

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2165

(P2020-2165A)

(43) 公開日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/22 (2006.01)	C07D 491/22 CSP	4C048
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	4C050
C07H 15/252 (2006.01)	C07H 15/252	4C057
C07D 498/18 (2006.01)	C07D 498/18 311	4C063
C07D 305/14 (2006.01)	C07D 305/14	4C072

審査請求 有 請求項の数 6 O L 外国語出願 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-162603 (P2019-162603)	(71) 出願人	516348533
(22) 出願日	令和1年9月6日 (2019.9.6)		モレキュラー ターゲティング テクノ
(62) 分割の表示	特願2017-513592 (P2017-513592)		ジーズ, インク.
原出願日	平成27年5月18日 (2015.5.18)		アメリカ合衆国 19380 ペンシルベ
(31) 優先権主張番号	62/001, 725		ニア ウェスト チェスター ユニット
(32) 優先日	平成26年5月22日 (2014.5.22)	(71) 出願人	516348555
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ナショナル ヘルス リサーチ インステ
			イチューツ
			台湾 350 チューナン ミャオリ カ
			ウンティー ケヤン ロード ナンバー
			35
		(74) 代理人	110000796
			特許業務法人三枝国際特許事務所

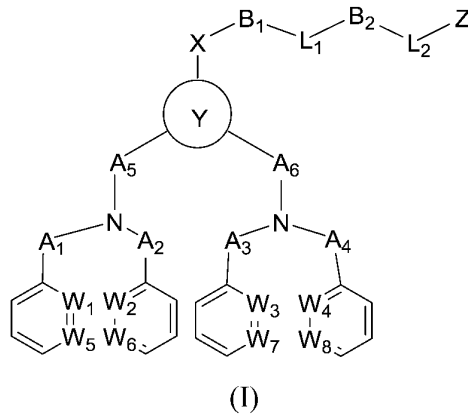
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジピコリルアミン誘導体及びそれらの薬学的使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】細胞膜の外表面上にホスファチジルセリンを有する標的疾患部位への治療剤の送達に効果的な新規ジピコリルアミン誘導体の提供。

【解決手段】式(I)のジピコリルアミン化合物。



及び金属イオンとこれらの化合物とを含有する医薬組成物。これらの化合物を用いて、表裏反転したホスファチジルセリンを含有する細胞と関連する病態を治療する方法。

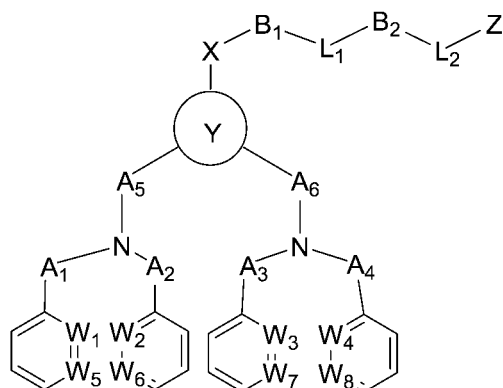
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

(式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 及び B_1 は各々独立して $C_1 \sim C_6$ 二価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 二価ヘテロ脂肪族基、二価アリール基又は二価ヘテロアリール基であり、

20

B_2 は結合、 $C_1 \sim C_6$ 二価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 二価ヘテロ脂肪族基、二価アリール基、二価ヘテロアリール基、 $D_1 - NR_1 - C(O) - D_2$ 、 $D_1 - C(O)NR_1 - D_2 - NR_1' - C(O) - D_3$ 、 $D_1 - D_2 - C(O) - NR_1 - C(O) - D_3$ 又は $D_1 - D_2 - D_3$ であり、 D_1 、 D_2 、 D_3 は各々独立して $C_1 \sim C_6$ 二価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 二価ヘテロ脂肪族基、二価アリール基、二価ヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_{10}$ 二価アラルキル基又は $C_1 \sim C_{10}$ 二価ヘテロアラルキル基であり、 R_1 及び R_1' は各々独立して H、 $C_1 \sim C_6$ 二価ヘテロ脂肪族基、二価アリール基、二価ヘテロアリール基又は $C_1 \sim C_{10}$ 二価アラルキル基であり、

