137] 製造例46

エチル 1-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(1.01g)と3,3-ジメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩(702mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.5mL)、モレキュラ

ーシーブス4A(5.05g)、N-メチルピロリドン(15mL)の混合物を180°Cで5.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した後、ろ液を水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-[(3,3-ジメチルシクロヘキシル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(915mg)を淡黄色オイルとして得た。

[0138] 製造例47

エチル 1-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(740mg)とトリエチルアミン(1.3mL)、ジクロロメタン(15mL)の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(640 μL)を氷冷下加え、1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた褐色油状物に3-アミノアダマンタン-1-オール(796mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.63mL)、モレキュラーシーブス4A(5g)、N-メチルピロリドン(5mL)を加え、180°Cで16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した後、ろ液を水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル 1-[(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(393mg)を淡黄色オイルとして得た。

[0139] 製造例48

(5s,8s)-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-カルボニトリル(730mg)を1,4-ジオキサン(12mL)に懸濁し、3-クロロアニリン(1.27g)と4M塩化水素/ジオキサン溶液(0.83mL)を加え、マイクロウェーブ照射により150°Cで1時間反応させた。反応液を冷却後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にかけて精製することにより、4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-カルボニトリル(550mg)を淡褐色粉末として得た。

[0140] 製造例49

4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-カルボニトリル(649mg)、1,4-ジオキサン(3mL)、5M 水酸化ナトリウム水溶液(2.1mL)の混合物を、8時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルと水を加え、6M 塩酸でpHを2に合わせてから分液した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-カルボン酸(140mg)を淡褐色粉末として得た。

[0141] 製造例50

エチル 1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(2.75g)とエタノール(25mL)、水酸化ナトリウム水溶液(15wt%、17mL)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水に溶解させ、1M 塩酸をpHが1になるまで加えた。生じた固体をろ取し、乾燥することで1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボン酸(2.35g)を白色固体として得た。

[0142] 製造例51

1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-カルボン酸(2.49g)と(1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキサノール(1.95g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.61g)、N,N-ジメチルアミノピリジン(1.66g)、ジクロロメタン(25mL)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリ
ル 1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキ
シラート(3.9g)を無色オイルとして得た。当該ジアステレオマー混合物の(1R
, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリル 1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テト
ラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(4.22g)をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー(ヘキサン-トルエン)で精製することにより(1R, 2S
, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリル-1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラートの低極性ジアステレオ
マー(1.53g)を無色オイルとして得た。

[0143] 製造例52

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリル 1-メトキシ-5, 6, 7, 8
-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラートの低極性ジアス
テレオマー(1.53g)とアセトニトリル(30mL)の混合物に、ヨウ化ナトリウム(7
84mg)、トリメチルシリルクロライド(635μL)を加え、100°Cで1時間攪拌した
。室温に冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機
層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得
られたろ液を濃縮することにより(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシク
ロヘキシリル 1-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4
-カルボキシラート(1.41g)を褐色固体として得た。

[0144] 製造例53

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリル 1-オキソ-1, 2, 5, 6, 7
, 8-ヘキサヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(1.4g)とオキ
シ塩化リソ(9mL)の混合物を100°Cで1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、
残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ
液を濃縮することにより(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリ
ル 1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシ
ラート(1.47g)を褐色固体として得た。

[0145] 製造例54

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(755mg)、3-クロロアニリン(660μL)と1-メチル-2-ピロリドン(4mL)の混合物を180°Cで12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することにより(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(899mg)を黄色固体として得た。

[0146] 製造例55

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボキシラート(890mg)とエタノール(6mL)、テトラヒドロフラン(6mL)及び、水酸化ナトリウム水溶液(15wt%、4mL)の混合物を60°Cで5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、エーテル、ヘキサン混合液で洗浄した。水層に1M 塩酸をpHが1になるまで加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮することにより1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-メタノイソキノリン-4-カルボン酸(584mg)を淡黄色固体として得た。

[0147] 製造例56

1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-エタノフラジン(1.15g)にヨウ化ナトリウムと57%ヨウ化水素酸(3.3mL)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い120°Cで40分間反応させた。反応液を冷却後、酢酸エチルと10%チオ硫酸ナトリウム水溶液の中に反応液をあけ、不溶物をセライトで濾別した。有機層を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(5s, 8s)-1-クロロ-4-ヨード-5, 6, 7,

8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン(1.37g)を黄色粉末として得た。

[0148] 製造例57

(5s, 8s)-1-クロロ-4-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン(1.35g)とアセトニトリル(13mL)の混合物に、シアノ化第一銅(754mg)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い160°Cで40分間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルと水を加えて目的物を溶解し、不溶物をセライトで濾別した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(5s, 8s)-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-カルボニトリル(750mg)を淡黄色粉末として得た。

[0149] 製造例58

製造例16で製造した4-ブロモ-1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリンを、UV検出器の検出クロマトグラムに基づき、必要成分をフラクションコレクターで分画し(カラム：CHIRALPAK AD-H、サイズ：10cmI.D. × 25cmL、移動相：100%メタノール、流量：142mL/min、測定波長：280nm、温度：25°C)、分画液をそれぞれ減圧濃縮、真空乾燥することで、第1ピーク(製造例58-1)及び、第2ピーク(製造例58-2)をそれぞれ単一のエナンチオマーとして得た。

[0150] 実施例1

1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸(54 mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物にモルホリン(23 mg)、N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタナミニウム ヘキサフルオロ fosfate(13 6mg)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(51mg)を加え、30°Cで15時間攪拌させた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製した。得られた固体をクロロホルムに溶解させ、攪拌しながらジイソ

プロピルエーテルを加えた。生じた固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥させることにより、N-(3-クロロフェニル)-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-アミン(45.3mg)を白色粉末として得た。

[0151] 実施例2

4-ブロモ-1-(モルホリン-4-イルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン(65mg)と3-クロロアニリン(23μL)、トルエン(3mL)の混合物に、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(9mg)、tert-ブトキシナトリウム(35mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(3mg)を加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで16時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄することによりN-(3-クロロフェニル)-1-(モルホリン-4-イルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-アミン(23mg)を白色固体として得た。

[0152] 実施例3

{4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル} (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(84mg)とジクロロメタン(3mL)の混合物に、3-クロロ過安息香酸(102mg)を氷冷下加え、4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより{4-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル} (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(69mg)を白色固体として得た。

[0153] 実施例4

1-(シクロオクチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸 (45mg) と N,N-ジメチルホルムアミド (1mL) の混合物に モルホリン (19mg) 、 N-[(ジメチルアミノ) (3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ) メチレン]-N-メチルメタナミニウム ヘキサフルオロfosfato (113mg) 、 N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (48mg) を加え、 室温で15時間攪拌させた後、 水を加え、 酢酸エチルで抽出した。 有機層を水、 飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、 ろ過した。 得られたろ液を濃縮し、 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)で精製した。 得られた固体をエタノール (2mL) に溶解させ、 4M 塩化水素/ジオキサン溶液 (1mL) を加えた。 70°C で30分加熱した後、 溶媒を減圧下留去させた。 残渣を酢酸エチル、 メタノール混合溶液に溶解させ、 攪拌しながらジイソプロピルエーテルを加えた。 生じた固体をろ取し、 ジイソプロピルエーテルで洗浄、 乾燥させることにより、 [1-(シクロオクチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル] (モルホリン-4-イル) メタノン 1 塩酸塩 (31mg) を白色粉末として得た。

[0154] 実施例5

ラセミ体の {4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノン (120mg) を CHIRALPAK AD-H (0.46cmφ × 25cmL, ヘキサン-エタノール-ジエチルアミン) で分離し、 低極性エナンチオマーおよび高極性エナンチオマーを得た。 得られた2つの成分をそれぞれメタノール (1mL) に溶解し、 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.1mL) を加えた後、 溶媒を減圧下留去させた。 残渣を酢酸エチル-エタノール中で攪拌し、 生じた固体をろ取して {4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノン 1 塩酸塩の低極性エナンチオマー (54mg、 実施例No. 5-1) 及び、 高極性エナンチオマー (53mg、 実施例No. 5-2) をそれぞれ白色固体として得た。

[0155] 実施例6

4-[（3-クロロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-カルボン酸(120mg)、モルホリン(38mg)、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(166mg)、N,N-ジメチルイミダゾリジノン(5mL)の混合物に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(71mg)を加え、窒素雰囲気下、100°Cで16時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルと水を加え分液操作を行い、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、{4-[（3-クロロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノフタラジン-1-イル-}(モルホリン-4-イル)メタノン(15mg)を淡褐色粉末として得た。

[0156] 実施例7

4-[（3,4-ジフルオロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-カルボン酸(300mg)とチオモルホリンジオキシド(167mg)、ジイソプロピルエチルアミン(405 μL)、N,N-ジメチルホルムアミド(12mL)の混合物にN-[（ジメチルアミノ）(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタナミニウム ヘキサフルオロfosfate(397mg)を氷冷下加えた後、室温で15時間攪拌させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。得られたラセミ体をCHIRALPAK AD-H(0.46cmφ × 25cmL、ヘキサン-エタノール-ジエチルアミン)で分離し、低極性エナンチオマーおよび高極性エナンチオマーを得た。得られた2つの成分をそれぞれメタノール(1mL)に溶解し、4M塩酸/酢酸エチル溶液(0.1mL)を加えた後、溶媒を減圧下留去させた。残渣を酢酸エチル-エタノール中で攪拌し、生じた固体をろ取して{4-[（3,4-ジフルオロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-1-イル}(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メタノン 1塩酸塩の低極性エナンチオマー(10

7mg、実施例No.7-1)および高極性エナンチオマー(156mg、実施例No.7-2)をそれぞれ白色固体として得た。

[0157] 実施例8

エチル 1-[(3-アセトキシアダマンタン-1-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボキシラート(250 mg)とエタノール(3mL)、テトラヒドロフラン(2 mL)の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(15 wt%、3mL)を加え、室温で24時間、40°Cで24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、エーテルで洗浄した。水層に1M 塩酸をpHが1になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮した。得られた黄色固体にN,N-ジメチルホルムアミド(4.3mL)、チオモルホリンジオキシド(127 mg)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(101mg)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(144 mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製した。得られた固体を酢酸エチル(2mL)に溶解させ、4M塩化水素/ジオキサン溶液(0.2mL)を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル、ヘキサン混合溶液に懸濁させ、固体をろ取り、乾燥させることにより、(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル){1-[(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル}メタノン 1 塩酸塩(66mg)を淡黄色粉末として得た。

[0158] 実施例9

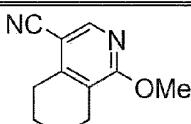
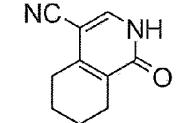
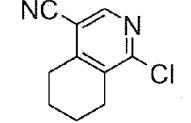
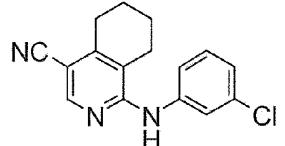
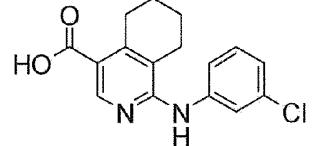
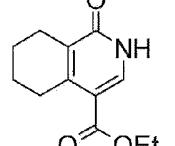
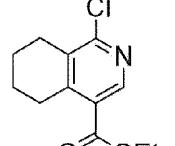
{4-[(3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}メタノール(67mg)とトリエチルアミン(80 μL)、酢酸エチル(3mL)の混合物にメタンスルホニルクロリド(22 μL)を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

ろ過した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、炭酸カリウム(80mg)とチオモルホリンジオキシド(52mg)を室温で加えた後、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、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)で精製することによりエチル N-(3,5-ジフルオロアダマンタン-1-イル)-1-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-アミン(3.5mg)を白色固体として得た。

- [0159] 上述の製造例及び実施例と同様にして、後記表に示す化合物を製造した。
- [0160] なお、前記実施例記載の方法又はこれらと同様の方法で得られた本発明化合物は所望により当業者に公知の結晶化工程に付して結晶として入手するともできる。例えば、後記表70に記載されるEx. 120-2の化合物は、前記実施例4と同様の方法で得た白色固体(75mg)をアセトン及び水(20:1)の混合溶媒(2mL)に懸濁し、48時間室温で攪拌し、ろ取した。アセトンで洗浄後、減圧下室温で12時間乾燥させ、白色結晶(63mg)として得た。
- [0161] 後記表に示す実施例番号10、16、30、36、52、98、101、112、117-2、119-2、125、127、133-2、138、164、165、167及び179の化合物は、上記と同様の結晶化工程に付して結晶として得た。これらの結晶については示差走査熱量測定(DSC)を用いて以下の測定方法により補外開始温度を測定した。
- [0162] 示差走査熱量測定(DSC)
結晶(3mg)を専用のアルミニウム製サンプルパンに充填し、窒素雰囲気下(50mL/min)において、測定範囲を室温～300 °Cとし、昇温速度10 °C/minで試料とリファレンス(空のアルミニウム製サンプルパン)との間に発生する熱量変化を連続的に測定し記録した。なお、データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った。(装置: TA Instrument製 Hi-Res DSC 2910, DSC Q20)
- [0163] 以下の表3～表60に製造例化合物の化学構造式、製造方法及び、物理化学的データを示す。また、以下の表61～表88に実施例化合物の化学構造

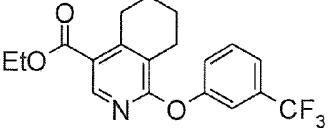
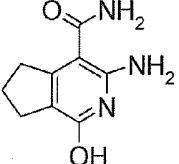
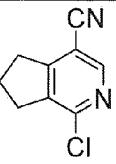
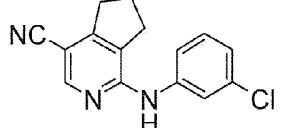
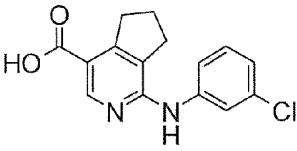
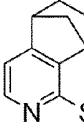
式を、表89～表107には、実施例化合物の製造方法及び、物理化学的データを示す。

[0164] [表3]

PEx	PSyn	Str	Data
1	1		ESI+:211
2	2		ESI+:197
3	3		NMR1:1.72-1.85(4H,m),2.71(2H,t,J=5.8Hz),2.89(2H,t,J=5.8Hz),8.66(1H,s)
4	4		ESI+:284
5	5		ESI-:301
6	6		ESI+:222
7	7		ESI+:240

[0165]

[表4]

PEx	PSyn	Str	Data
8	8		ESI+:366
9	9		ESI+:194
10	10		ESI:194/196
11	11		ESI+:179/181
12	12		ESI+:270/272
13	13		ESI:289/291
14	14		ESI+:208

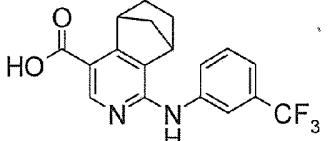
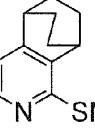
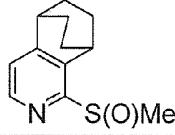
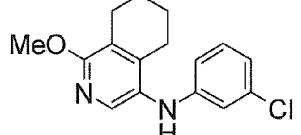
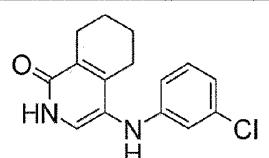
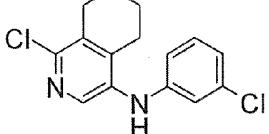
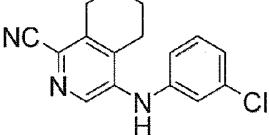
[0166]

[表5]

PEx	PSyn	Str	Data
15	15		ESI+:176
16	16		ESI-:254/256
17	17		ESI+:248
18	18		ESI+:234
19	19		ESI+:252
20	20		ESI+:377
21	21		ESI+:327

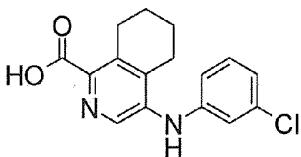
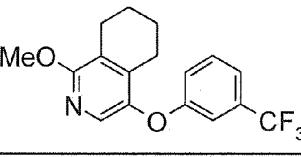
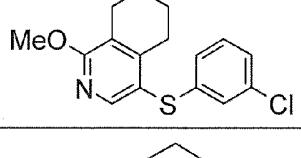
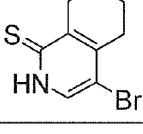
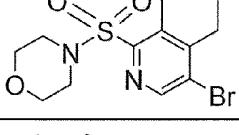
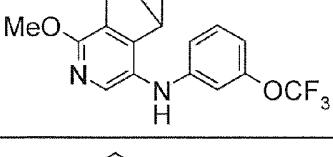
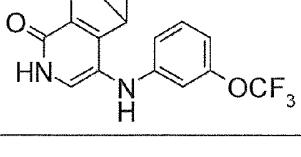
[0167]

[表6]

PEx	PSyn	Str	Data
22	22		ESI+:349
23	23		ESI+:206
24	24		ESI+:222
25	25		ESI+:289
26	26		ESI+:275
27	27		ESI+:293
28	28		ESI+:284

[0168]

[表7]

PEx	PSyn	Str	Data
29	29		ESI+:303
30	30		ESI+:324
31	31		ESI+:306
32	32		ESI+:244
33	33		ESI+:361
34	34		ESI+:351
35	35		ESI+:337

[0169]

[表8]

PEx	PSyn	Str	Data
36	36		ESI+:469
37	37		ESI+:393
38	38		ESI+:365
39-1	39		ESI+:283
39-2	39		ESI+:283
40	40		ESI+:343
41	41		ESI+:335

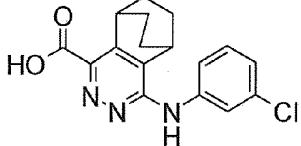
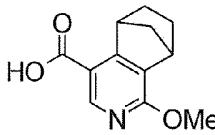
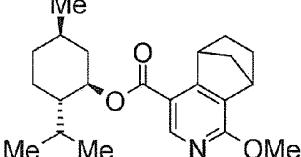
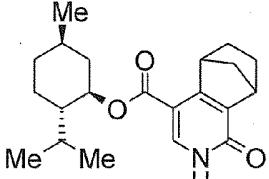
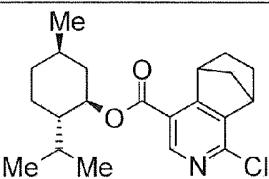
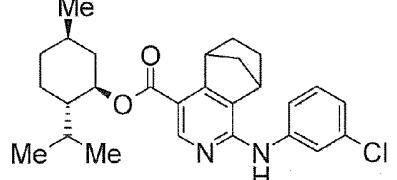
[0170]

[表9]

PEx	PSyn	Str	Data
42	42		ESI+:397
43	43		ESI+:349
44	44		ESI+:381
45	45		ESI+:354
46	46		ESI+:331
47	47		ESI+:383
48	48		ESI+:311

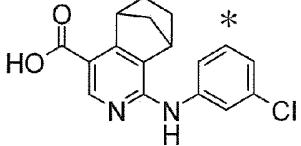
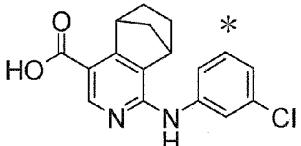
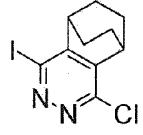
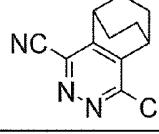
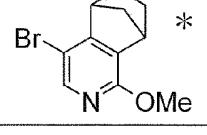
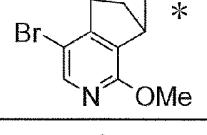
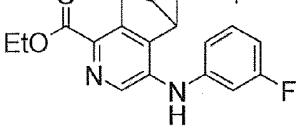
[0171]

[表10]

PEx	PSyn	Str	Data
49	49		ESI+:329
50	50		ESI+:220
51	51		ESI+:358
52	52		ESI+:344
53	53		ESI+:362
54	54		ESI+:453

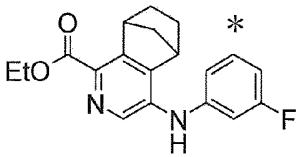
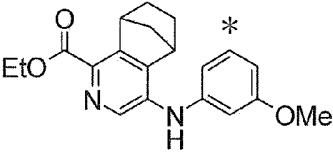
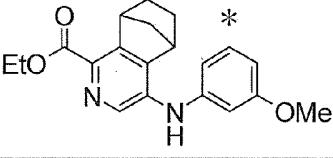
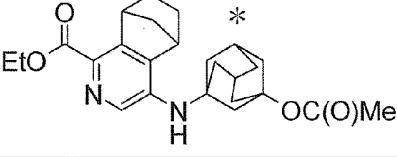
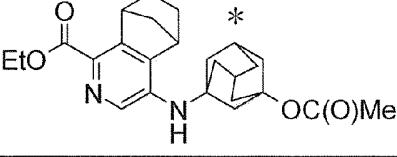
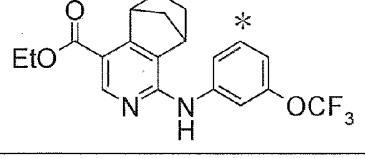
[0172]