L_1 及び L_2 は各々独立して結合、 NR_2 、 $NR_2C(O)$ 、 $NR_2C(S)$ 、 $NR_2CR_3R_4$ 、 NR_2SO_2 、 $NR_2C(O)NR_3$ 又は $NR_2C(S)NR_3$ であり、 R_2 、 R_3 及び R_4 は各々独立して H、 $C_1 \sim C_6$ 一価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 一価ヘテロ脂肪族基、一価アリール基、一価ヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価アラルキル基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価ヘテロアラルキル基、 $C(S)R'$ 又は $C(O)R'$ であり、ここで L_1 及び L_2 の少なくとも一方が結合ではない場合に、 R' は $C_1 \sim C_6$ 一価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 一価ヘテロ脂肪族基、一価アリール基、一価ヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価アラルキル基又は $C_1 \sim C_{14}$ 一価ヘテロアラルキル基であり、

30

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 は各々独立して N 又は CR_5 であり、 R_5 は H、ハロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基又はハロ脂肪族基であり、

X は結合、O、S 又は NR_6 であり、 R_6 は H、 $C_1 \sim C_6$ 一価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 一価ヘテロ脂肪族基、一価アリール基、一価ヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価アラルキル基又は $C_1 \sim C_{14}$ 一価ヘテロアラルキル基であり、

40

Y はアリール環又はヘテロアリール環であり、

Z は治療部分であり、

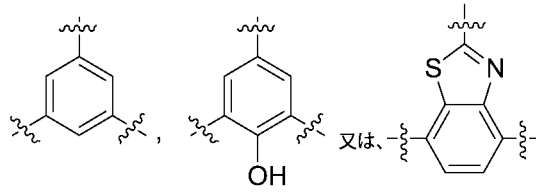
脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アラルキル基及びヘテロアラルキル基の各々は非置換であるか、又はハロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{12}$ ジアルキルアミノ及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換され、各々のアリール基及びヘテロアリール基は非置換であるか、又はハロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基若しくはハロ脂肪族基で置換される) の化合物。

50

【請求項 2】

Y が、

【化 2】



である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 の各々が N であり、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 の各々が C H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_8 の各々が N であり、 W_4 、 W_5 、 W_6 及び W_7 の各々が C H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_5 、 A_5 及び A_6 の各々がメチレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

B_1 がエチレン、プロピレン、ブチレン又はヘキシレンである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