[表11]

PEx	PSyn	Str	Data
55-1	55		ESI+:315
55-2	22		ESI+:315
56	56		ESI+:320
57	57		ESI+:220
58-1	58		ESI-:254/256 [a]D:-25.8 (c=1.415,EtOH)
58-2	58		ESI-:254/256 [a]D:+26.1 (c=1.265,EtOH)
59-1	37		ESI+:327

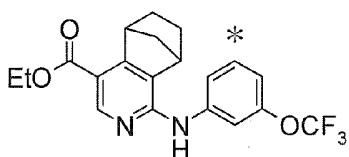
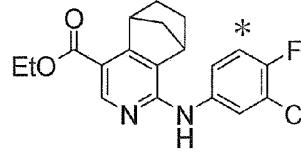
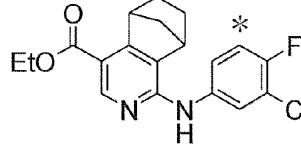
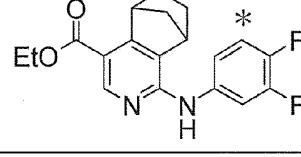
[0173]

[表12]

PEX	PSyn	Str	Data
59-2	37		ESI+:327
60-1	37		ESI+:339
60-2	37		ESI+:339
61-1	37		ESI+:425
61-2	37		ESI+:425
62-1	40		ESI+:393

[0174]

[表13]

PEx	PSyn	Str	Data
62-2	20		NMR1:1.15-1.27(2H,m),1.40(3H,t,J=7.0Hz),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.77(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.35(1H,s),4.23(1H,s),4.37(2H,q,J=7.0Hz),6.46(1H,s),7.87(1H,d,J=7.4Hz),7.31(1H,dd,J=7.4,8.2Hz),7.46(1H,d,J=8.2Hz),7.71(1H,s),8.72(1H,s)
63-1	40		ESI+:361
63-2	20		NMR1:1.15-1.25(2H,m),1.40(3H,t,J=7.1Hz),1.56(1H,d,J=9.1Hz),1.75(1H,d,J=9.1Hz),1.91-2.07(2H,m),3.31(1H,s),4.22(1H,s),4.36(2H,q,J=7.1Hz),6.32(1H,s),7.09(1H,m),7.39(1H,m),7.81(1H,dd,J=2.6,6.5Hz),8.68(1H,s)
64-1	40		ESI+:345

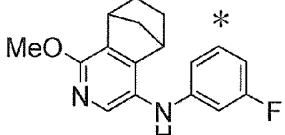
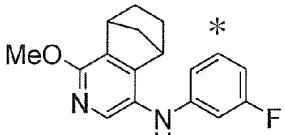
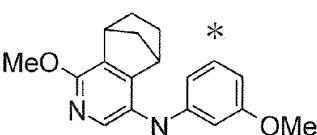
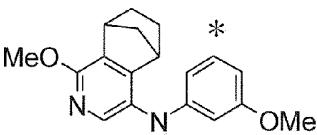
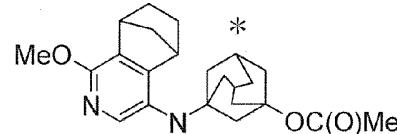
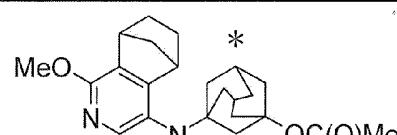
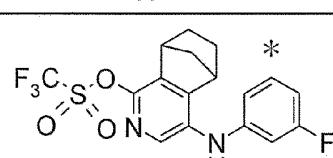
[0175]

[表14]

PEx	PSyn	Str	Data
64-2	20		ESI+:345
65-1	40		ESI+:395
65-2	20		ESI+:395
66-1	40		ESI+:323
66-2	20		ESI+:323
67-1	40		ESI+:339
67-2	20		ESI+:339

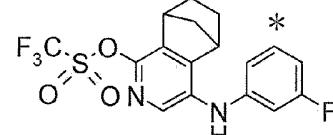
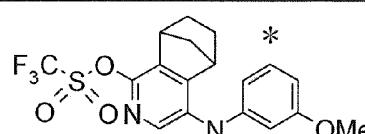
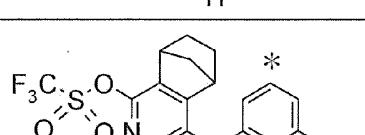
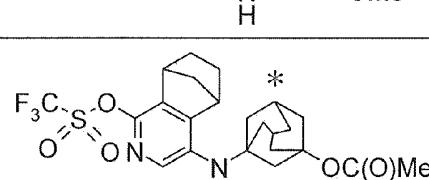
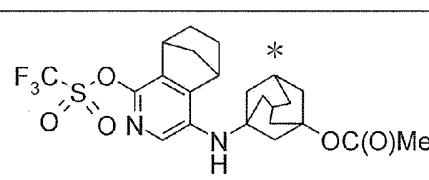
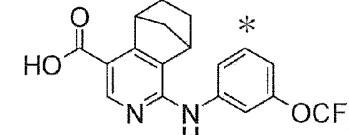
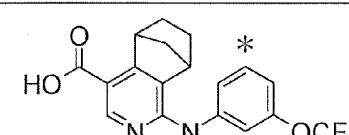
[0176]

[表15]

PEx	PSyn	Str	Data
68-1	41		ESI+:285
68-2	41		ESI+:285
69-1	41		ESI+:297
69-2	41		ESI+:297
70-1	42		ESI+:383
70-2	42		ESI+:383
71-1	36		ESI+:403

[0177]

[表16]

PEx	PSyn	Str	Data
71-2	36		ESI+:403
72-1	36		ESI+:415
72-2	36		ESI+:415
73-1	36		ESI+:501
73-2	36		ESI+:501
74-1	22		ESI+:365
74-2	22		ESI+:365

[0178]

[表17]

PEx	PSyn	Str	Data
75-1	22		ESI+:333
75-2	22		ESI+:333
76-1	22		ESI+:367
76-2	22		ESI+:367
77-1	22		ESI+:317
77-2	22		ESI+:317
78-1	22		ESI+:295

[0179]

[表18]

PEx	PSyn	Str	Data
78-2	22		ESI+:295
79-1	22		NMR1:1.21-1.42(3H,m),1.70-1.90(3H,m),3.64(1H,s),3.78(3H,s),4.29(1H,s),3.94(4H,brs),6.57(1H,d,J=8.1Hz),7.20(1H,dd,J=8.1,8.1Hz),7.37(1H,d,J=8.1Hz),7.44(1H,s),8.57(1H,s),8.59(1H,s),12.58(1H,brs)
79-2	22		ESI+:311
80-1	38		ESI+:299
80-2	38		ESI+:299
81-1	38		ESI+:311

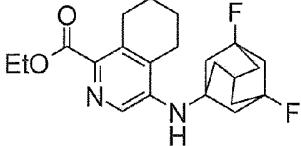
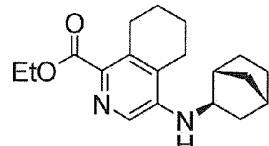
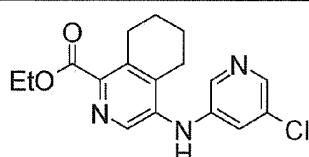
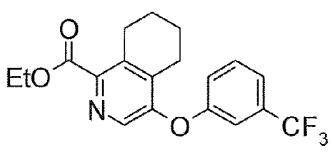
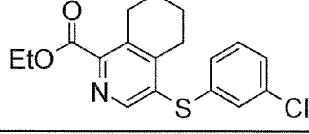
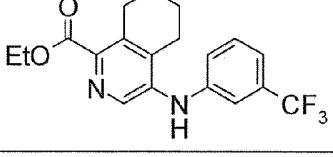
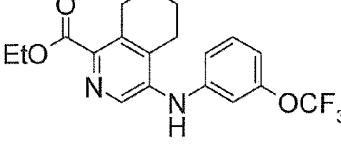
[0180]

[表19]

PEx	PSyn	Str	Data
81-2	38		ESI+:311
82-1	38		ESI+:355
82-2	38		ESI+:355
83-1	35		ESI+:271
83-2	35		ESI+:271
84-1	35		ESI+:369
84-2	35		ESI+:369

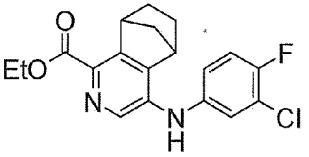
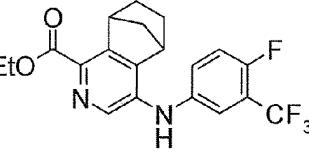
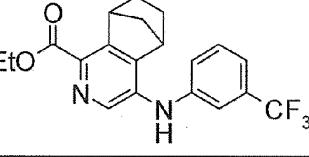
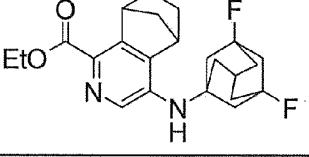
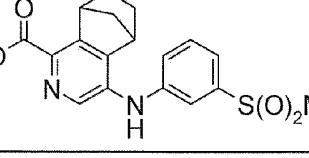
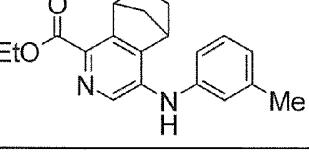
[0181]

[表20]

PEx	PSyn	Str	Data
85	37		ESI+:391
86	37		ESI+:315
87	37		ESI+:332
88	37		ESI+:366
89	37		ESI+:348
90	37		ESI+:365
91	37		ESI+:381

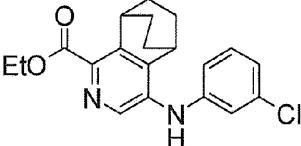
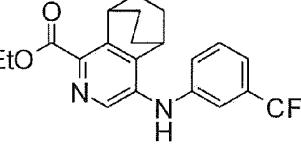
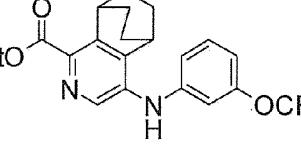
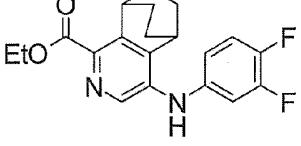
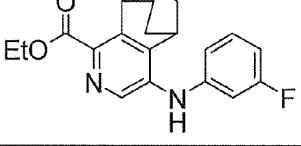
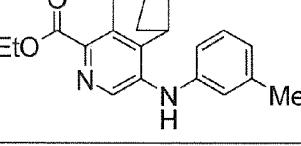
[0182]

[表21]

PEx	PSyn	Str	Data
92	37		ESI+:343
93	37		ESI+:361/363
94	37		ESI+:395
95	37		ESI+:377
96	37		ESI+:403
97	37		ESI+:387
98	37		ESI+:323

[0183]

[表22]

PEx	PSyn	Str	Data
99	37		ESI+:357
100	37		ESI+:334
101	37		ESI+:391
102	37		ESI+:407
103	37		ESI+:359
104	37		ESI+:341
105	37		ESI+:337

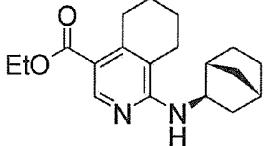
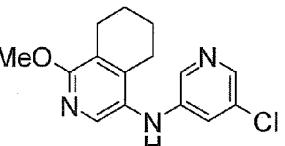
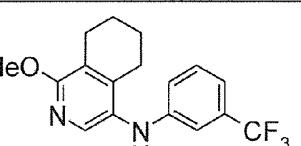
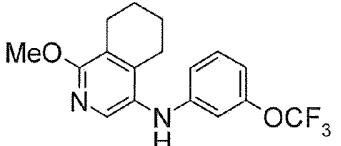
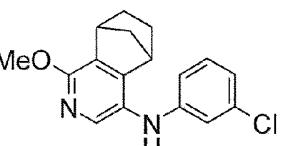
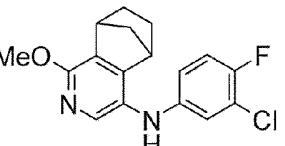
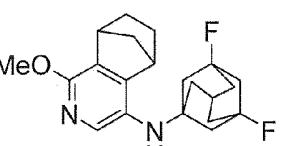
[0184]

[表23]

PEx	PSyn	Str	Data
106	37		ESI+:417
107	37		ESI+:409
108	37		ESI+:353
109	37		ESI+:345
110	37		ESI+:345
111	37		ESI+:439
112	25		ESI+:391

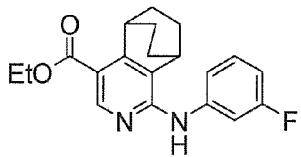
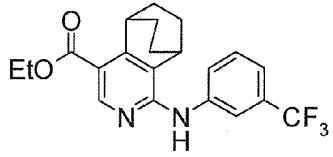
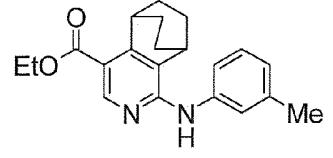
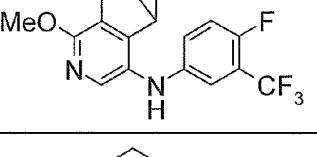
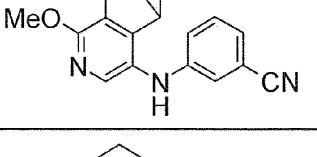
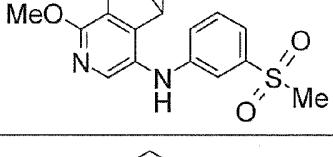
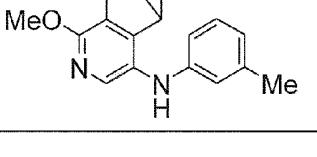
[0185]

[表24]

PEx	PSyn	Str	Data
113	25		ESI+:315
114	25		ESI+:290
115	25		ESI+:323
116	25		ESI+:339
117	34		ESI+:301
118	34		ESI+:319/321
119	34		ESI+:361

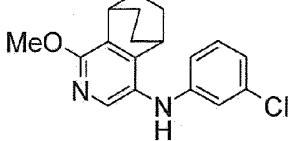
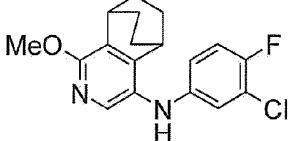
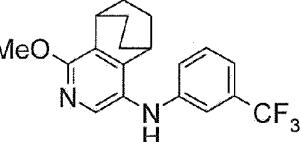
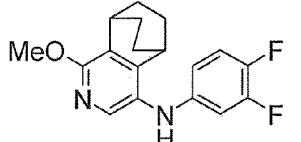
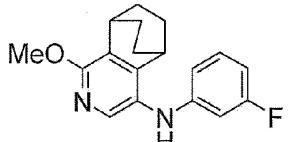
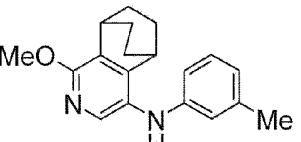
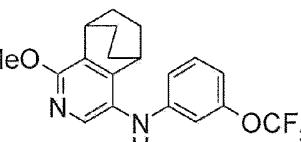
[0186]

[表25]

PEx	PSyn	Str	Data
120	40		ESI+:341
121	40		ESI+:391
122	40		ESI+:337
123	41		ESI+:353
124	41		ESI+:292
125	41		ESI+:345
126	41		ESI+:281

[0187]

[表26]

PEx	PSyn	Str	Data
127	41		ESI+:315
128	41		ESI+:333/335
129	41		ESI+:349
130	41		ESI+:317
131	41		ESI+:299
132	41		ESI+:295
133	41		ESI+:365

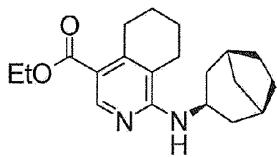
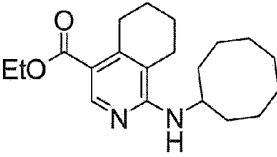
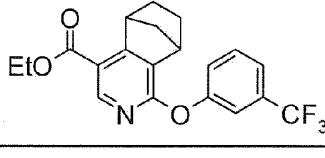
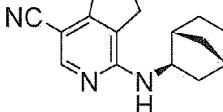
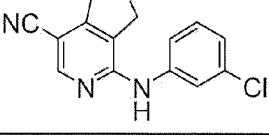
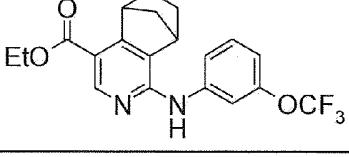
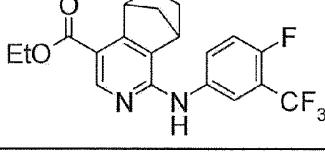
[0188]

[表27]

PEx	PSyn	Str	Data
134	41		ESI+:375
135	41		ESI+:367
136	41		ESI+:303
137	41		ESI+:303
138	42		ESI+:273
139	41		ESI+:311
140	42		ESI+:349

[0189]

[表28]

PEx	PSyn	Str	Data
141	4		ESI+:329
142	4		ESI+:331
143	8		ESI+:378
144	12		ESI+:254
145	12		ESI+:288/290
146	20		ESI+:393
147	20		ESI+:395

[0190]

[表29]

PEx	PSyn	Str	Data
148	20		ESI+:361
149	20		ESI+:345
150	20		ESI+:323
151	20		ESI+:357
152	20		ESI+:327
153	20		ESI+:409
154	20		ESI+:375

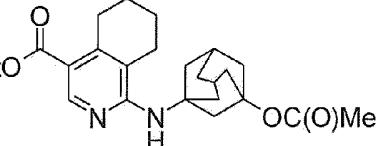
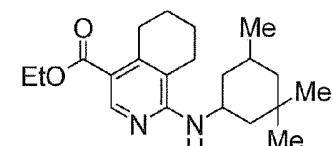
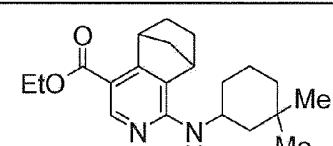
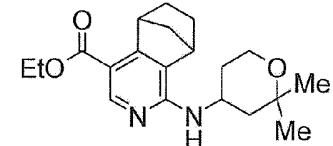
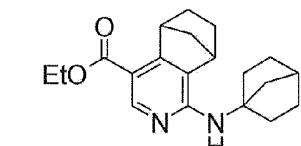
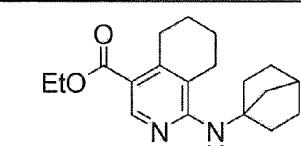
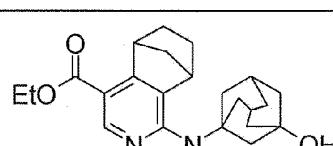
[0191]

[表30]

PEx	PSyn	Str	Data
155	20		ESI+:407
156	20		ESI+:341
157	20		ESI+:343
158	20		ESI+:353
159	20		ESI+:359
160	44		ESI+:349
161	44		ESI+:383

[0192]

[表31]

PEx	PSyn	Str	Data
162	46		ESI+:413
163	46		ESI+:345
164	46		ESI+:343
165	46		ESI+:345
166	46		ESI+:327
167	46		ESI+:315
168	46		ESI+:383

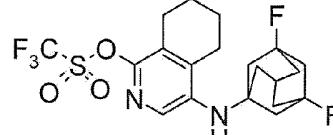
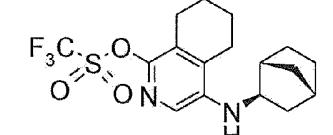
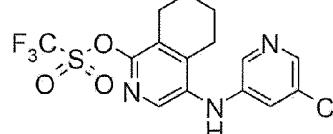
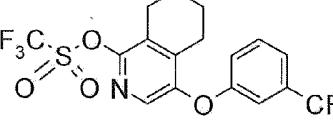
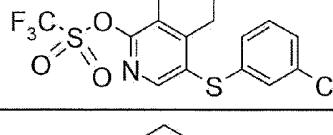
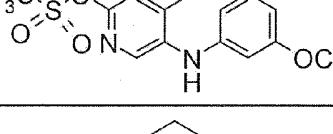
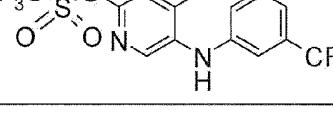
[0193]

[表32]

PEx	PSyn	Str	Data
169	46		ESI+:397
170	46		ESI+:417
171	46		ESI+:403
172	10		ESI:212/214
173	19		ESI+:266
174	19		ESI+:252
175	36		ESI+:421

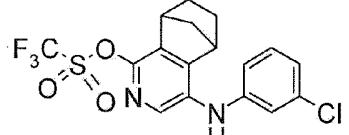
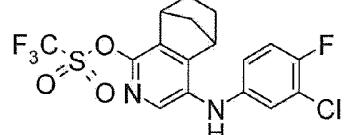
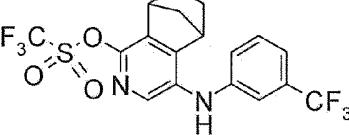
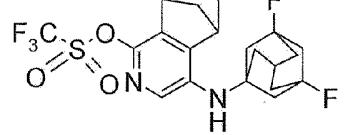
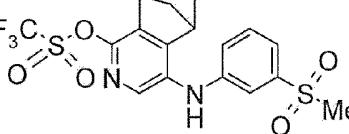
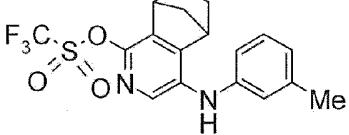
[0194]

[表33]

PEx	PSyn	Str	Data
176	36		ESI+:467
177	36		ESI+:391
178	36		ESI+:408
179	36		ESI+:442
180	36		ESI+:424
181	36		ESI+:457
182	36		ESI+:441

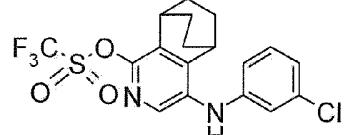
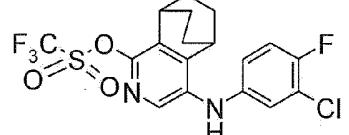
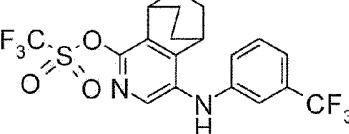
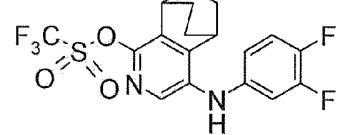
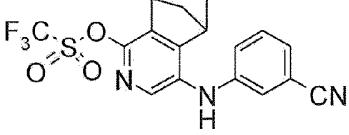
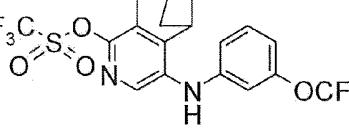
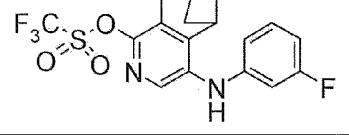
[0195]

[表34]

PEx	PSyn	Str	Data
183	36		ESI+:419
184	36		ESI+:437/439
185	36		ESI+:471
186	36		ESI+:453
187	36		ESI+:479
188	36		ESI+:463
189	36		ESI+:399

[0196]

[表35]

PEx	PSyn	Str	Data
190	36		ESI+:433
191	36		ESI+:451/453
192	36		ESI+:467
193	36		ESI+:435
194	36		ESI+:410
195	36		ESI+:483
196	36		ESI+:417

[0197]

[表36]

PEx	PSyn	Str	Data
197	36		ESI+:413
198	36		ESI+:493
199	36		ESI+:485
200	36		ESI+:515
201	13		ESI:307/309
202	13		ESI:273
203	36		ESI+:421

[0198]

[表37]

PEx	PSyn	Str	Data
204	36		ESI+:429
205	22		ESI+:353
206	22		ESI+:353
207	22		ESI+:319
208	22		ESI+:303
209	22		ESI+:317
210	22		ESI+:315

[0199]

[表38]

PEx	PSyn	Str	Data
211	22		ESI+:338
212	22		ESI+:315
213	22		ESI+:367
214	22		ESI+:365
215	22		ESI+:333
216	22		ESI+:317
217	22		ESI+:317

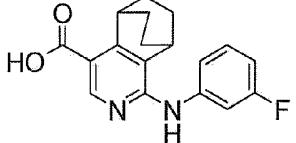
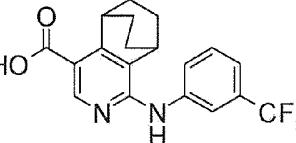
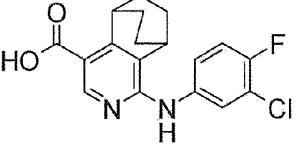
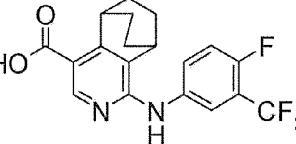
[0200]

[表39]

PEx	PSyn	Str	Data
218	22		ESI+:295
219	22		ESI+:299
220	22		ESI+:287
221	22		ESI+:350
222	22		ESI+:355
223	22		ESI+:329
224	22		ESI+:299

[0201]

[表40]

PEx	PSyn	Str	Data
225	22		ESI+:313
226	22		ESI+:309
227	22		NMR1:1.27-1.39(4H,m),1.77-1.88(4H,m),3.67(1H,brs),4.3(1H,brs),7.3(1H,d,J=7.7Hz),7.54(1H,t,J=8Hz),8.1-8.2(2H,m),8.63(1H,s),8.91(1H,s),12.69(1H,brs)
228	22		ESI+:379
229	22		ESI+:347
230	22		ESI+:381

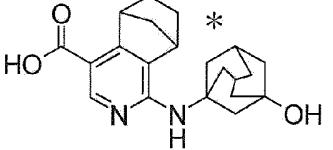
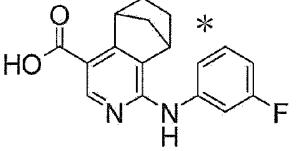
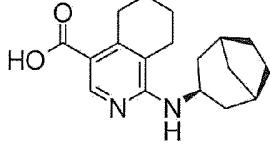
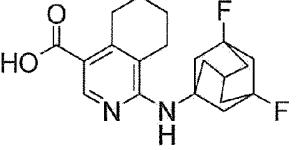
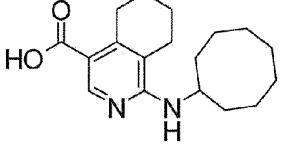
[0202]

[表41]

PEx	PSyn	Str	Data
231	22		ESI+:312
232	22		ESI+:369
233	22		ESI+:389
234	22		ESI+:331
235	22		NMR1:1.01-1.20(2H,m),1.53(1H,m),1.64(1H,m),1.88-2.07(2H,m),3.78(3H,s),3.87(1H,s),4.14(1H,s),6.57(1H,m),7.21(1H,m),7.40(1H,m),7.49(1H,s),8.51(1H,s),8.58(1H,s),12.6(1H,s)
236	22		ESI+:375

[0203]

[表42]

PEx	PSyn	Str	Data
237	22		ESI+:355
238	22		ESI+:299
239	38		ESI+:301
240	38		ESI+:363
241	38		ESI+:303
242	38		ESI+:287
243	38		ESI+:363

[0204]

[表43]

PEx	PSyn	Str	Data
244	38		ESI+:287
245	38		ESI+:304
246	38		ESI+:338
247	38		ESI+:315
248	38		ESI+:320
249	38		ESI-:335
250	38		ESI-:351

[0205]

[表44]

PEx	PSyn	Str	Data
251	38		ESI+:333
252	38		ESI+:367
253	38		ESI+:349
254	38		ESI+:375
255	38		ESI+:363
256	38		ESI+:359
257	38		ESI+:295

[0206]

[表45]

PEx	PSyn	Str	Data
258	38		ESI+:329
259	38		ESI+:347/349
260	38		ESI+:306
261	38		ESI+:379
262	38		ESI+:331
263	38		ESI+:313
264	38		ESI+:309

[0207]

[表46]

PEx	PSyn	Str	Data
265	38		ESI+:389
266	38		ESI+:381
267	38		ESI+:369
268	38		ESI+:317
269	38		ESI+:317
270	38		ESI+:325
271	26		ESI+:259

[0208]

[表47]

PEx	PSyn	Str	Data
272	9		ESI+:212
273	11		ESI+:197/199
274	26		ESI+:335
275	26		ESI+:276
276	26		ESI+:310
277	26		ESI+:309
278	35		ESI+:305

[0209]

[表48]

PEx	PSyn	Str	Data
279	26		ESI+:325
280	26		ESI+:292
281	35		ESI+:287
282	35		ESI+:321
283	35		ESI+:339
284	35		ESI+:347
285	35		ESI+:331

[0210]

[表49]

PEx	PSyn	Str	Data
286	35		ESI+:335
287	35		ESI+:269
288	35		ESI+:301
289	35		ESI+:278
290	35		ESI+:319/321
291	35		ESI+:281
292	35		ESI+:351

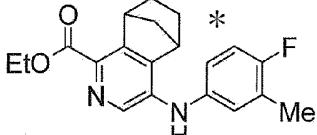
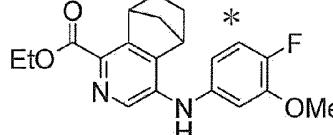
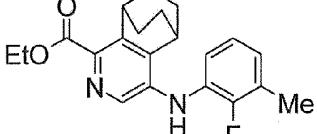
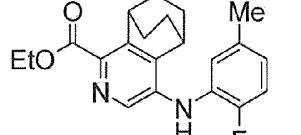
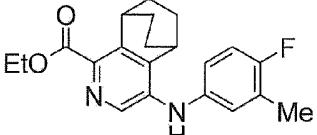
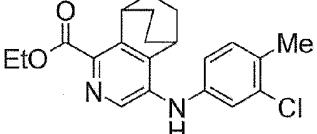
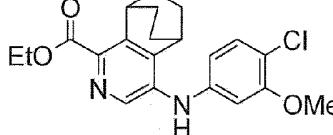
[0211]

[表50]

PEx	PSyn	Str	Data
293	35		ESI+:303
294	35		ESI+:361
295	35		ESI+:353
296	35		ESI+:383
297	35		ESI+:289
298	35		ESI+:289
299	39		ESI+:297

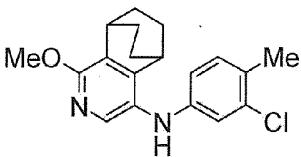
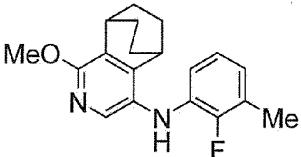
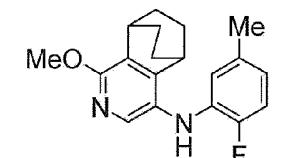
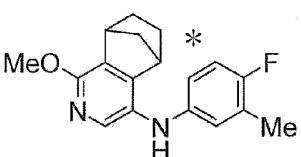
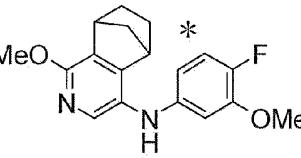
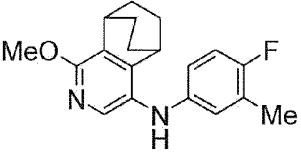
[0212]

[表51]

PEx	PSyn	Str	Data
300	37		ESI+:341
301	37		ESI+:357
302	37		ESI+:355
303	37		ESI+:355
304	37		ESI+:355
305	37		ESI+:371/373
306	37		ESI+:387/389

[0213]

[表52]

PEx	PSyn	Str	Data
307	34		ESI+:329/331
308	34		ESI+:313
309	34		ESI+:313
310	41		ESI+:299
311	34		ESI+:345/347
312	41		ESI+:315
313	41		ESI+:313

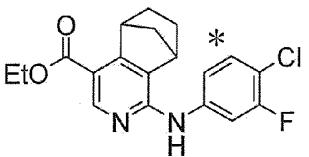
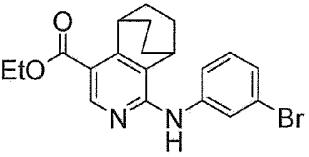
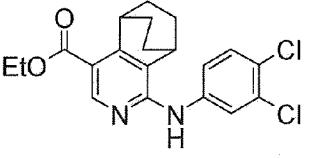
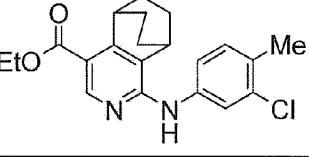
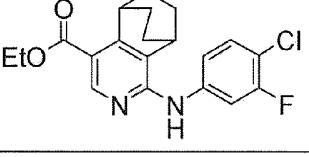
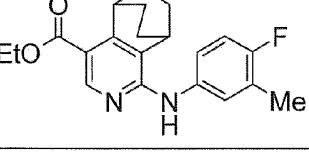
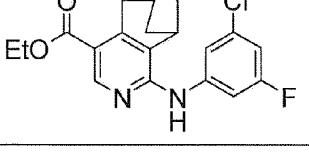
[0214]

[表53]

PEx	PSyn	Str	Data
314	21		ESI+:341
315	21		ESI+:357
316	21		ESI+:405/407
317	21		ESI+:387/389
318	21		ESI+:419/421
319	21		ESI+:377
320	21		ESI+:357

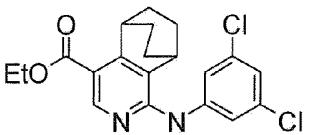
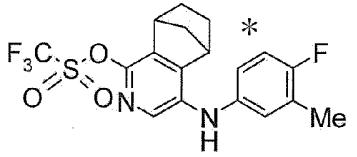
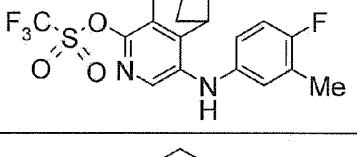
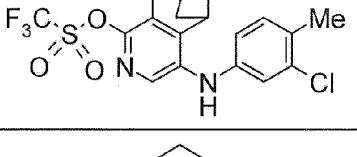
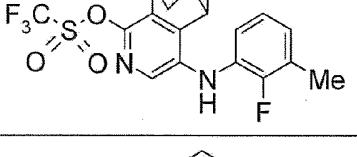
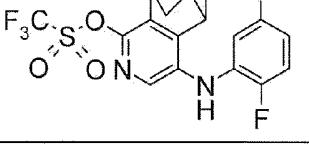
[0215]

[表54]

PEx	PSyn	Str	Data
321	21		ESI+:361
322	21		ESI+:401/403
323	21		ESI+:391
324	21		ESI+:371
325	21		ESI+:375
326	21		ESI+:355
327	21		ESI+:357

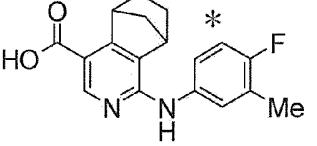
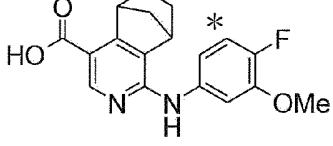
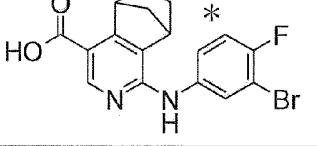
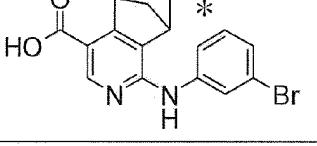
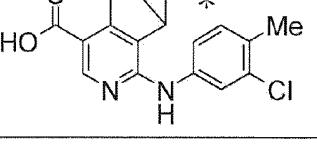
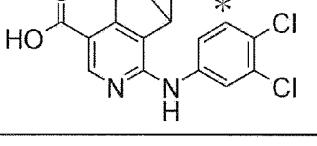
[0216]

[表55]

PEx	PSyn	Str	Data
328	21		ESI+:391
329	36		ESI+:417
330	36		ESI+:433
331	36		ESI+:431
332	36		ESI+:447/449
333	36		ESI+:431
334	36		ESI+:431

[0217]

[表56]

PEx	PSyn	Str	Data
335	36		ESI+:463/465
336	22		ESI+:313
337	22		ESI+:329
338	22		ESI+:377/379
339	22		ESI+:359/361
340	22		ESI+:329
341	22		ESI+:349

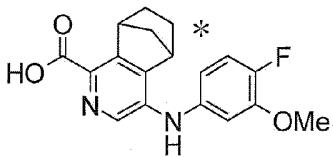
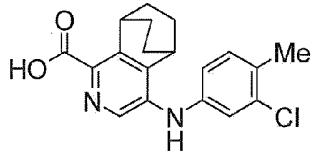
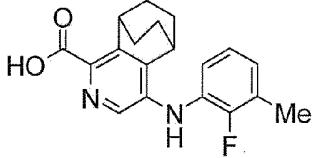
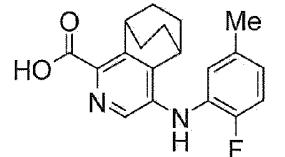
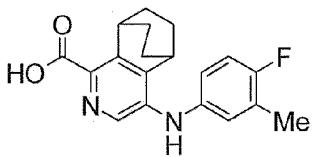
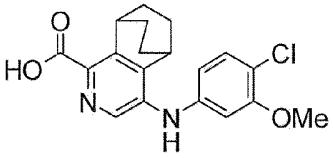
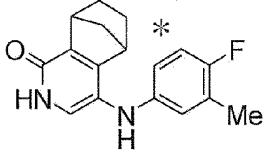
[0218]

[表57]

PEx	PSyn	Str	Data
342	22		ESI+:333
343	22		ESI+:391/393
344	22		ESI+:373/375
345	22		ESI+:363
346	22		ESI+:343
347	22		ESI+:347
348	38		ESI+:313

[0219]

[表58]

PEx	PSyn	Str	Data
349	38		ESI+:329
350	38		ESI+:343/345
351	38		ESI+:327
352	38		ESI+:327
353	38		ESI+:327
354	38		ESI+:359/361
355	35		ESI+:285

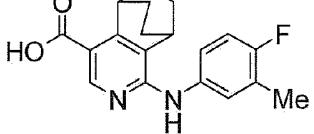
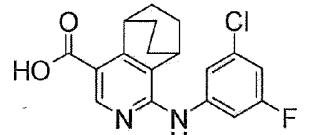
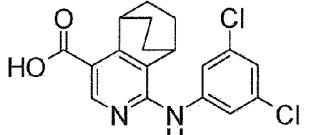
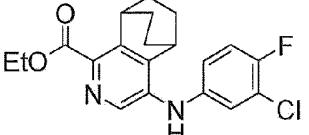
[0220]

[表59]

PEx	PSyn	Str	Data
356	35		ESI+:299
357	35		ESI+:299
358	35		ESI+:299
359	35		ESI+:315/317
360	39		ESI+:301
361	39		ESI+:331/333

[0221]

[表60]

PEx	PSyn	Str	Data
362	22		ESI+:327
363	22		ESI+:347
364	22		ESI+:363
365	37		ESI+:375/377

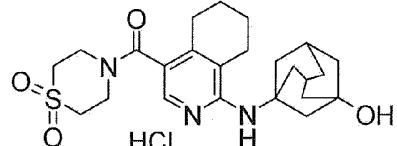
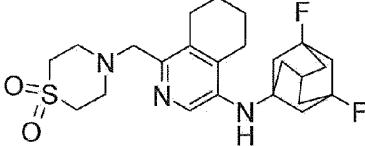
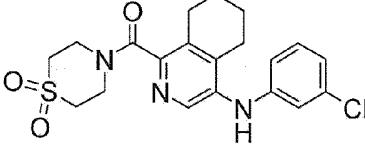
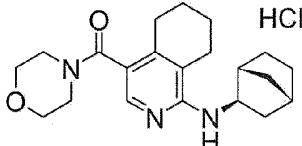
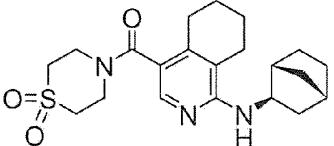
[0222]

[表61]

Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5-1	
5-2	
6	

[0223]

[表62]

Ex	Str
7-1	
7-2	
8	
9	
10	
11	
12	

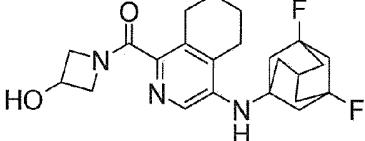
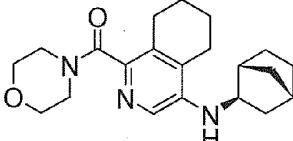
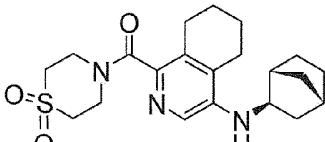
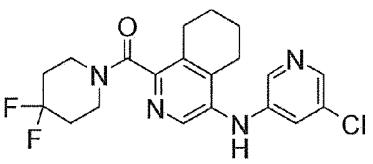
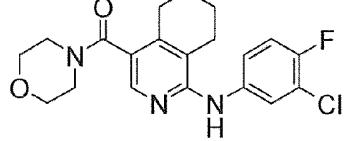
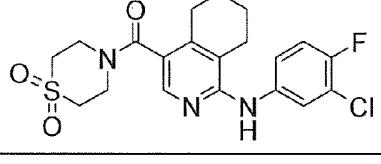
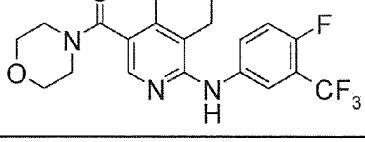
[0224]