X が O 又は NH である、請求項 1 に記載の化合物。

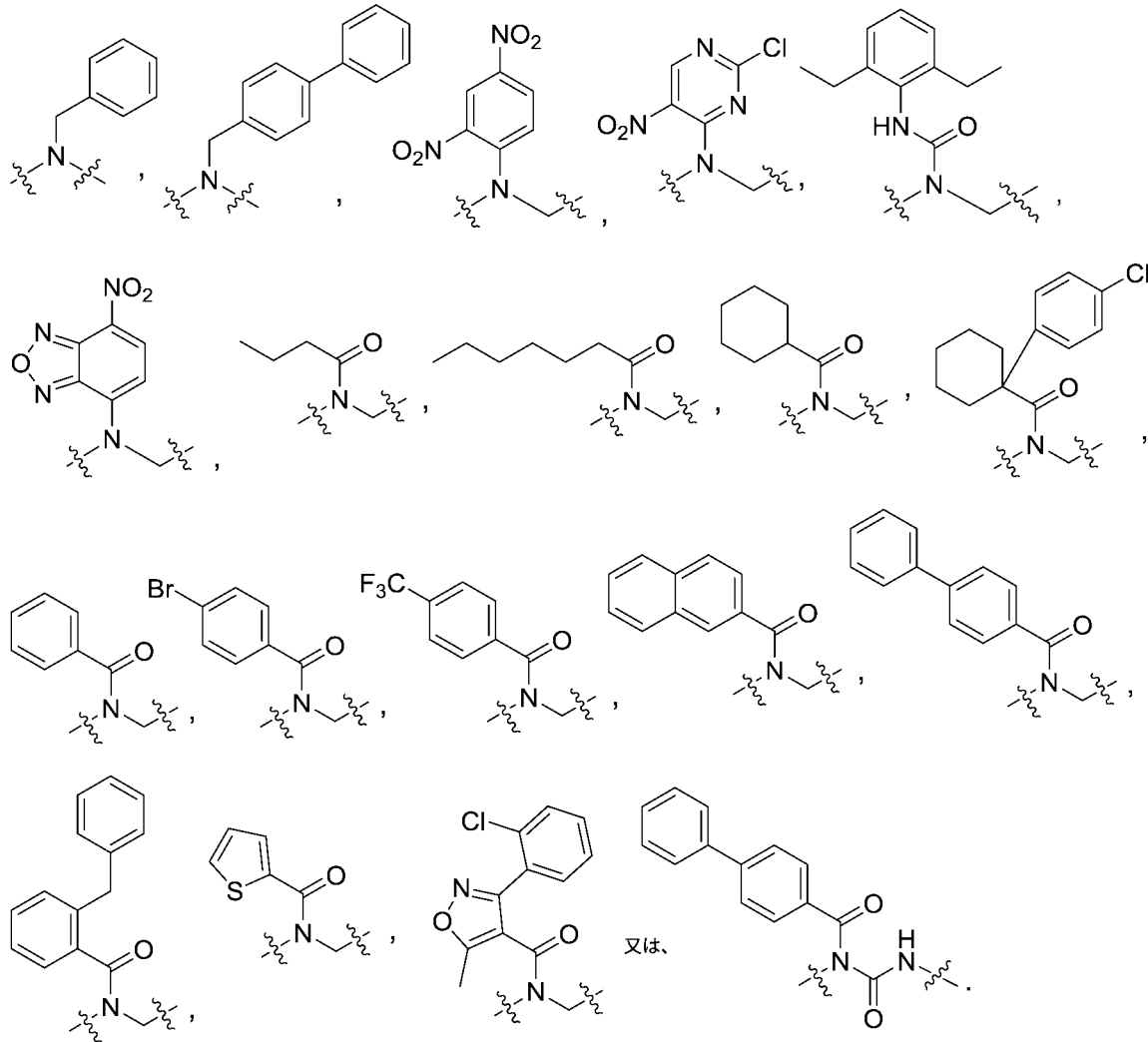
【請求項 8】

L_2 が C (O) である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

L_1 が結合、NH、 $NHCH_2$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $NHC(O)NH$ 、

【化 3】



10

20

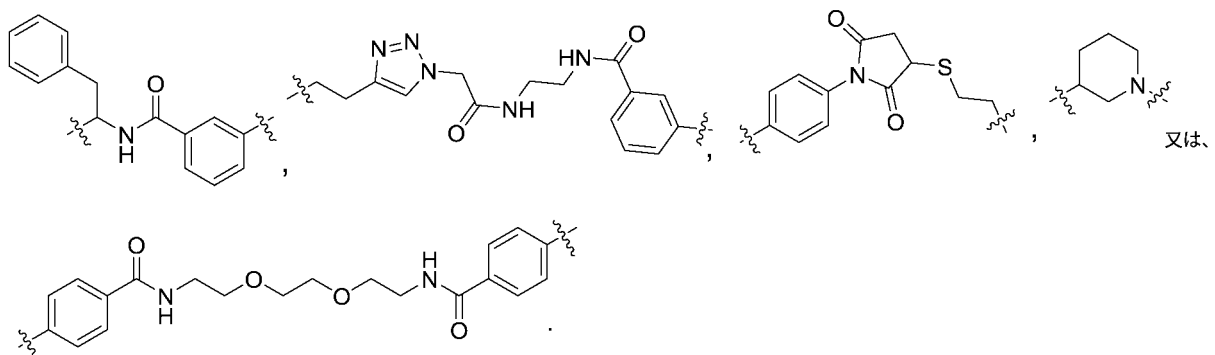
30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

B₂ が結合、エチレン、フェニレン、

【化 4】



40

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

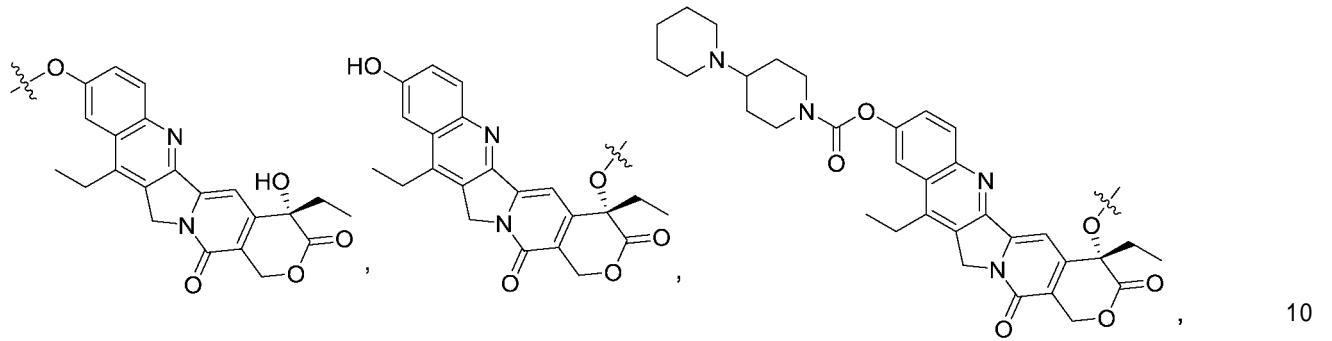
Z が抗癌治療部分、抗ウイルス治療部分、抗菌治療部分、免疫賦活治療部分、免疫抑制治療部分、心血管疾患の治療のための治療部分、又は細胞毒性部分である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