[表63]

Ex	Str
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

[0225]

[表64]

Ex	Str
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

[0226]

[表65]

Ex	Str
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

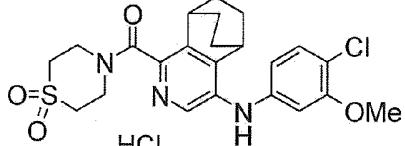
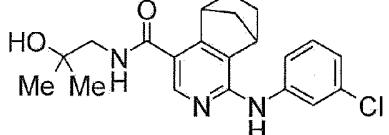
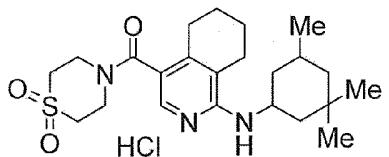
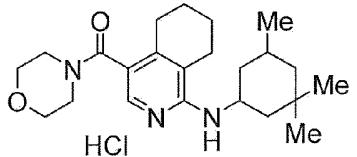
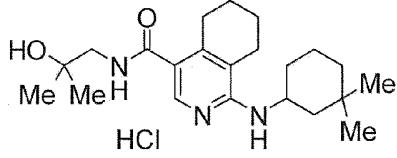
[0227]

[表66]

Ex	Str
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

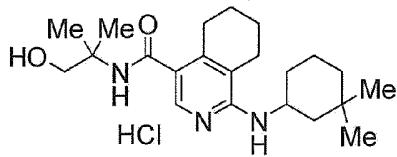
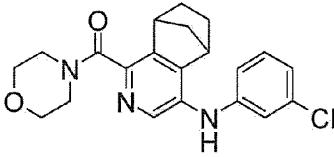
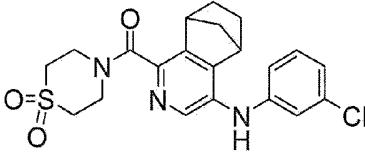
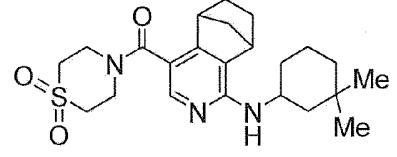
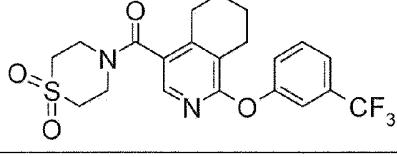
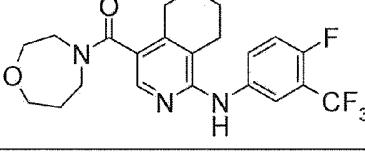
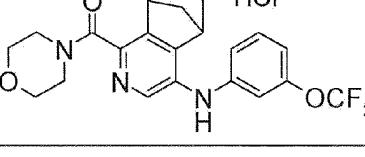
[0228]

[表67]

Ex	Str
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

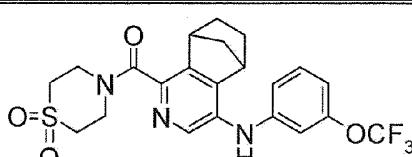
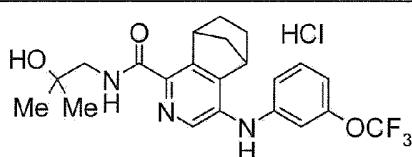
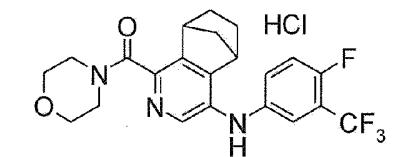
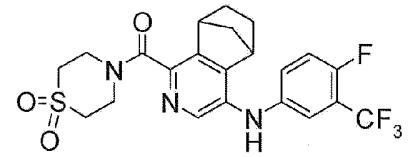
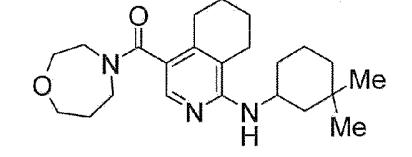
[0229]

[表68]

Ex	Str
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

[0230]

[表69]

Ex	Str
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

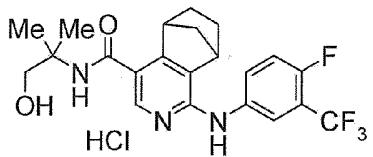
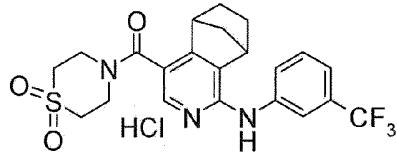
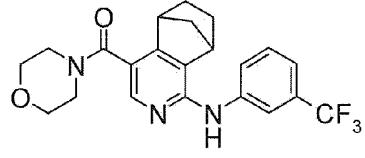
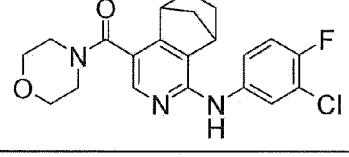
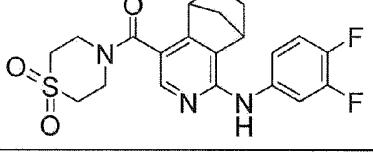
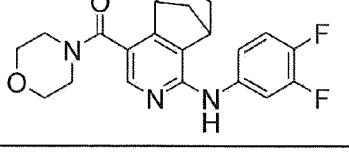
[0231]

[表70]

Ex	Str
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

[0232]

[表71]

Ex	Str
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

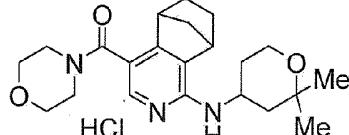
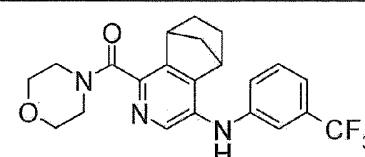
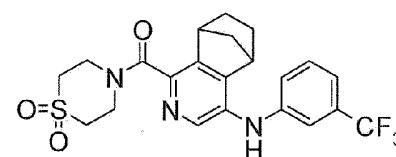
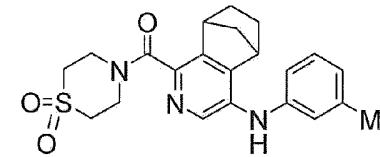
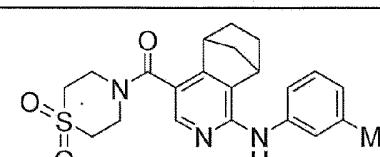
[0233]

[表72]

Ex	Str
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

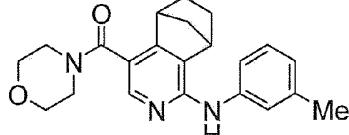
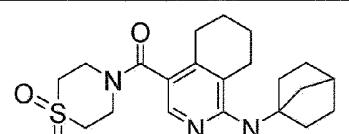
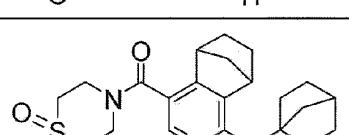
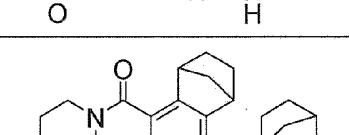
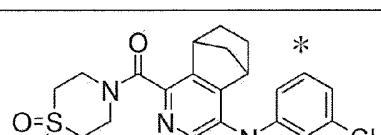
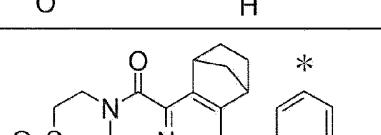
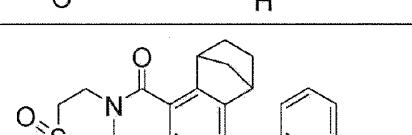
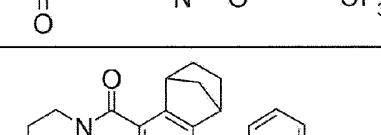
[0234]

[表73]

Ex	Str
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

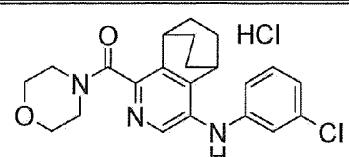
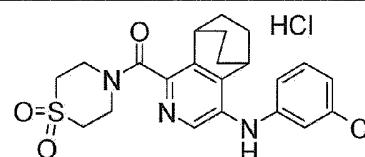
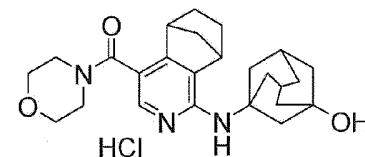
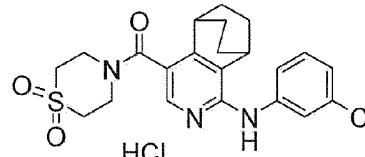
[0235]

[表74]

Ex	Str
90	
91	
92	
93	
94 -1	
94 -2	
95	
96	

[0236]

[表75]

Ex	Str
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

[0237]

[表76]

Ex	Str
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

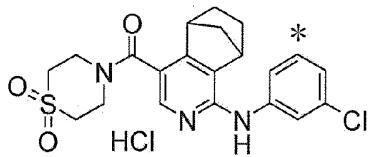
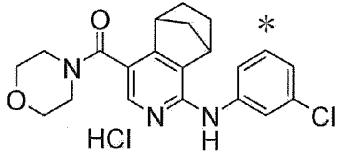
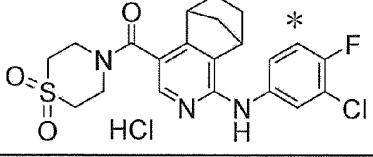
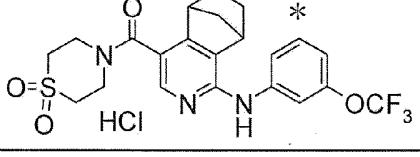
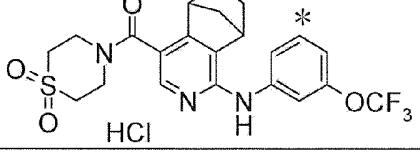
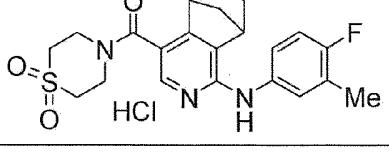
[0238]

[表77]

Ex	Str
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117 -1	

[0239]

[表78]

Ex	Str
117 -2	
118	
119 -1	
119 -2	
120 -1	
120 -2	
121	

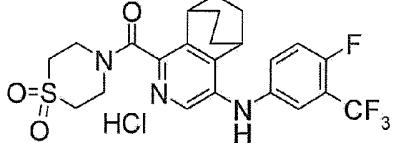
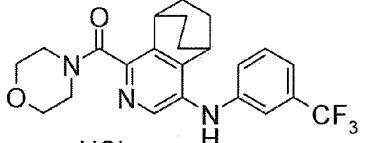
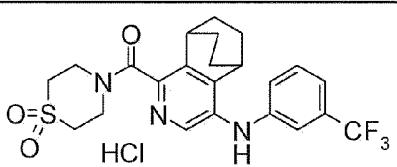
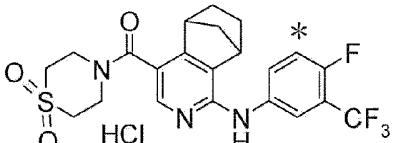
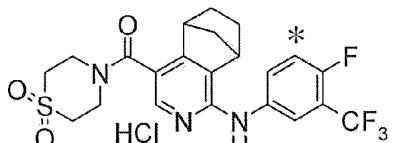
[0240]

[表79]

Ex	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

[0241]

[表80]

Ex	Str
129	
130	
131	
132 -1	
132 -2	
133 -1	
133 -2	

[0242]

[表81]

Ex	Str
134	
135 -1	
135 -2	
136 -1	
136 -2	
137	
138	

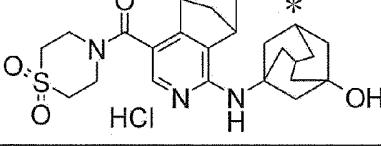
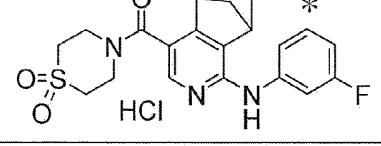
[0243]

[表82]

Ex	Str
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

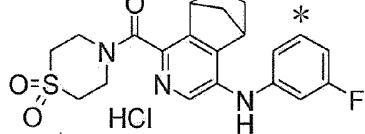
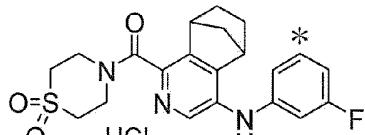
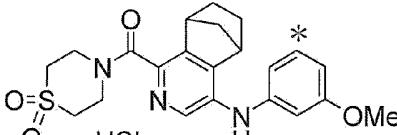
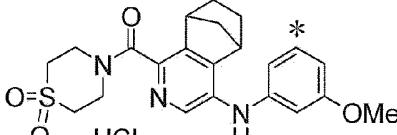
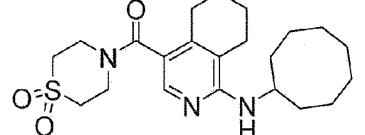
[0244]

[表83]

Ex	Str
146	
147 -1	
147 -2	
148	
149	
150	
151	

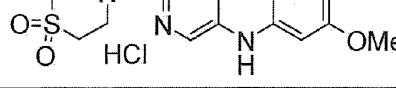
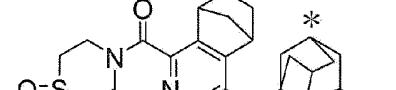
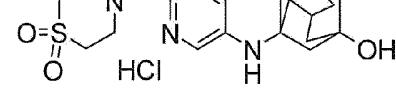
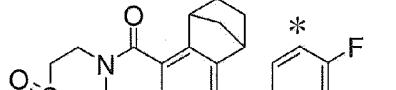
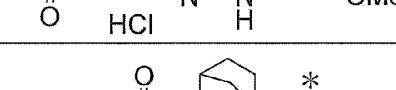
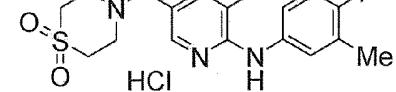
[0245]

[表84]

Ex	Str
152 -1	
152 -2	
153 -1	
153 -2	
154	
155	
156	

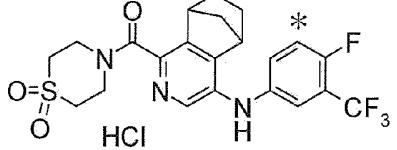
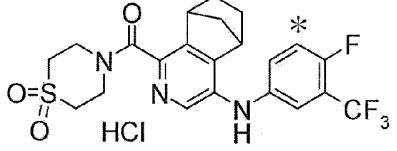
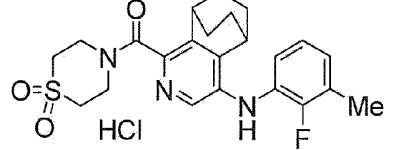
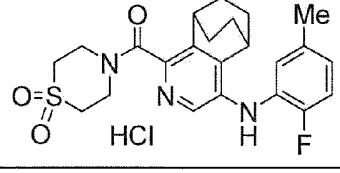
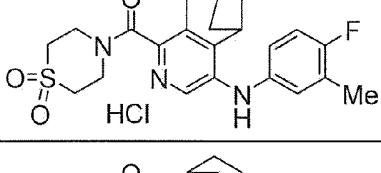
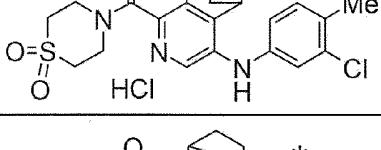
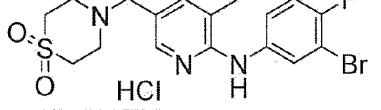
[0246]

[表85]

Ex	Str
157	
158 -1	
158 -2	
159	
160	
161	
162	

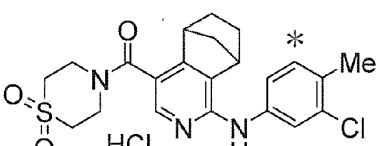
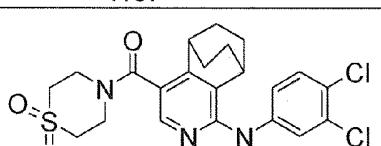
[0247]

[表86]

Ex	Str
163 -1	
163 -2	
164	
165	
166	
167	
168	

[0248]

[表87]

Ex	Str
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

[0249]

[表88]

Ex	Str
176	
177	
178	
179	
180	

[0250]

[表89]

Ex	Syn	Data
1	1	NMR1:1.63-1.86(4H,m),2.38-2.72(4H,m),3.12-3.38(2H,m),3.40-3.70(6H,m),6.95(1H,ddd,J=0.7,1.9,8.6Hz),7.26(1H,t,J=7.9Hz),7.6-7.66(1H,m),7.83(1H,s),7.88(1H,t,J=1.9Hz),8.04(1H,s);ESI+:372
2	2	NMR1:1.7-1.81(4H,m),2.59-2.65(2H,m),2.98-3.05(2H,m),3.42-3.49(4H,m),3.61-3.7(4H,m),6.98(1H,dd,J=2,7.9Hz),7.07(1H,dd,J=2.1,8.2Hz),7.13(1H,t,J=2Hz),7.3(1H,dd,J=7.9,8.2Hz),7.94(1H,s),8.19(1H,s);ESI+:408
3	3	NMR1:1.61-1.73(4H,m),1.87-2.14(4H,m),2.59-2.69(2H,m),2.81-2.89(2H,m),3.21-3.24(2H,m),3.76-3.79(2H,m),7.7(1H,dd,J=7.7,8Hz),7.85(1H,dd,J=1.9,8Hz),7.96(1H,dd,J=1.9,7.7Hz),8.04(1H,t,J=1.9Hz),9.02(1H,s);ESI+:455
4	4	NMR1:1.44-1.90(18H,m),2.38-2.56(2H,m),3.22-3.79(10H,m),4.00-4.11(1H,m),7.22-7.62(1H,m),7.71(1H,s);ESI+:372
5-1	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.90-2.01(2H,m),3.18-3.35(4H,m),3.58-3.64(2H,m),3.78-4.14(4H,m),7.09-7.15(1H,m),7.29(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.35(1H,t,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.55(1H,brs);ESI+:450,452;[α]D:-91.25(c=0.32,MeOH)
5-2	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.90-2.01(2H,m),3.18-3.35(4H,m),3.58-3.64(2H,m),3.78-4.14(4H,m),7.09-7.15(1H,m),7.29(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.35(1H,t,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.55(1H,brs);ESI+:450/452;[α]D:+116.73(c=0.245,MeOH)
6	6	NMR1:1.2-1.35(5H,m),1.75-1.88(5H,m),3.01-3.06(1H,m),3.3-3.34(2H,q),3.5-3.55(1H,m),3.6-3.64(4H,m),7.00(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),7.33(1H,dd,J=8.0,8.0Hz),7.70(1H,dd,J=8.0,2.0Hz),8.05(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,s);ESI+:399
7-1	7	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.89-1.95(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.57-3.62(2H,m),3.82-3.96(4H,m),6.89-6.93(1H,m),7.10(1H,ddd,J=2.7,7,12.7Hz),7.3-7.37(1H,m),8.18(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:434;[α]D:-102.4(c=0.275,MeOH)
7-2	7	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.89-1.95(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.57-3.62(2H,m),3.82-3.96(4H,m),6.89-6.93(1H,m),7.10(1H,ddd,J=2.7,7,12.7Hz),7.3-7.37(1H,m),8.18(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:434;[α]D:+103.2(c=0.310,MeOH)
8	8	NMR1:1.45-1.54(1H,m),1.56-1.63(2H,m),1.64-1.75(5H,m),1.76-1.84(2H,),1.96-2.13(8H,m),2.25(2H,brs),2.42-2.51(1H,m),2.55-2.66(1H,m),3.58-3.84(8H,m),7.93(1H,s);ESI+:460
9	9	NMR1:1.63-1.85(10H,m),1.97-2.19(6H,m),2.38-2.51(3H,m),2.74-2.81(2H,m),2.83-2.9(4H,m),3.01-3.08(4H,m),3.59(2H,s),4.05(1H,s),7.99(1H,s);ESI+:466

[0251]

[表90]

Ex	Syn	Data
10	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.56-2.62(2H,m),2.65-2.72(2H,m),3.1-3.18(2H,m),3.22-3.3(2H,m),3.56-3.64(2H,m),4.03-4.1(2H,m),6.84-6.9(2H,m),6.95(1H,t,J=2.1Hz),7.22(1H,t,J=8.1Hz),7.8(1H,s),8.2(1H,s);ESI+:420;Temp:250.5
11	4	NMR1:1.02-1.20(4H,m),1.36-1.84(10H,m),2.24-2.36(2H,m),2.38-2.52(2H,m),3.23-3.78(8H,m),6.80-7.40(1H,brs),7.74(1H,s),12.70-13.50(1H,brs);ESI+:356
12	1	NMR1:1.02-1.84(14H,m),2.18-2.44(4H,m),3.04-3.30(4H,m),3.62-3.88(4H,m),5.00-5.60(1H,brs),6.55(1H,s),7.84(1H,s);ESI+:404
13	4	NMR1:1.38-1.46(2H,m),1.55-1.90(12H,m),2.20-2.30(2H,m),2.36-2.44(2H,m),3.20-3.80(10H,m),4.10-4.22(1H,m),7.08-7.40(1H,brs),7.72(1H,s),13.22-13.62(1H,brs);ESI+:370
14	1	NMR1:1.34-1.84(16H,m),2.16-2.32(4H,m),3.06-3.24(4H,m),3.48-4.18(4H,m),4.25-4.40(1H,m),5.48(1H,d,J=7.7Hz),7.80(1H,s);ESI+:418
15	1	NMR1:1.00-1.70(8H,m),1.90-2.26(4H,m),2.57-2.92(4H,m),3.13-3.25(4H,m),3.73-3.95(4H,m),5.85(1H,brs),7.88-8.00(2H,m);ESI+:390
16	1	NMR1:1.70-1.79(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.61-2.72(2H,m),3.20-3.34(2H,brm),3.46-3.76(8H,brm),6.86-6.93(1H,m),7.35-7.42(1H,m),7.72-7.78(1H,m),7.85(1H,brs),7.87(1H,s),8.18(1H,s);ESI+:422;Temp:129.5
17	1	NMR1:1.69-1.79(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.60-2.71(2H,m),3.00-3.35(6H,brm),3.72(4H,brs),6.88-6.94(1H,m),7.36-7.43(1H,m),7.71-7.77(1H,m),7.88(1H,brs),8.04(1H,s),8.21(1H,s);ESI+:470.3
18	1	NMR1:1.6-1.68(2H,m),1.71-1.88(8H,m),2-2.23(6H,m),2.41-2.45(3H,m),2.57-2.65(2H,m),3.12-3.25(4H,m),3.56-3.64(2H,m),4-4.07(2H,m),4.34(1H,s),8.08(1H,s);ESI+:480
19	4	NMR1:1.66-1.73(2H,m),1.75-1.84(8H,m),2.01-2.26(6H,m),2.43-2.52(1H,m),2.55-2.62(4H,m),3.13-3.2(2H,m),3.5-3.56(2H,m),3.61-3.71(4H,m),6.55(1H,s),8.16(1H,s);ESI+:432
20	1	1HNMR:1.57-1.67(2H,m),1.69-1.87(8H,m),2-2.23(6H,m),2.43-2.53(3H,m),2.62-2.83(2H,m),3.71(1H,dd,J=4.3,10.4Hz),3.86(1H,dd,J=4.3,9.6Hz),4.17(1H,dd,J=6.8,10.4Hz),4.22(1H,dd,J=6.8,9.6Hz),4.33(1H,brs),4.4-4.48(1H,m),5.66(1H,d,J=6.2Hz),8.04(1H,s);ESI+:418
21	1	NMR1:1.05-1.17(2H,m),1.29-1.4(1H,m),1.4-1.57(4H,m),1.6-1.81(5H,m),2.19-2.26(2H,m),2.31-2.59(5H,m),3.09-3.18(2H,m),3.43-3.51(2H,m),3.55-3.68(4H,m),4.61(1H,d,J=5.7Hz),7.59(1H,s);ESI+:356

[0252]

[表91]

Ex	Syn	Data
22	1	NMR1:1.05-1.3(3H,m),1.4-1.57(4H,m),1.6-1.81(5H,m),2.19-2.27(2H,m),2.31-2.5(3H,m),2.55-2.64(2H,m),3.08-3.17(2H,m),3.18-3.25(2H,m),3.55-3.64(2H,m),3.97-4.08(2H,m),4.7(1H,d,J=5.7Hz),7.61(1H,s);ESI+:404
23	1	NMR1:1.69-1.79(4H,m),1.88-2.12(4H,m),2.56-2.69(4H,m),3.24-3.32(2H,m),3.73-3.8(2H,m),7.28(1H,t,J=2.2Hz),8.02(1H,d,J=2.2Hz),8.04(1H,s),8.18(1H,d,J=2.2Hz),8.24(1H,s);ESI+:407
24	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.58-2.69(2H,m),3.20-3.33(2H,brm),3.48-3.77(8H,brm),7.31-7.37(1H,m),7.67(1H,ddd,J=2.7,4.3,9.0Hz),7.85(1H,s),8.02(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.07(1H,s);ESI+:390
25	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.57-2.70(2H,m),3.00-3.38(6H,brm),3.72(4H,brs),7.31-7.38(1H,m),7.68(1H,ddd,J=2.7,4.3,9.0Hz),8.01(1H,s),8.03(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.10(1H,s);ESI+:438
26	1	NMR1:1.68-1.80(2H,m),1.81-1.93(2H,m),2.59-2.77(2H,m),3.16-3.35(2H,brm),3.48-3.79(8H,brm),7.39-7.47(1H,m),7.85(1H,s),8.06-8.18(2H,m),8.24(1H,s);ESI+:424
27	4	NMR1:1.09-1.32(4H,m),1.42-1.59(5H,m),1.61-1.82(6H,m),2.22-2.28(2H,m),2.96-3.02(2H,m),3.03(3H,s),3.32-3.4(2H,m),3.62-3.7(2H,m),6.55(1H,s),7.65(1H,s),8.71(1H,brs);ESI+:392
28	1	NMR1:3.18-3.28(4H,m),3.80-4.00(4H,m),4.19-4.32(4H,m),7.01(1H,d,J=8Hz),7.31(1H,t,J=8Hz),7.66(1H,d,J=8Hz),7.95(1H,s),8.18(1H,s),8.53(1H,s);ESI+:424/426
29	1	NMR1:1.68-1.78(2H,m),1.80-1.91(2H,m),2.58-2.72(2H,m),3.00-4.53(10H,brm),7.40-7.49(1H,m),8.02(1H,s),8.06-8.13(1H,m),8.18(1H,dd,J=2.7,6.0Hz),8.27(1H,s);ESI+:472
30	1	NMR1:1.63-1.90(4H,m),2.46-2.70(4H,m),3.02-3.36(4H,m),3.54-3.90(3H,m),4.18-4.45(1H,m),6.93-6.98(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.62-7.65(1H,m),7.90(1H,t,J=2.0Hz),8.00(1H,s),8.07(1H,s);ESI+:420;Temp:168.1
31	2	NMR1:1.71-1.81(4H,m),2.61-2.67(2H,m),2.99-3.06(2H,m),3.42-3.49(4H,m),3.63-3.69(4H,m),7.26(1H,d,J=7.9Hz),7.35-7.41(2H,m),7.5(1H,dd,J=7.9,8.2Hz),8.1(1H,s),8.22(1H,s);ESI+:442
32	1	NMR1:1.68-1.78(4H,m),2.57-2.71(4H,m),3.12-3.19(2H,m),3.48-3.55(2H,m),3.66(4H,b.s),7.24(1H,dd,J=2.3,8.2Hz),7.41(1H,b.s),7.5(1H,d,J=7.8Hz),7.61(1H,dd,J=7.8,8.2Hz),8.05(1H,s);ESI+:407
33	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.59-2.77(4H,m),3.09-3.18(2H,m),3.25-3.32(2H,m),3.56-3.65(2H,m),4.03-4.13(2H,m),7.28(1H,d,J=8.2Hz),7.43(1H,brs),7.52(1H,d,J=7.8Hz),7.62(1H,dd,J=7.8,8.2Hz),8.04(1H,s);ESI+:455

[0253]

[表92]

Ex	Syn	Data
34	1	NMR1:1.67-1.78(4H,m),1.88-2.12(4H,m),2.61-2.75(4H,m),3.2-3.27(2H,m),3.73-3.8(2H,m),7.17-7.19(1H,m),7.36-7.4(3H,m),8.24(1H,s);ESI+:423
35	1	NMR1:1.90-2.15(2H,m),2.75-2.92(4H,m),3.38-3.65(8H,m),6.95(1H,dd,J=10,2Hz),7.28(1H,t,J=10Hz),7.70(1H,dd,J=10,2Hz),7.98(1H,s),8.00(1H,t,J=2Hz),8.43(1H,s);ESI+:358/360
36	1	NMR1:1.68-1.79(4H,m),2.59-2.61(2H,m),2.67-2.7(2H,m),3.11-3.17(2H,m),3.23-3.28(2H,m),3.59-3.62(2H,m),4.05-4.08(2H,m),7.13(1H,d,J=7.7Hz),7.19(1H,d,J=8.2Hz),7.24(1H,brs),7.43(1H,d,J=7.7,8.2Hz),7.98(1H,s),8.23(1H,s);ESI+:454;Temp:183.2
37	1	NMR1:1.67-1.79(4H,m),2.56-2.62(2H,m),2.65-2.71(2H,m),3.11-3.17(2H,m),3.23-3.29(2H,m),3.59-3.62(2H,m),4.05-4.08(2H,m),6.76(1H,d,J=8.2Hz),6.86(1H,brs),6.94(1H,dd,J=1.7,8.2Hz),7.32(1H,t,J=8.2Hz),7.93(1H,s),8.23(1H,s);ESI+:470
38	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.07-1.24(2H,m),1.33-1.42(1H,m),1.49-1.63(3H,m),1.64-1.76(3H,m),1.77-1.86(2H,m),1.92-2.04(1H,m),2.32-2.46(1H,m),2.44-2.58(1H,m),2.54-2.68(2H,m),3.02-3.38(4H,brm),3.59-3.84(4H,brm),4.20-4.33(1H,m),7.39(1H,brs),8.00(1H,s);ESI+:420
39	1	NMR1:1-1.16(2H,m),1.51(1H,d,J=8.8Hz),1.65(1H,d,J=8.9Hz),1.86-1.96(2H,m),3.38-3.68(9H,m),3.84(1H,brs),6.9-6.94(1H,m),7.26(1H,t,J=8.1Hz),7.66-7.71(1H,m),7.97(1H,s),7.99(1H,t,J=2.1Hz),8.68(1H,s);ESI+:384
40	1	NMR1:1.01-1.17(2H,m),1.51(1H,d,J=8.9Hz),1.66(1H,d,J=8.9Hz),1.85-2(2H,m),3.23(4H,brs),3.47(1H,brs),3.84(1H,brs),3.9(4H,brs),6.89-6.96(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.63-7.72(1H,m),8.01(1H,t,J=2Hz),8.09(1H,s),8.31(1H,s),8.71(1H,s);ESI+:432
41	4	NMR1:1.22-1.38(4H,m),1.72-1.88(4H,m),3.18(3H,brs),3.34(2H,brs),3.42(1H,brs),3.71(2H,brs),3.81(3H,s),4.08(2H,brs),6.62(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),6.84(1H,d,J=2.4Hz),7.26(1H,d,J=8.8Hz),8.36(1H,s),8.41(1H,brs);ESI+:476/478
42	1	NMR1:1.02-1.1(2H,m),1.12(6H,s),1.49(1H,d,J=8.9Hz),1.61(1H,d,J=8.9Hz),1.9-1.96(2H,m),3.2-3.25(2H,m),3.83(1H,brs),3.92(1H,brs),4.54(1H,s),6.9-6.95(1H,m),7.27(1H,t,J=8.1Hz),7.64-7.68(1H,m),7.97(1H,t,J=6.1Hz),8.06(1H,t,J=2Hz),8.34(1H,s),8.71(1H,s);ESI+:386
43	1	NMR1:1.63-1.72(2H,m),1.74-1.84(2H,m),2.07-2.17(3H,m),2.20-2.31(3H,m),2.35-2.46(8H,m),3.24(4H,brs),3.76(4H,brs),5.36(1H,s),7.90(1H,s);ESI+:498

[0254]

[表93]

Ex	Syn	Data
44	4	NMR1:0.75-0.90(2H,m),0.90(1.5H,s),0.91(1.5H,s),0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.35-1.43(1H,m),1.48-1.59(2H,m),1.66-1.75(2H,m),1.75-1.85(2H,m),1.86-1.99(2H,m),2.33-2.46(1H,m),2.45-2.54(1H,m),2.55-2.66(2H,m),3.03-3.34(4H,brm),3.60-3.84(4H,brm),4.25-4.38(1H,m),7.42(1H,brs),7.99(1H,s);ESI+:434
45	4	NMR1:0.76-0.89(2H,m),0.90(1.5H,s),0.91(1.5H,s),0.99(3H,s),1.03(3H,s),1.35-1.44(1H,m),1.48-1.61(2H,m),1.67-1.76(2H,m),1.76-2.00(4H,m),2.35-2.46(1H,m),2.45-2.56(1H,m),2.59-2.78(2H,m),3.24-3.42(4H,brm),3.52-3.78(4H,brm),4.18-4.32(1H,m),7.39(1H,brs),7.74(1H,s);ESI+:386
46	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.08-1.24(2H,m),1.15(6H,s),1.34-1.42(1H,m),1.52-1.63(3H,m),1.65-1.76(3H,m),1.76-1.84(2H,m),1.90-1.99(1H,m),2.35-2.46(1H,m),2.45-2.54(1H,m),2.77-2.83(2H,m),3.22(2H,d,J=6.0Hz),4.18-4.30(1H,m),7.44(1H,brs),7.80(1H,s),8.46(1H,brs);ESI+:374
47	4	NMR1:0.99(3H,s),1.03(3H,s),1.06-1.24(2H,m),1.34-1.43(1H,m),1.51-1.63(3H,m),1.63-1.77(3H,m),1.77-1.87(2H,m),1.93-2.02(1H,m),2.34-2.46(1H,m),2.45-2.55(1H,m),2.59-2.79(2H,m),3.33(4H,brs),3.66(4H,brs),4.12-4.25(1H,m),7.41(1H,brs),7.75(1H,s);ESI+:372
48	4	NMR1:0.99(3H,s),1.04(3H,s),1.08-1.25(2H,m),1.30(6H,s),1.34-1.42(1H,m),1.51-1.63(3H,m),1.65-1.85(5H,m),1.90-1.99(1H,m),2.34-2.45(1H,m),2.44-2.54(1H,m),2.73-2.81(2H,m),3.48(2H,brs),4.19-4.32(1H,m),7.40(1H,brs),7.72(1H,s),7.94(1H,brs);ESI+:373
49	1	NMR1:1.06-1.18(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.97(2H,m),3.36-3.57(6H,m),3.65(4H,brs),6.87(1H,dd,J=1.6,7.9Hz),6.94-6.99(2H,m),7.24(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),8.17(1H,s),8.32(1H,s);ESI+:384
50	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
51	1	NMR1:0.967(3H,s),0.974(1.5H,s),0.98(1.5H,s),1.01-1.27(6H,m),1.32-1.47(2H,m),1.48-1.68(4H,m),1.81-1.90(1H,m),1.91-2.04(1H,m),3.19-3.29(4H,m),3.43(1H,s),3.62(1H,s),3.84-4.01(4H,m),4.03-4.16(1H,m),6.14(1H,t,J=8.6Hz),7.91(1H,s);ESI+:432
52	1	NMR1:1.73-1.90(4H,m),2.61-2.75(2H,m),2.75-2.84(2H,m),3.02-3.37(4H,brm),3.50-3.86(4H,brm),7.49-7.54(1H,m),7.58(1H,s),7.60-7.65(1H,m),7.67-7.73(1H,m),7.95(1H,s);ESI+:455;Temp:18.1.9

[0255]

[表94]

Ex	Syn	Data
53	1	NMR1:1.66-1.79(3H,m),1.81-1.93(3H,m),2.53-2.69(4H,m),3.35-3.43(2H,m),3.56-3.63(1H,m),3.64-3.82(5H,m),7.40-7.47(1H,m),7.85(1H,s),8.08-8.16(2H,m),8.23(1H,s);ESI+:438
54	4	NMR1:1.1-1.19(2H,m),1.57(1H,d,J=9Hz),1.73(1H,d,J=9Hz),1.92-2.01(2H,m),3.35-3.74(10H,m),6.87(1H,d,J=8.2Hz),7.02(1H,brs),7.12(1H,dd,J=1.6,8.2Hz),7.39(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,s),8.72(1H,s);ESI+:434
55	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.67(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.19-3.3(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.83-4.13(4H,m),6.81(1H,d,J=8.2Hz),6.92(1H,brs),7.05(1H,dd,J=1.6,8.2Hz),7.35(1H,t,J=8.2Hz),8.2(1H,s),8.49(1H,s);ESI+:482
56	4	NMR1:1.07-1.13(8H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.65(1H,d,J=9Hz),1.88-2(2H,m),3.2-3.3(2H,m),3.55(1H,brs),4.31-4.36(2H,m),6.83(1H,d,J=8.2Hz),6.96(1H,brs),7.08(1H,dd,J=1.5,8.2Hz),7.36(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,s),8.3(1H,t,J=6Hz),8.6(1H,s);ESI+:436
57	4	NMR1:1.12-1.18(2H,m),1.57(1H,d,J=9.1Hz),1.71(1H,d,J=9.1Hz),1.93-1.99(2H,m),3.36-3.71(10H,m),7.39-7.45(3H,m),8.22(1H,s),8.69(1H,s);ESI+:436
58	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.65(1H,d,J=9Hz),1.86-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.49(1H,brs),3.6(1H,brs),3.84-4.12(4H,m),7.31-7.43(3H,m),8.16(1H,s),8.45(1H,s);ESI+:484
59	1	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.50(1H,d,J=9.0Hz),1.65(1H,d,J=9.0Hz),1.87-1.96(2H,m),3.18-3.30(4H,m),3.50(1H,brs),3.60(1H,brs),3.83-4.14(4H,m),7.02-7.07(1H,m),7.18(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.31(1H,t,J=9.0Hz),8.13(1H,s),8.28(1H,brs);ESI+:450/452
60	1	NMR1:0.96(3H,s),0.98(3H,s),1.03-1.18(2H,m),1.21-1.31(1H,m),1.32-1.40(1H,m),1.44-1.54(1H,m),1.51-1.63(2H,m),1.63-1.74(3H,m),1.74-1.83(2H,m),1.83-1.92(1H,m),1.93-2.02(1H,m),2.27-2.39(2H,m),2.42-2.57(2H,m),3.36-3.45(2H,m),3.53-3.61(1H,m),3.63-3.78(5H,m),4.08-4.20(1H,m),5.37(1H,d,J=7.9Hz),7.68(1H,s);ESI+:386
61	4	NMR1:1.05-1.28(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.02(1H,d,J=8.0Hz),7.47(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),8.12(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:482
62	4	NMR1:1.06-1.16(1H,m),1.17-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.49(1H,s),3.54(4H,brs),3.65(4H,brs),3.91(1H,s),7.04(1H,d,J=7.9Hz),7.48(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),7.71(1H,d,J=8.1Hz),7.81(1H,s),7.99(1H,s),9.54(1H,brs);ESI+:434

[0256]

[表95]

Ex	Syn	Data
63	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.56(1H,d,J=8.7Hz),1.70(1H,d,J=8.7Hz),1.89-2.03(2H,m),3.46(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.39-7.48(1H,m),7.99(1H,s),8.15-8.25(2H,m),8.80(1H,s);ESI+:436
64	1	NMR:1.06-1.19(2H,m),1.50(1H,d,J=9.0Hz),1.65(1H,d,J=9.0Hz),1.84-1.97(2H,m),3.36-3.44(1H,m),3.45-3.57(5H,m),3.60-3.71(4H,m),6.98-7.04(1H,m),7.14(1H,dd,J=6.6,2.4Hz),7.29(1H,t,J=9.0Hz),8.12(1H,s),8.29(1H,brs);ESI+:402
65	4	NMR1:1.06-1.16(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.06(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.89(1H,s),3.93(4H,brs),7.47-7.54(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.10(1H,s),8.20(1H,dd,J=2.6,6.3Hz),9.33(1H,brs);ESI+:484
66	4	NMR1:1.00(3H,s),1.02(1.5H,s),1.03(1.5H,s),1.05-1.20(4H,m),1.34-1.51(2H,m),1.52-1.76(5H,m),1.90-2.08(3H,m),3.46(1H,s),3.54(4H,brs),3.70(4H,brs),3.88(0.5H,s),3.94(0.5H,s),4.06-4.20(1H,m),7.80(1H,s),8.09(1H,brs);ESI+:384
67	4	NMR1:1.00(3H,s),1.02(1.5H,s),1.03(1.5H,s),1.05-1.19(4H,m),1.33-1.81(8H,m),1.86-2.08(4H,m),3.48-3.84(9H,m),3.88(0.5H,s),3.94(0.5H,s),4.03-4.18(1H,m),7.80(1H,s),8.10(1H,brs);ESI+:398
68	4	NMR:1.08-1.17(1H,m),1.15(6H,s),1.16-1.24(1H,m),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.07(2H,m),3.26(1H,dd,J=6.0,13.1Hz),3.28(1H,dd,J=6.1,13.1Hz),3.89(1H,s),4.01(1H,s),7.52-7.61(1H,m),7.96-8.04(1H,m),8.14-8.22(1H,m),8.30(1H,s),8.36(1H,brs),9.79(1H,brs);ESI+:438
69	4	NMR1:1.09-1.23(2H,m),1.34(6H,s),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.70(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.09(2H,m),3.52(2H,s),3.88(1H,s),3.94(1H,s),7.52-7.60(1H,m),7.73(1H,brs),7.94-8.04(1H,m),8.13-8.20(1H,m),8.22(1H,s),9.75(1H,brs);ESI+:438
70	4	NMR1:1.07-1.17(1H,m),1.18-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.74(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.91(1H,s),3.94(4H,brs),7.41(1H,d,J=7.6Hz),7.60(1H,dd,J=7.6,8.1Hz),8.01(1H,d,J=8.1Hz),8.13(1H,s),9.62(1H,brs);ESI+:466
71	1	NMR1:1.06-1.22(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.74(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.03(2H,m),3.46(1H,s),3.54(4H,brs),3.64(4H,brs),3.90(1H,s),7.24(1H,d,J=7.7Hz),7.51(1H,dd,J=7.7,8.3Hz),8.01(1H,s),8.15(1H,d,J=8.3Hz),8.88(1H,s);ESI+:418
72	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.16-1.27(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.04(2H,m),3.28(4H,brs),3.54(1H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65(1H,ddd,J=2.7,4.1,8.9Hz),8.04(1H,dd,J=2.7,6.7Hz),8.08(1H,s),9.41(1H,brs);ESI+:450

[0257]

[表96]

Ex	Syn	Data
73	1	NMR:1.05-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.69(1H,d,J=8.9Hz),1.89-2.03(2H,m),3.45(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.31-7.37(1H,m),7.73(1H,ddd,J=2.7,4.2,9.1Hz),7.99(1H,s),8.14(1H,dd,J=2.7,6.9Hz),8.72(1H,s);ESI+:402
74	1	NMR:1.05-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.70(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.02(2H,m),3.27(4H,brs),3.51(1H,s),3.87(1H,s),3.94(4H,brs),7.36(1H,dd,J=9.3,19.8Hz),7.48-7.55(1H,m),8.04(1H,ddd,J=2.6,7.5,14.0Hz),8.10(1H,s),8.87(1H,s);ESI+:434
75	1	NMR:1.05-1.22(2H,m),1.55(1H,d,J=8.9Hz),1.69(1H,d,J=8.9Hz),1.90-2.04(2H,m),3.46(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,brs),3.86(1H,s),7.34(1H,dd,J=9.3,19.9Hz),7.48-7.56(1H,m),7.99(1H,s),8.04(1H,ddd,J=2.7,7.5,14.2Hz),8.74(1H,s);ESI+:386
76	1	NMR:0.98-1.13(2H,m),1.45(1H,d,J=8.9Hz),1.54(1H,d,J=8.9Hz),1.73-2.19(14H,m),2.38-2.47(1H,m),3.38-3.76(10H,m),4.89(1H,s),7.99(1H,s);ESI+:444
77	1	NMR:0.97-1.15(2H,m),1.45(1H,d,J=8.8Hz),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.73-1.93(8H,m),1.99-2.2(7H,m),2.41-2.49(1H,m),3.23(3H,brs),3.56(1H,brs),3.75(1H,brs),3.88-4.11(4H,m),5.02(1H,s),8.02(1H,s);ESI+:492
78	1	NMR:1.08-1.2(2H,m),1.52(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),3.18(3H,s),3.37-3.7(12H,m),7.28-7.36(2H,m),7.46-7.51(2H,m),8.23(1H,s),8.6(1H,s);ESI+:428
79	1	NMR:1.07-1.23(2H,m),1.52(1H,d,J=8.9Hz),1.68(1H,d,J=8.9Hz),1.86-1.99(2H,m),3.17-3.31(7H,m),3.5(1H,brs),3.61(1H,brs),3.85-4.13(4H,m),7.33-7.38(2H,m),7.49-7.53(2H,m),8.24(1H,s),8.65(1H,s);ESI+:476
80	1	NMR:1.07-1.2(2H,m),1.52(1H,d,J=9Hz),1.68(1H,d,J=9Hz),1.86-2.12(6H,m),3.19(3H,s),3.47-3.82(6H,m),7.31-7.37(2H,m),7.47-7.52(2H,m),8.23(1H,s),8.61(1H,s);ESI+:462
81	1	NMR:1.08-1.2(2H,m),1.51(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.87-1.99(2H,m),2.39-2.52(3H,m),3.19(3H,s),3.51(1H,brs),3.71-4.09(4H,m),7.34-7.39(2H,m),7.49-7.53(2H,m),8.26(1H,s),8.66(1H,s);ESI+:448
82	4	NMR:1.05-1.15(2H,m),1.23(3H,s),1.29(1.5H,s),1.30(1.5H,s),1.35-1.47(1H,m),1.51-1.67(2H,m),1.68-1.75(1H,m),1.76-1.85(1H,m),1.89-2.01(3H,m),3.30(4H,brs),3.50(4H,brs),3.67-3.75(1H,m),3.75-4.00(3H,m),4.39-4.52(1H,m),8.00(0.5H,s),8.01(0.5H,s);ESI+:434

[0258]

[表97]

Ex	Syn	Data
83	4	NMR1:1.04-1.15(2H,m),1.23(3H,s),1.28(1.5H,s),1.29(1.5H,s),1.35-1.48(1H,m),1.52-1.66(2H,m),1.68-1.75(1H,m),1.76-1.88(1H,m),1.89-2.03(3H,m),3.41-3.50(5H,brm),3.64(4H,brs),3.68-3.79(2H,m),3.86(0.5H,s),3.92(0.5H,s),4.32-4.45(1H,m),7.83(1H,s);ESI+:386
84	1	NMR1:1.06-1.20(2H,m),1.52(1H,d,J=9.2Hz),1.67(1H,d,J=9.2Hz),1.85-2.00(2H,m),3.36-3.44(1H,m),3.44-3.58(5H,m),3.60-3.72(4H,m),7.15(1H,d,J=7.7Hz),7.23(1H,brs),7.25-7.30(1H,m),7.45(1H,dd,J=7.8,7.7Hz),8.20(1H,s),8.50(1H,s);ESI+:418
85	1	NMR:1.06-1.23(2H,m),1.52(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.86-2.00(2H,m),3.18-3.30(4H,m),3.49(1H,brs),3.61(1H,brs),3.83-3.98(2H,m),3.98-4.15(2H,m),7.18(1H,d,J=7.8Hz),7.27(1H,brs),7.29-7.34(1H,m),7.47(1H,dd,J=8.0,7.8Hz),8.21(1H,s),8.54(1H,s);ESI+:466
86	1	NMR1:1.06-1.20(2H,m),1.48(1H,d,J=9.0Hz),1.63(1H,d,J=9.0Hz),1.83-1.97(2H,m),2.25(3H,s),3.37-3.46(1H,m),3.47-3.58(5H,m),3.58-3.71(4H,m),6.71(1H,d,J=7.6Hz),6.82-6.89(2H,m),7.13(1H,t,J=7.6Hz),8.02(1H,s),8.13(1H,s);ESI+:364
87	1	NMR1:1.05-1.22(2H,m),1.49(1H,d,J=9.2Hz),1.63(1H,d,J=9.2Hz),1.84-1.97(2H,m),2.26(3H,s),3.18-3.28(4H,m),3.55(1H,brs),3.59(1H,brs),3.85-4.13(4H,m),6.74(1H,d,J=7.6Hz),6.86-6.92(2H,m),7.15(1H,t,J=7.6Hz),8.08(1H,s),8.13(1H,s);ESI+:412
88	4	NMR1:1.12-1.21(2H,m),1.58(1H,d,J=9.2Hz),1.73(1H,d,J=9.2Hz),1.93-2.02(2H,m),2.69-2.79(1H,m),2.92-3.05(1H,m),3.12-4.58(10H,m),7.11-7.17(1H,m),7.29-7.39(2H,m),8.19(1H,s),8.65(1H,brs);ESI+:432
89	1	NMR1:1.08-1.18(1H,m),1.19-1.29(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.76(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.07(2H,m),2.37(3H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.85(1H,s),3.94(4H,brs),7.03-7.13(1H,m),7.31-7.43(3H,m),8.02(1H,s),9.86(1H,brs);ESI+:412
90	1	NMR1:1.03-1.19(2H,m),1.53(1H,d,J=8.8Hz),1.67(1H,d,J=8.8Hz),1.88-2.01(2H,m),2.31(3H,s),3.44(1H,s),3.53(4H,brs),3.64(4H,m),3.86(1H,s),6.76(1H,d,J=7.4Hz),7.17(1H,dd,J=7.4,8.1Hz),7.56(1H,s),7.61(1H,d,J=8.1Hz),7.95(1H,s),8.44(1H,s);ESI+:364
91	1	NMR1:1.36-1.46(m,2H),1.63-1.82(m,6H),1.83-1.93(m,4H),2.11-2.16(m,1H),2.35-2.42(m,2H),2.49-2.58(m,4H),3.22(brs,4H),3.79(brs,4H),5.68(s,1H),7.85(s,1H);ESI+:404
92	1	NMR1:0.99-1.09(2H,m),1.35-1.43(2H,m),1.44(1H,d,J=8.7Hz),1.58(1H,d,J=8.7Hz),1.67-1.79(4H,m),1.79-1.95(6H,m),2.10-2.16(1H,m),3.20-3.28(4H,m),3.42(1H,s),3.69(1H,s),3.85-4.02(4H,m),6.43(1H,s),7.91(1H,s);ESI+:416

[0259]

[表98]

Ex	Syn	Data
93	1	NMR1:0.98-1.09(2H,m),1.35-1.43(2H,m),1.44(1H,d,J=8.7Hz),1.57(1H,d,J=8.7Hz),1.67-1.84(6H,m),1.85-1.96(4H,m),2.10-2.15(1H,m),3.37(1H,s),3.44-3.58(4H,m),3.61-3.66(4H,m),3.68(1H,s),6.36(1H,s),7.80(1H,s);ESI+:368
94-1	5	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,b.s),3.6(1H,b.s),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
94-2	5	NMR1:1.06-1.21(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.66(1H,d,J=9Hz),1.85-1.99(2H,m),3.18-3.29(4H,m),3.51(1H,brs),3.6(1H,brs),3.82-4.14(4H,m),6.9(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),6.98-7.03(2H,m),7.26(1H,dd,J=7.8,8.1Hz),8.18(1H,s),8.38(1H,s);ESI+:432
95	1	NMR1:1.10-1.21(1H,m),1.24-1.34(1H,m),1.62(1H,d,J=9.1Hz),1.81(1H,d,J=9.1Hz),1.96-2.09(2H,m),3.28(4H,brs),3.59(1H,s),3.61(1H,s),3.84(4H,brs),7.49-7.54(1H,m),7.58-7.64(2H,m),7.67-7.73(1H,m),8.05(1H,s);ESI+:467
96	1	NMR1:1.09-1.19(1H,m),1.23-1.32(1H,m),1.63(1H,d,J=9.1Hz),1.81(1H,d,J=9.1Hz),1.95-2.09(2H,m),3.35(4H,s),3.52(1H,s),3.61(1H,s),3.63(4H,brs),7.48-7.53(1H,m),7.56-7.64(2H,m),7.65-7.72(1H,m),7.94(1H,s);ESI+:419
97	4	NMR1:1.27-1.31(4H,m),1.77-1.82(4H,m),3.09(1H,brs),3.26-3.3(3H,m),3.5-3.55(2H,m),3.68(4H,brs),6.86(1H,dd,J=1.7,7.6Hz),6.91(1H,dd,J=1.7,8.3Hz),6.96(1H,t,J=1.7Hz),7.24(1H,dd,J=7.6,8.3Hz),8.33(1H,s),8.41(1H,brs);ESI+:398
98	4	NMR1:1.27-1.3(4H,m),1.76-1.8(4H,m),3.15-3.2(3H,m),3.27-3.34(3H,m),3.69-3.74(2H,m),4.06-4.11(2H,m),6.85(1H,ddd,J=0.8,2.0,7.9Hz),6.9(1H,ddd,J=0.8,2.1,8.1Hz),6.96(1H,dd,J=2.0,2.1Hz),7.24(1H,dd,J=7.9,8.1Hz),8.33(1H,s),8.40(1H,s);ESI+:446;Temp:165.3
99	4	NMR1:1.05-1.13(2H,m),1.44-1.54(2H,m),1.55-1.63(2H,m),1.64-1.78(4H,m),1.87-2.03(6H,m),2.06-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.50(1H,s),3.64-4.03(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:472
100	4	NMR1:1.04-1.14(2H,m),1.44-1.55(1H,m),1.56-1.63(1H,m),1.56-1.63(2H,m),1.65-1.78(4H,m),1.88-2.02(6H,m),2.07-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.45(1H,s),3.47-3.80(8H,brm),3.94(1H,s),7.88(1H,s);ESI+:424
101	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.75-1.90(4H,m),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.68(1H,s),3.79(4H,brs),7.09-7.16(1H,m),7.36-7.43(1H,m),7.57-7.62(1H,m),7.85(1H,s),8.14(1H,s),9.25(1H,brs);ESI+:446;Temp:159.1
102	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.10(1H,s),3.36(4H,brs),3.67(1H,s),3.70(4H,brs),7.08-7.15(1H,m),7.35-7.42(1H,m),7.56-7.62(1H,m),7.84(1H,s),8.01(1H,s),9.22(1H,brs);ESI+:398

[0260]

[表99]

Ex	Syn	Data
103	4	NMR:1.12-1.45(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,br s),3.69(1H,s),3.78(4H,brs),6.99-7.05(1H,m),7.44-7.51(1H,m),7.6 7-7.72(1H,m),7.80(1H,s),8.15(1H,s),9.29(1H,brs);ESI+:496
104	4	NMR:1.12-1.45(4H,m),1.76-1.91(4H,m),3.10(1H,s),3.35(4H,br s),3.56(4H,brs),3.68(1H,s),6.97-7.05(1H,m),7.43-7.50(1H,m),7.6 6-7.73(1H,m),7.78(1H,s),8.01(1H,s),9.23(1H,brs) ESI+:448
105	4	NMR:1.08-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz), 1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,br s),6.88(1H,dd,J=8.0,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=8.0,15.2Hz),7.47(1H,d ,J=9.0Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),8.10(1H,s),9.35(1H,brs);ESI+:4 16
106	4	NMR:1.05-1.26(2H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz), 1.92-2.06(2H,m),3.54(1H,s),3.54(4H,brs),3.65(4H,brs),3.90(1H, s),6.87(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.38(1H,dd,J=8.0,15.1Hz),7.47(1H,d ,J=8.2Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),7.99(1H,s),9.30(1H,brs);ESI+:3 68
107	4	NMR:1.18-1.42(4H,m),1.69-1.9(4H,m),3.07(1H,brs),3.32(2H,b rs),3.43-3.78(7H,m),6.81-6.93(1H,m),7.32-7.43(2H,m),7.59(1H, d,J=11.8Hz),7.96(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:382
108	4	NMR:1.2-1.41(4H,m),1.71-1.9(4H,m),3.1(1H,brs),3.3(4H,brs), 3.65(1H,brs),3.75(4H,brs),6.8-6.92(1H,m),7.32-7.43(2H,m),7.61 (1H,d,J=12Hz),8.1(1H,s),9.27(1H,brs);ESI+:430
109	4	NMR:1.2-1.42(4H,m),1.73-1.9(4H,m),2.33(3H,s),3.09(1H,brs), 3.33(2H,brs),3.43-3.76(7H,m),7.05(1H,d,J=6.6Hz),7.27-7.37(3H ,m),7.85(1H,s),9.63(1H,brs);ESI+:378
110	4	NMR:1.22-1.4(4H,m),1.74-1.87(4H,m),2.33(3H,s),3.05-3.39(5 H,m),3.49-3.98(5H,m),7.03(1H,brs),7.26-7.4(3H,m),8(1H,s),9.5 1(1H,brs);ESI+:426
111	4	NMR:1.19-1.41(4H,m),1.72-1.87(4H,m),3.06(1H,brs),3.31(2H, brs),3.42-3.78(7H,m),7.31(1H,d,J=7.4Hz),7.53(1H,t,J=7.9Hz),7. 94-8.01(2H,m),8.04(1H,s),9.14(1H,s);ESI+:432
112	4	NMR:1.22-1.39(4H,m),1.73-1.86(4H,m),3.1(1H,brs),3.29(4H,br s),3.65(1H,brs),3.75(4H,brs),7.32(1H,d,J=7.5Hz),7.54(1H,t,J=8 Hz),7.97(1H,d,J=8.1Hz),8.07(1H,s),8.12(1H,s),9.19(1H,brs);ESI +:480;Temp:159.8
113	4	NMR:1.24-1.44(4H,m),1.75-1.92(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,br s),3.68(1H,s),3.78(4H,brs),7.41-7.48(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.7,4 .2,8.9Hz),7.96-8.01(1H,m),8.11(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:464
114	4	NMR:1.23-1.46(4H,m),1.77-1.92(4H,m),3.11(1H,s),3.35(4H,br s),3.56(4H,brs),3.70(1H,s),7.42-7.50(1H,m),7.60(1H,ddd,J=2.7,4 .2,8.9Hz),7.92-7.98(1H,m),7.97(1H,s),9.49(1H,brs);ESI+:416

[0261]

[表100]

Ex	Syn	Data
115	4	NMR:1.24-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.68(1H,s),3.77(4H,brs),7.48-7.56(1H,m),7.99(1H,s),8.02-8.08(1H,m),8.11-8.17(1H,m),8.13(1H,s),9.31(1H,brs);ESI+:498
116	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.76-1.92(4H,m),3.10(1H,s),3.34(4H,brs),3.47-3.80(5H,m),7.46-7.55(1H,m),7.99(1H,s),8.03-8.09(1H,m),8.11(1H,dd,J=2.6,6.4Hz),9.23(1H,brs);ESI+:450
117-1	4	NMR1:1.06-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),7.14(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,dd,J=7.6,8.2Hz),7.62(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),8.11(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:432;[a]D:+81.4(c=0.535,MeOH)
117-2	4	NMR1:1.06-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),7.14(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,dd,J=7.6,8.2Hz),7.62(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),8.11(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:432;[a]D:-77.1(c=0.53,MeOH);Temp:178.7
118	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.17-1.28(1H,m),1.59(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),3.49(1H,s),3.56(4H,brs),3.65(4H,brs),3.89(1H,s),7.14(1H,d,J=7.4Hz),7.40(1H,dd,J=7.4,8.2Hz),7.60(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),7.98(1H,s),9.49(1H,brs);ESI+:384;[a]D:+74.0(c=0.525,MeOH)
119-1	4	NMR1:1.02-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.89-2(2H,m),3.25(4H,brs),3.5(1H,brs),3.84(1H,brs),3.9(4H,brs),7.4(1H,t,J=9.1Hz),7.59-7.65(1H,m),8.01(1H,dd,J=2.4,6.7Hz),8.05(1H,s),9.32(1H,brs);ESI+:450;[a]D:+68.0(c=0.525,MeOH)
119-2	4	NMR1:1.05-1.16(1H,m),1.16-1.27(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.91-2.04(2H,m),3.28(4H,brs),3.54(1H,s),3.88(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65(1H,ddd,J=2.7,4.1,8.9Hz),8.04(1H,dd,J=2.7,6.7Hz),8.08(1H,s),9.41(1H,brs);ESI+:450;[a]D:-71.5(c=0.465,MeOH);Temp:147.3
120-1	1	NMR1:1.02-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9.2Hz),1.69(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2(2H,m),3.25(4H,brs),3.49(1H,brs),3.86(1H,brs),3.9(4H,brs),6.96(1H,d,J=7.8Hz),7.43(1H,t,J=8.3Hz),7.7(1H,d,J=8.3Hz),7.85(1H,s),8.08(1H,s),9.26(1H,brs);ESI+:482;[a]D:+70.4(c=0.490,MeOH)
120-2	4	NMR1:1.05-1.28(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.02(1H,d,J=8.0Hz),7.47(1H,dd,J=8.0,8.2Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,s),8.12(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:482;[a]D:-76.4(c=0.495,MeOH);Temp:162.3

[0262]

[表101]

Ex	Syn	Data
121	4	NMR1:1.03-1.23(2H,m),1.54(1H,d,J=8.8Hz),1.7(1H,d,J=8.8Hz),1.89-2.02(2H,m),2.25(3H,d,J=1.5Hz),3.24(4H,brs),3.51(1H,brs),3.8(1H,brs),7.18(1H,t,J=9Hz),7.37-7.51(2H,m),7.95(1H,s),9.47(1H,brs);ESI+:430
122	4	NMR1:1.11-1.18(2H,m),1.56(1H,d,J=9.1Hz),1.72(1H,d,J=9.1Hz),1.92-1.99(2H,m),3.38-3.72(10H,m),7.31(1H,dt,J=7.5,1.2Hz),7.36-7.42(2H,m),7.46(1H,t,J=7.9Hz),8.28(1H,s),8.7(1H,brs);ESI+:375
123	4	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.53(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.88-1.99(2H,m),3.2-3.31(4H,m),3.53(1H,brs),3.61(1H,brs),3.84-4.14(4H,m),7.29(1H,dt,J=7.5,1.2Hz),7.34-7.38(2H,m),7.45(1H,t,J=8Hz),8.24(1H,s),8.6(1H,brs);ESI+:423
124	4	NMR1:1.26-1.31(4H,m),1.77-1.81(4H,m),3.09(1H,brs),3.25-3.27(2H,m),3.31(1H,brs),3.51-3.53(2H,m),3.68(4H,brs),6.77(1H,d,J=8.2Hz),6.87(1H,brs),6.95(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,t,J=8.2Hz),8.35(1H,s),8.47(1H,brs);ESI+:448
125	4	NMR1:1.27-1.32(4H,m),1.76-1.81(4H,m),3.15-3.19(3H,m),3.3-3.33(3H,m),3.7-3.72(2H,m),4.02-4.04(2H,m),6.78(1H,d,J=8.2Hz),6.89(1H,brs),6.97(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,t,J=8.2Hz),8.36(1H,s),8.48(1H,brs);ESI+:496;Temp:178.2
126	4	NMR1:1.25-1.31(4H,m),1.76-1.82(4H,m),3.09(1H,brs),3.23-3.27(2H,m),3.32(1H,b.s),3.51-3.53(2H,m),3.66(4H,brs),6.74-6.81(1H,m),6.96(1H,ddd,J=2.7,7,13Hz),7.25-7.33(1H,m),8.29(1H,s),8.32(1H,brs);ESI+:400
127	4	NMR1:1.27-1.31(4H,m),1.77-1.81(4H,m),3.17-3.19(3H,m),3.31-3.38(3H,m),3.69-3.73(2H,m),4.03-4.07(2H,m),6.81-6.85(1H,m),7.03(1H,ddd,J=2.6,7,12.8Hz),7.28-7.35(1H,m),8.31(1H,s),8.38(1H,brs);ESI+:448;Temp:177.4
128	4	NMR1:1.2-1.28(4H,m),1.73-1.83(10H,m),1.99-2.19(7H,m),2.42-2.5(1H,m),3.13-3.22(3H,m),3.28-3.36(2H,m),3.57-3.61(1H,m),3.66-3.72(2H,m),4.05-4.1(2H,m),8.22(1H,s);ESI+:506
129	4	NMR1:1.26-1.32(4H,m),1.76-1.82(4H,m),3.15-3.19(3H,m),3.29-3.34(3H,m),3.68-3.74(2H,m),4.06-4.1(2H,m),7.29-7.33(2H,m),7.36-7.41(1H,m),8.32(1H,s),8.49(1H,brs);ESI+:498
130	4	NMR1:1.30(4H,d,J=10.8Hz),1.81(4H,d,J=10.8Hz),3.11(1H,brs),3.28(2H,t,J=4.5Hz),3.37(1H,brs),3.54(2H,t,J=4.5Hz),3.69(4H,s),7.19(1H,d,J=7.8Hz),7.26-7.32(2H,m),7.47(1H,dd,J=8.0,7.8Hz),8.39(1H,s),8.73(1H,brs);ESI+:432
131	4	NMR1:1.30(4H,d,J=8.2Hz),1.80(4H,d,J=8.2Hz),3.16-3.25(3H,m),3.29-3.38(3H,m),3.68-3.76(2H,m),4.05-4.14(2H,m),7.18(1H,d,J=7.7Hz),7.26-7.32(2H,m),7.47(1H,dd,J=7.8,7.7Hz),8.38(1H,s),8.67(1H,brs);ESI+:480

[0263]

[表102]

Ex	Syn	Data
132-1	4	NMR: 1.02-1.20(2H,m), 1.53(1H,d,J=9.2Hz), 1.68(1H,d,J=9.2Hz), 1.89-2.00(2H,m), 3.24(4H,brs), 3.49(1H,s), 3.85(1H,s), 3.90(4H,brs), 7.34-7.47(2H,m), 7.87-7.96(1H,m), 8.05(1H,s), 9.26(1H,brs); ESI+: 434; [a]D: +75.0(c=0.550, MeOH)
132-2	4	NMR: 1.06-1.25(2H,m), 1.58(1H,d,J=9.0Hz), 1.73(1H,d,J=9.0Hz), 1.92-2.04(2H,m), 3.29(4H,brs), 3.53(1H,s), 3.89(1H,s), 3.94(4H,brs), 7.39-7.51(2H,m), 7.93(1H,dd,J=7.7,13.5Hz), 8.08(1H,s), 9.44(1H,brs); ESI+: 434; [a]D: -73.4(c=0.40, MeOH)
133-1	4	NMR: 1.03-1.21(2H,m), 1.54(1H,d,J=8.8Hz), 1.68(1H,d,J=8.8Hz), 1.89-2.00(2H,m), 3.24(4H,brs), 3.49(1H,s), 3.84(1H,s), 3.90(4H,brs), 7.46(1H,t,J=9.8Hz), 8.04-8.10(1H,m), 8.06(1H,s), 8.17(1H,dd,J=2.6,6.0Hz), 9.24(1H,brs); ESI+: 484; [a]D: +60.0(c=0.485, MeOH)
133-2	4	NMR: 1.06-1.16(1H,m), 1.16-1.25(1H,m), 1.58(1H,d,J=8.9Hz), 1.72(1H,d,J=8.9Hz), 1.92-2.06(2H,m), 3.28(4H,brs), 3.53(1H,s), 3.89(1H,s), 3.93(4H,brs), 7.47-7.54(1H,m), 8.07-8.13(1H,m), 8.10(1H,s), 8.20(1H,dd,J=2.6,6.3Hz), 9.33(1H,brs); ESI+: 484; [a]D: -65.5(c=0.535, MeOH); Temp: 178.2
134	4	NMR: 1.15(6H,s), 1.27-1.40(4H,m), 1.77-1.90(4H,m), 3.25(1H,s), 3.26(1H,s), 3.67(2H,s), 7.42-7.50(1H,m), 7.60(1H,ddd,J=2.8,4.2,9.0Hz), 7.96-8.02(1H,m), 8.15(1H,s), 8.33(1H,brs), 9.34(1H,brs); ESI+: 418
135-1	4	NMR: 1.03-1.25(2H,m), 1.54(1H,d,J=8.8Hz), 1.72(1H,d,J=9.2Hz), 1.86-2.04(2H,m), 2.33(3H,s), 3.25(4H,brs), 3.51(1H,s), 3.81(1H,s), 3.90(4H,brs), 6.95-7.08(1H,m), 7.26-7.41(3H,m), 7.97(1H,s), 9.65(1H,brs); ESI+: 412
135-2	4	NMR: 1.08-1.18(1H,m), 1.19-1.29(1H,m), 1.58(1H,d,J=9.0Hz), 1.76(1H,d,J=9.0Hz), 1.91-2.07(2H,m), 2.37(3H,s), 3.29(4H,brs), 3.56(1H,s), 3.85(1H,s), 3.94(4H,brs), 7.03-7.13(1H,m), 7.31-7.43(3H,m), 8.02(1H,s), 9.86(1H,brs); ESI+: 412; [a]D: -89.3(c=0.44, MeOH)
136-1	4	NMR: 1.03-1.25(2H,m), 1.55(1H,d,J=8.8Hz), 1.71(1H,d,J=8.8Hz), 1.90-2.02(2H,m), 3.25(4H,brs), 3.51(1H,s), 3.77(3H,s), 3.84(1H,s), 3.90(4H,brs), 6.75(1H,d,J=8.0Hz), 7.15(1H,d,J=8.0Hz), 7.22(1H,s), 7.31(1H,t,J=8.0Hz), 7.99(1H,s), 9.58(1H,brs); ESI+: 428
136-2	4	NMR: 1.07-1.18(1H,m), 1.18-1.29(1H,m), 1.59(1H,d,J=9.0Hz), 1.75(1H,d,J=9.0Hz), 1.92-2.07(2H,m), 3.29(4H,brs), 3.55(1H,s), 3.81(3H,s), 3.88(1H,s), 3.94(4H,brs), 6.79(1H,d,J=6.9Hz), 7.18(1H,d,J=7.7Hz), 7.26(1H,s), 7.35(1H,dd,J=6.9,7.7Hz), 8.03(1H,s), 9.66(1H,brs); ESI+: 428; [a]D: -78.7(c=0.44, MeOH)
137	4	NMR: 1.22-1.33(4H,m), 1.44-1.53(1H,m), 1.55-1.63(2H,m), 1.65-1.82(7H,m), 1.95-2.04(4H,m), 2.05-2.13(2H,m), 2.26(2H,brs), 3.09(1H,s), 3.52-3.98(9H,brm), 7.98(1H,s); ESI+: 486

[0264]

[表103]

Ex	Syn	Data
138	4	NMR1:1.24-1.44(4H,m),1.74-1.91(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,br s),3.69(1H,s),3.78(4H,brs),7.40-7.52(2H,m),7.82-7.94(1H,m),8.1 1(1H,s),9.34(1H,brs);ESI+:448;Temp:159.4
139	4	NMR1:1.27-1.47(4H,m),1.74-1.92(4H,m),3.16(1H,s),3.36(4H,br s),3.74(1H,s),3.81(3H,s),4.20(4H,brs),6.83(1H,d,J=7.4Hz),7.14(1H,d,J=7.8Hz),7.21(1H,s),7.38(1H,dd,J=7.4,7.8Hz),8.07(1H,s),9 .73(1H,brs);ESI+:442
140	1	NMR1:2.00-2.15(2H,m),2.80-2.95(4H,m),3.15-3.27(4H,m),3.75 -4.05(4H,m),6.96(1H,dd,J=8,2Hz),7.28(1H,t,J=8Hz),7.70(1H,dd, J=8,2Hz),8.02(1H,t,J=2Hz),8.11(1H,s),8.47(1H,s);ESI+:406/408
141	1	NMR1:1.58-1.84(8H,m),1.94-2.12(4H,m),2.22-2.46(6H,m),3.42 -3.68(4H,m),5.12(1H,s),7.68(1H,s);ESI+:432
142	4	NMR1:1.09-1.19(2H,m),1.51(1H,d,J=9Hz),1.67(1H,d,J=9Hz),1. 87-1.98(2H,m),3.19-3.29(4H,m),3.56-3.61(2H,m),3.8-3.98(4H, m),7.06-7.11(1H,m),7.28-7.39(2H,m),7.73(1H,d,J=2Hz),8.14(1 H,brs);ESI+:434
143	4	NMR1:1.30(4H,d,J=7.4Hz),1.80(4H,d,J=7.4Hz),3.15-3.25(3H,m),3.29-3.41(3H,m),3.68-3.77(2H,m),4.04-4.14(2H,m),6.63-6.71(1H,m),6.77-6.88(2H,m),7.27(1H,q,J=7.9Hz),8.37(1H,s),8.51(1H ,brs);ESI+:430
144	4	NMR1:1.31(4H,d,J=8.8Hz),1.79(4H,d,J=7.6Hz),2.26(3H,s),3.15 -3.26(3H,m),3.26-3.37(2H,m),3.45(1H,brs),3.68-3.76(2H,m),4.0 3-4.13(2H,m),6.78(1H,d,J=7.6Hz),6.87-6.94(2H,m),7.18(1H,t,J= 7.6Hz),8.26(1H,s);ESI+:426
145	4	NMR1:1.23-1.38(4H,m),1.42-1.60(6H,m),1.73-1.95(10H,m),2.2 2-2.30(2H,m),3.09-3.26(3H,m),3.28-3.43(2H,m),3.61-3.76(3H, m),4.05-4.19(2H,m),8.43(1H,s);ESI+:486
146	4	NMR1:1.13(6H,s),1.30(4H,d,J=6.8Hz),1.44-1.48(2H,m),1.49-1. 58(4H,m),1.75-1.91(10H,m),2.23-2.28(2H,m),3.26(2H,d,J=6.4H z),3.62(1H,brs),4.22(1H,brs),8.41-8.55(2H,m);ESI+:440
147- 1	5	NMR1:1.11-1.21(2H,m),1.56(1H,d,J=9.0Hz),1.71(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.00(2H,m),2.28(3H,s),3.22-3.33(4H,m),3.60(1H,brs),3.6 9(1H,brs),3.79-4.14(4H,brs),6.83(1H,d,J=7.5Hz),6.94-7.01(2H, m),7.21(1H,dd,J=7.5,7.4Hz),8.15(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:412;[α]D:-130.9(c=0.555,MeOH)
147- 2	5	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.54(1H,d,J=9.2Hz),1.69(1H,d,J=9.2Hz),1.89-2.00(2H,m),2.28(3H,s),3.20-3.32(4H,m),3.60(1H,brs),3.6 6(1H,brs),3.78-4.14(4H,brs),6.81(1H,d,J=7.5Hz),6.92-6.99(2H, m),7.20(1H,dd,J=7.8,7.5Hz),8.15(1H,s),8.36(1H,brs);ESI+:412;[α]D:+132.20(c=0.295,MeOH)

[0265]

[表104]

Ex	Syn	Data
148	4	NMR1:1.03-1.13(2H,m),1.46-1.53(1H,m),1.61-1.69(1H,m),1.77-1.86(2H,m),1.87-1.99(5H,m),2.01-2.12(2H,m),2.22-2.36(3H,m),2.36-2.50(2H,m),2.45-2.52(1H,m),3.48(1H,s),3.85(1H,s),3.93(4H,brs),4.30(4H,brs),8.03(1H,s);ESI+:492
149	4	NMR1:1.21-1.37(4H,m),1.68-1.87(6H,m),1.91-2.01(2H,m),2.03-2.13(3H,m),2.25-2.38(3H,m),2.38-2.47(2H,m),2.47-2.54(1H,m),3.09(1H,s),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.82(4H,brs),8.11(1H,s);ESI+:506
150	4	NMR1:1.05-1.13(2H,m),1.44-1.54(2H,m),1.55-1.63(2H,m),1.64-1.78(4H,m),1.87-2.03(6H,m),2.06-2.15(2H,m),2.26(2H,brs),3.50(1H,s),3.64-4.03(9H,brm),7.98(1H,s);ESI+:472;[a]D:-69.9(c=0.505,MeOH)
151	4	NMR1:1.08-1.25(2H,m),1.58(1H,d,J=8.9Hz),1.73(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.90(1H,s),3.95(4H,brs),6.88(1H,dd,J=8.0,9.0Hz),7.39(1H,dd,J=8.0,15.2Hz),7.47(1H,d,J=9.0Hz),7.73(1H,d,J=11.9Hz),8.10(1H,s),9.35(1H,brs);ESI+:416;[a]D:-84.8(c=0.42,MeOH)
152-1	4	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.57(1H,d,J=9.2Hz),1.73(1H,d,J=9.2Hz),1.91-2.02(2H,m),3.28(4H,brs),3.61(1H,brs),3.68(1H,brs),3.77-4.16(4H,m),6.75(1H,dt,J=2.3,8.0Hz),6.89-6.99(2H,m),7.32(1H,q,J=7.6Hz),8.27(1H,s),8.70(1H,brs);ESI+:416;[a]D:-130.8(c=0.500,MeOH)
152-2	4	NMR1:1.10-1.21(2H,m),1.56(1H,d,J=9.2Hz),1.71(1H,d,J=9.2Hz),1.90-2.01(2H,m),3.19-3.36(4H,m),3.61(1H,brs),3.65(1H,brs),3.78-4.17(4H,m),6.73(1H,dt,J=8.2,2.1Hz),6.90,(1H,dt,J=4.4,3.9Hz),6.94(1H,dd,J=7.6,1.6Hz),7.31(1H,q,J=7.7Hz),8.26(1H,s),8.62(1H,brs);ESI+:416;[a]D:+120.00(c=0.310,MeOH)
153-1	4	NMR1:1.11-1.19(2H,m),1.55(1H,d,J=9.1Hz),1.70(1H,d,J=9.1Hz),1.91-1.99(2H,m),3.26(4H,brs),3.60(1H,brs),3.67(1H,brs),3.73(3H,s),3.78-4.64(4H,m),6.56(1H,dd,J=1.9,8.1Hz),6.68(1H,t,J=2.2Hz),6.70-6.75(1H,m),7.21(1H,t,J=8.1Hz),8.2(1H,s),8.40(1H,brs);ESI+:428;[a]D:-136.0(c=0.520,MeOH)
153-2	4	NMR1:1.11-1.19(2H,m),1.55(1H,d,J=9Hz),1.69(1H,d,J=9Hz),1.91-1.99(2H,m),3.2-3.3(4H,m),3.61(1H,brs),3.66(1H,brs),3.79(3H,s),3.85-4.16(4H,m),6.55(1H,dd,J=2.1,8.1Hz),6.68(1H,t,J=2.1Hz),6.72(1H,m),7.21(1H,t,J=8.1Hz),8.2(1H,s),8.39(1H,brs);ESI+:428;[a]D:+119.85(c=0.30,MeOH)
154	4	NMR1:1.29(4H,d,J=7.6Hz),1.79(4H,d,J=7.6Hz),3.13-3.23(3H,m),3.27-3.36(3H,m),3.68-3.75(2H,m),4.03-4.13(2H,m),6.97-7.03(1H,m),7.15(1H,dd,J=6.4,2.8Hz),7.13(1H,t,J=7.6Hz),8.29(1H,s),8.36(1H,brs);ESI+:464/466
155	1	NMR1:1.58-1.86(8H,m),1.95-2.13(4H,m),2.22-2.50(6H,m),3.09-3.28(2H,m),3.62-3.92(2H,m),5.15(1H,s),7.84(1H,s);ESI+:480

[0266]

[表105]

Ex	Syn	Data
156	1	NMR1:1.41-1.82(18H,m),2.31(2H,t,J=6.3Hz),3.08-3.92(10H,m),4.10-4.22(1H,m),5.52(1H,d,J=7.8Hz),7.81(1H,s);ESI+:420
157	4	NMR1:1.17-1.35(4H,m),1.71-1.86(4H,m),3.15-3.35(5H,m),3.42(1H,brs),3.67-3.77(5H,m),4.04-4.1(2H,m),6.5(1H,dd,J=2.1,8.2Hz),6.6-6.65(2H,m),7.17(1H,t,J=8.2Hz),8.26(1H,brs),8.31(1H,s);ESI+:442
158-1	4	NMR1:1.07-1.2(2H,m),1.42-1.62(8H,m),1.65-1.73(1H,m),1.78-1.87(7H,m),1.9-2(2H,m),2.21-2.27(2H,m),3.2-3.34(4H,m),3.55-4.1(6H,m),8.15(1H,s);ESI+:472
158-2	4	NMR1:1.07-1.2(2H,m),1.42-1.62(8H,m),1.65-1.73(1H,m),1.78-1.87(7H,m),1.9-2(2H,m),2.21-2.27(2H,m),3.2-3.34(4H,m),3.55-4.1(6H,m),8.15(1H,s);ESI+:472
159	4	NMR1:1.07-1.18(1H,m),1.20-1.30(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.94-2.07(2H,m),3.29(4H,brs),3.56(1H,s),3.87(1H,s),3.88(3H,s),3.93(4H,brs),7.14-7.23(1H,m),7.25-7.34(1H,m),7.43-7.51(1H,m),8.02(1H,s),9.78(1H,brs);ESI+:446;[a]D:-69.6(c=0.51,MeOH)
160	4	NMR1:1.09-1.17(1H,m),1.19-1.28(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.75(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.06(2H,m),2.30(3H,s),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.85(1H,s),3.93(4H,brs),7.21-7.29(1H,m),7.39-7.45(1H,m),7.46-7.51(1H,m),8.00(1H,s),9.84(1H,brs);ESI+:430;[a]D:-75.6(c=0.55,MeOH)
161	4	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.56(1H,d,J=9.0Hz),1.70(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.01(2H,m),2.22(3H,s),3.21-3.35(4H,m),3.60(1H,brs),3.68(1H,brs),3.77-4.16(4H,m),7.00-7.06(1H,m),7.08-7.15(2H,m),8.06(1H,s),8.43(1H,brs);ESI+:430
162	4	NMR1:1.11-1.21(2H,m),1.57(1H,d,J=9.0Hz),1.71(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.01(2H,m),3.21-3.33(4H,m),3.60(1H,brs),3.70(1H,brs),3.78-4.14(4H,m),3.82(3H,s),6.70-6.76(1H,m),6.97(1H,dd,J=7.6,2.6Hz),7.17(1H,dd,J=11.2,8.6Hz),8.14(1H,s),8.49(1H,brs);ESI+:446
163-1	5	NMR1:1.09-1.21(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.69(1H,d,J=9.0Hz),1.89-2.00(2H,m),3.18-3.34(4H,m),3.57(1H,brs),3.61(1H,brs),3.77-4.13(4H,m),7.37-7.46(3H,m),8.20(1H,s),8.64(1H,brs);FAB+:484
163-2	5	NMR1:1.09-1.22(2H,m),1.55(1H,d,J=9.0Hz),1.69(1H,d,J=9.0Hz),1.89-2.00(2H,m),3.18-3.34(4H,m),3.56(1H,brs),3.61(1H,brs),3.77-4.32(4H,m),7.37-7.45(3H,m),8.20(1H,s),8.62(1H,brs);FAB+:484

[0267]

[表106]

Ex	Syn	Data
164	4	NMR1:1.3(4H,d,J=9.6Hz),1.78(4H,d,J=8.4Hz),2.26(3H,d,J=1.6Hz),3.18(3H,brs),3.31(2H,brs),3.4(1H,brs),3.7(2H,brs),4.08(2H,brs),6.9(2H,q,J=7.3Hz),7(1H,t,J=7.6Hz),7.98(1H,d,J=1.6Hz),8.07(1H,brs);ESI+:444;Temp:184.1
165	4	NMR1:1.31(4H,d,J=8.4Hz),1.79(4H,d,J=8.4Hz),2.23(3H,s),3.11-3.47(6H,m),3.7(2H,brs),4.08(2H,brs),6.81-6.89(1H,m),6.92(1H,d,J=8Hz),7.14(1H,dd,J=8,11.2Hz),7.97(1H,d,J=2Hz),8.15(1H,brs);ESI+:444;Temp:172.9
166	4	NMR1:1.22-1.39(4H,m),1.72-1.90(4H,m),2.21(3H,s),3.13-3.39(5H,m),3.48(1H,brs),3.71(2H,brs),4.08(2H,brs),6.93-7.00(1H,m),7.05(1H,dd,J=6.8,2.4Hz),7.09(1H,t,J=7.6Hz),8.17(1H,s),8.29(1H,brs);ESI+:444
167	4	NMR1:1.23-1.38(4H,m),1.73-1.86(4H,m),2.26(3H,s),3.15-3.27(3H,m),3.27-3.42(3H,m),3.72(2H,brs),4.08(2H,brs),6.96(1H,dd,J=8.4,2.2Hz),7.09(1H,d,J=2.2Hz),7.24(1H,d,J=8.4Hz),8.29(1H,s),8.40(1H,brs);ESI+:460/462;Temp:186.5
168	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.18-1.27(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.06(2H,m),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.90(1H,s),3.94(4H,brs),7.40-7.48(1H,m),7.65-7.71(1H,m),8.07-8.13(1H,m),8.08(1H,s),9.69(1H,brs);ESI+:494;[a]D:-67.5(c=0.48,MeOH)
169	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.17-1.26(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.73(1H,d,J=9.0Hz),1.91-2.04(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.28(1H,d,J=7.8Hz),7.35(1H,dd,J=7.7,7.8Hz),7.66(1H,d,J=7.7Hz),8.00(1H,s),8.11(1H,s),9.57(1H,brs);ESI+:476;[a]D:-72.7(c=0.44,MeOH)
170	4	NMR1:1.06-1.15(1H,m),1.16-1.25(1H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.05(2H,m),3.29(4H,brs),3.54(1H,s),3.92(1H,s),3.94(4H,brs),7.60(1H,d,J=8.9Hz),7.70(1H,dd,J=2.5,8.9Hz),8.13(1H,s),8.14(1H,d,J=2.5Hz),9.47(1H,brs);ESI+:466;[a]D:-74.4(c=0.48,MeOH)
171	4	NMR1:1.07-1.16(1H,m),1.18-1.28(1H,m),1.58(1H,d,J=9.0Hz),1.72(1H,d,J=9.0Hz),1.92-2.05(2H,m),2.36(3H,s),3.29(4H,brs),3.55(1H,s),3.89(1H,s),3.94(4H,brs),7.40(1H,d,J=8.3Hz),7.48(1H,dd,J=1.8,8.3Hz),7.79(1H,s),8.06(1H,s),9.80(1H,brs);ESI+:446;[a]D:-82.3(c=0.46,MeOH)
172	4	NMR1:1.06-1.25(2H,m),1.57(1H,d,J=8.9Hz),1.72(1H,d,J=8.9Hz),1.92-2.05(2H,m),3.28(4H,brs),3.53(1H,s),3.92(1H,s),3.94(4H,brs),7.50-7.58(2H,m),7.96-8.04(1H,m),8.13(1H,s),9.39(1H,brs);ESI+:450;[a]D:-79.1(c=0.54,MeOH)

[0268]

[表107]

Ex	Syn	Data
173	4	NMR1:1.23-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),3.15(1H,s),3.35(4H,brs),3.72(1H,s),3.72(4H,brs),7.41-7.49(1H,m),7.64(1H,ddd,J=2.8,4.2,8.8Hz),8.04(1H,dd,J=2.8,6.2Hz),8.11(1H,s),9.65(1H,brs);ESI+;508
174	4	NMR1:1.25-1.45(4H,m),1.75-1.90(4H,m),3.14(1H,s),3.34(4H,brs),3.69(1H,s),3.79(4H,brs),7.28(1H,d,J=7.7Hz),7.35(1H,dd,J=7.7,8.1Hz),7.63(1H,d,J=8.1Hz),7.95(1H,s),8.14(1H,s),9.40(1H,brs);ESI+;490
175	4	NMR1:1.23-1.45(4H,m),1.74-1.90(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.68(1H,s),3.78(4H,brs),7.59(1H,d,J=8.8Hz),7.68(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.09(1H,d,J=2.4Hz),8.16(1H,s),9.28(1H,brs);ESI+;480
176	4	NMR1:1.24-1.45(4H,m),1.76-1.91(4H,m),2.35(3H,s),3.14(1H,s),3.33(4H,brs),3.67(1H,s),3.79(4H,brs),7.37(1H,d,J=8.2Hz),7.5(1H,dd,J=1.4,8.2Hz),7.81(1H,brs),8.09(1H,s),9.24(1H,brs);ESI+;460
177	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.74-1.91(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.67(1H,s),3.77(4H,brs),7.50-7.55(1H,m),7.91-7.97(1H,m),7.96(1H,s),8.16(1H,s),9.18(1H,brs);ESI+;464
178	4	NMR1:1.24-1.46(4H,m),1.79-1.91(4H,m),2.30(3H,s),3.16(1H,s),3.35(4H,brs),3.73(1H,s),3.79(4H,brs),7.22-7.31(1H,m),7.36-7.44(1H,m),7.44-7.51(1H,dd,J=2.2,6.8Hz),8.02(1H,s),9.71(1H,brs);ESI+;444
179	4	NMR1:1.24-1.43(4H,m),1.74-1.90(4H,m),3.13(1H,s),3.34(4H,brs),3.67(1H,s),3.77(4H,brs),6.96-7.02(1H,m),7.65-7.68(1H,m),7.70(1H,d,J=2Hz),8.21(1H,s),9.25(1H,brs);ESI+;464;Temp:146
180	4	NMR1:1.24-1.41(4H,m),1.76-1.89(4H,m),3.13(1H,s),3.33(4H,brs),3.67(1H,s),3.78(4H,brs),7.18(1H,s),7.85(1H,s),7.86(1H,s),8.22(1H,s),9.30(1H,brs);ESI+;480

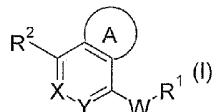
産業上の利用可能性

[0269] 本発明医薬の有効成分である化合物は、カンナビノイド2型受容体に対する強力なアゴニスト作用と、これに基づく良好な薬理作用を有することから、本発明の医薬組成物は、例えば炎症性疾患、疼痛等のカンナビノイド2型受容体に関与する疾患の予防又は治療剤として使用しうる。

請求の範囲

[請求項1] 式(I)の化合物又はその塩。

[化13]



(式中、

XとYは、CH、C-低級アルキル又はN、但し、XとYのいずれか一方はNであり、

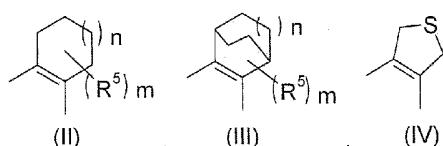
Wは、-NH-、-N(低級アルキル)-、-O-、-S-、-S(0)-又は-S(0)₂-であり、

R¹は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環又は置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、

R²は、-Z-NR³R⁴又は-Z-置換されていてもよい環状アミノであり、

A部は、式(II)、式(III)又は式(IV)で示される基であり、

[化14]



R³は、H又は低級アルキルであり、

R⁴は、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換された低級アルキルであり、

R⁵は、同一又は互いに異なって低級アルキル又はハロゲンであり、

Zは、同一又は互いに異なって-C(0)-、-CH₂-又は-S(0)₂-であり、

mは、同一又は互いに異なって0から10の整数であり、及び

nは、同一又は互いに異なって0から2の整数である。)

- [請求項2] R¹が、D群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル、D群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール、D群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環又はD群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、
- R²が、-Z-NR³R⁴又は-Z-D群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい環状アミノであり、
- D群が、
- (1)ハロゲン、
 - (2)-OH及び-SH、
 - (3)シアノ及びニトロ、
 - (4)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-Halo
ノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、-O-SiC(0)-シクロアルキル、
 - (5)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-Halo
ノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、それぞれ置換されていてもよいアリール、-O-Ari
ル及び-C(0)-アリール、
 - (6)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-Halo
ノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、-O-芳香族ヘテロ環及び-C(0)-芳香族ヘテロ環、
 - (7)低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、-O-Halo
ノ低級アルキル及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、それぞれ置換されていてもよい、非芳香族ヘテロ環、-O-非芳香族ヘテロ環及び-C(0)-非芳香族ヘテロ環、

(8) ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル及び-O-Hの低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されていてもよい、-C(0)-低級アルキル、-C(0)O-低級アルキル、-NH-C(0)-低級アルキル、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)₂、-CONH-低級アルキル及びCON(低級アルキル)₂。

(9) NH₂及びCONH₂、

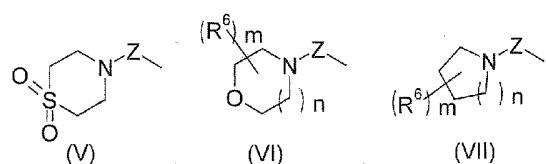
(10) ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル及び-O-Hの低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で、低級アルキル部分がそれぞれ置換されていてもよい-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル及び-S(0)₂-低級アルキル、及び、

(11) 上記(1)～(10)記載の置換基から選択される基で、それぞれ置換されていてもよい低級アルキル及び-O-低級アルキルである、

請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R²が式(V)、式(VI)又は式(VII)で示される基であり、式中、R⁶は、同一又は互いに異なって、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル及び-O-Hの低級アルキルから選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、-O-低級アルキレン-OH、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル又は-O-Hの低級アルキルである、請求項2記載の化合物又はその塩。

[化15]



[請求項4] R²が式(V)又は式(VI)で示される基であり、Zが-C(0)-であり

、Wが-NH又は-O-であり、A部が式(ⅠⅠ)又は式(ⅠⅠⅠ)で示される基である請求項3記載の化合物又はその塩。

- [請求項5] XがCHであり、YがNであり、R¹がi)低級アルキル、ハロゲン及びOHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、又は、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールであり、A部が式(ⅠⅠ)で示される基であり、nが0又は1であり、かつ、mが0であり、及び、式(VI)のnが1又は2、かつ、mが0である請求項4記載の化合物又はその塩。
- [請求項6] 式(ⅠⅠ)のnが0であり、式(VI)のnが1であり、R¹がハロゲン、-O-ハロゲノ低級アルキル、及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルである請求項5記載の化合物又はその塩。
- [請求項7] XがCHであり、YがNであり、R¹がi)低級アルキル、ハロゲン及びOHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキル及び-O-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール、又は、iii)低級アルキル、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環であり、A部が式(ⅠⅠⅠ)で示される基であり、nが0又は1であり、かつ、mが0であり、式(VI)のnが1又は2であり、かつ、mが0である請求項4記載の化合物又はその塩。
- [請求項8] R¹がハロゲン、-O-ハロゲノ低級アルキル、及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルであり、R²が式(V)であり、Wが-NH-である請求項7記載の化合物又はその塩。

- [請求項9]) XがNであり、YがCHでありR¹がi)R⁰、ハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル、又は、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル及び-0-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールであり、A部が式(Ⅱ)で示される基であり、nが1であり、かつ、mが0であり、式(VI)のnが1、かつ、mが0である請求項4記載の化合物又はその塩。
- [請求項10] R¹がハロゲン及びハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルであり、Zが-C(0)-であり、R²が式(V)である請求項9記載の化合物又はその塩。
- [請求項11] XがNであり、YがCHであり、R¹がi)低級アルキル、ハロゲン及び、OHからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいシクロアルキル又は、ii)低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、-0-低級アルキル、-0-ハロゲノ低級アルキル、-S-低級アルキル、-S(0)-低級アルキル、-S(0)₂-低級アルキル、シアノ、-C(0)-低級アルキル、-C(0)O-低級アルキル、-NH₂、-NH-低級アルキル及び、-N(低級アルキル)₂からなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールであり、A部が式(Ⅲ)で示される基であり、nが0又は1であり、かつ、mが0であり、式(VI)のnが1、R⁶が-低級アルキレン-OH、かつ、mが0又は1である請求項4に記載の化合物又はその塩。
- [請求項12] 式(Ⅲ)のnが1であり、R¹が低級アルキル、ハロゲン及び、-0-ハロゲノ低級アルキルからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルであり、R²が式(V)である請求項11記載の化合物又はその塩。
- [請求項13] 化合物が
{1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル}(1,1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル)メタノン、

{4-[（3-クロロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}（1,1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル）メタノン、
モルホリン-4-イル（1-{[3-（トリフルオロメトキシ）フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル）メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルフォリン-4-イル){4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(4-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル){1-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル}メタノン、
{4-[（3-クロロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル}（1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル）メタノン、
{1-[（3-クロロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル}（1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル）メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル)メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)(4-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル)メタノン、
{4-[（3,4-ジフルオロフェニル）アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル}（1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル）メタノン、

{1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) (1-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル) メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) (1-{[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル) メタノン、
{1-[(3-クロロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-メタノイソキノリン-4-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノン、
{1-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) {4-[(2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル} メタノン、
(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) {4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル} メタノン、
{4-[(3-クロロ-4-メチルフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-1-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノン、又は、
{1-[(3-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,8-エタノイソキノリン-4-イル} (1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) メタノンである、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項14] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形

剤を含有する医薬組成物。

- [請求項15] 請求項1に記載の化合物又はその塩を含有するカンナビノイド2型受容体に関する疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物。
- [請求項16] カンナビノイド2型受容体に関する疾患が炎症性疾患である請求項15記載の医薬組成物。
- [請求項17] カンナビノイド2型受容体に関する疾患が疼痛である請求項15記載の医薬組成物。
- [請求項18] カンナビノイド2型受容体に関する疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項19] カンナビノイド2型受容体に関する疾患の予防用若しくは治療のための請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項20] 請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなるカンナビノイド2型受容体に関する疾患の予防用若しくは治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/067222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

 C07D217/26, A61K31/4725, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/553, A61P25/04,
 A61P29/00, A61P43/00, C07D237/34, C07D401/12, C07D405/12, C07D413/12,
 C07D495/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-501758 A (Glaxo Group Ltd.), 24 January 2008 (24.01.2008), entire text & US 2007/0219229 A1 & WO 2005/121140 A1	1-18
A	JP 2009-504587 A (Glaxo Group Ltd.), 05 February 2009 (05.02.2009), entire text & US 2008/0221097 A1 & WO 2007/017237 A1	1-18
A	WO 2008/116816 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 02 October 2008 (02.10.2008), entire text (Family: none)	1-18

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
 01 September, 2011 (01.09.11)

 Date of mailing of the international search report
 13 September, 2011 (13.09.11)

 Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/067222

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-7493 A (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 17 January 2008 (17.01.2008), entire text & EP 1945220 A1 & WO 2007/046548 A1	1-18
A	JP 2005-539036 A (Glaxo Group Ltd.), 22 December 2005 (22.12.2005), entire text & US 2006/0247261 A1 & EP 1534687 A1 & WO 2004/018434 A1	1-18
A	JP 2006-501228 A (Glaxo Group Ltd.), 12 January 2006 (12.01.2006), entire text & JP 2008-74824 A & US 2006/0293354 A1 & WO 2004/018433 A1	1-18
A	JP 2010-509201 A (Glenmar Pharmaceuticals S.A.), 25 March 2010 (25.03.2010), entire text & US 2008/0200501 A1 & EP 2091921 A2 & WO 2008/053341 A2	1-18
A	WO 2009/15169 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 29 January 2009 (29.01.2009), entire text & JP 2010-534671 A & US 2009/0041722 A1 & EP 2176221 A1	1-18
A	WO 2009/009550 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 15 January 2009 (15.01.2009), entire text & JP 2010-533194 A & US 2009/0018114 A1 & EP 2176219 A1	1-18
A	JP 2009-544755 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 17 December 2009 (17.12.2009), entire text & US 2008/0039464 A1 & US 2011/0071127 A & EP 2081905 A1 & WO 2008/014199 A2	1-18
A	SELLITTO, I. et al., Novel sulfamoyl benzamides as selective CB2 agonists with improvwed in vitro metabolic stability, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010.01, Vol.20, No.1, p.387-391, particularly, compounds 22, 23, 39	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/067222

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D217/26(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/541(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D237/34(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D495/04(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/067222

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

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

1. Claims Nos.: 19–20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions set forth in claims 19 to 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D217/26, A61K31/4725, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/553, A61P25/04, A61P29/00, A61P43/00, C07D237/34, C07D401/12, C07D405/12, C07D413/12, C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-501758 A (グラクソ グループ リミテッド) 2008.01.24, 全文 & US 2007/0219229 A1 & WO 2005/121140 A1	1-18
A	JP 2009-504587 A (グラクソ グループ リミテッド) 2009.02.05, 全文 & US 2008/0221097 A1 & WO 2007/017237 A1	1-18
A	WO 2008/116816 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2008.10.02, 全文 (ファミリーなし)	1-18

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 01.09.2011	国際調査報告の発送日 13.09.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 井上 明子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 3230

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-7493 A (田辺三菱製薬株式会社) 2008.01.17, 全文 & EP 1945220 A1 & WO 2007/046548 A1	1 - 1 8
A	JP 2005-539036 A (グラクソ グループ リミテッド) 2005.12.22, 全文 & US 2006/0247261 A1 & EP 1534687 A1 & WO 2004/018434 A1	1 - 1 8
A	JP 2006-501228 A (グラクソ グループ リミテッド) 2006.01.12, 全文 & JP 2008-74824 A & US 2006/0293354 A1 & WO 2004/018433 A1	1 - 1 8
A	JP 2010-509201 A (グレンマーク・ファーマシューティカルズ・エスエー) 2010.03.25, 全文 & US 2008/0200501 A1 & EP 2091921 A2 & WO 2008/053341 A2	1 - 1 8
A	WO 2009/15169 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2009.01.29, 全文 & JP 2010-534671 A & US 2009/0041722 A1 & EP 2176221 A1	1 - 1 8
A	WO 2009/009550 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2009.01.15, 全文 & JP 2010-533194 A & US 2009/0018114 A1 & EP 2176219 A1	1 - 1 8
A	JP 2009-544755 A (ベーリングー イングルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2009.12.17, 全文 & US 2008/0039464 A1 & US 2011/0071127 A & EP 2081905 A1 & WO 2008/014199 A2	1 - 1 8
A	SELLITTO, I. et al., Novel sulfamoyl benzamides as selective CB2 agonists with improvwd in vitro metabolic stability, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010.01, Vol. 20, No. 1, p. 387-391, 特に化合物 22, 23, 39	1 - 1 8

発明の属する分野の分類

C07D217/26(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/541(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D237/34(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D495/04(2006.01)i

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

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 19-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項19-20の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てではなかった。