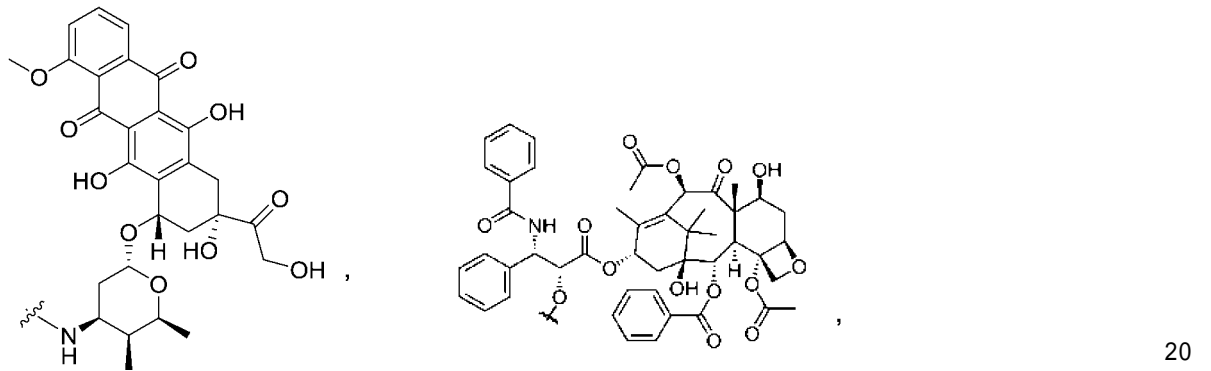
Z が、

50

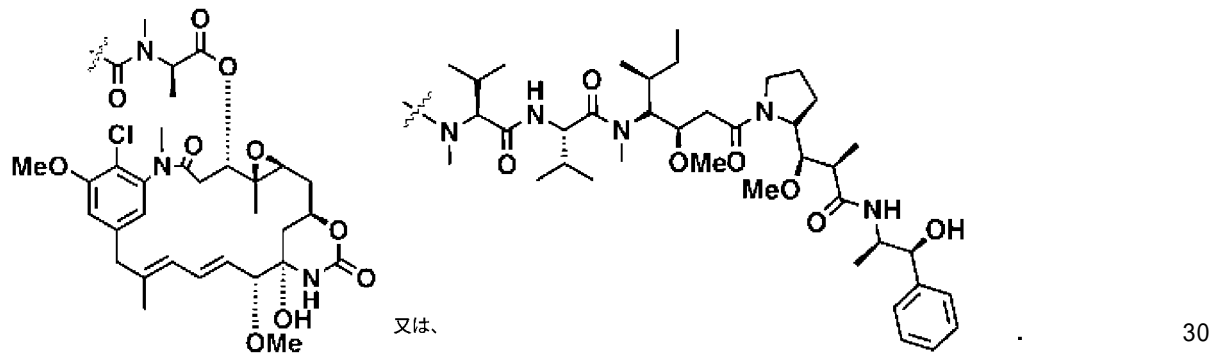
【化 5】



10



20



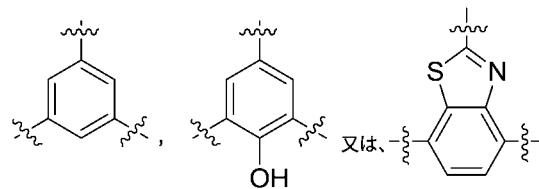
30

である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

Y が、

【化 6】



40

である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

A₁、A₂、A₃、A₅、A₅ 及び A₆ の各々がメチレンである、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

X が O 又は NH である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

A₁、A₂、A₃、A₅、A₅ 及び A₆ の各々がメチレンであり、X が O 又は NH であり、L₂ が C(O) である、請求項 1 3 に記載の化合物。

50

【請求項 17】

化合物 1 ~ 51 の 1 つである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

化合物 2、5、6、8、9、10、11、12、26、31、38 及び 42 の 1 つである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

薬学的に許容可能な担体と、金属イオンと請求項 1 に記載の化合物との錯体とを含む医薬組成物であって、該金属イオンが 2 つ以上の電荷を有するカチオンである、医薬組成物。

【請求項 20】

前記金属イオンが Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Cd^{2+} 又はそれらの組合せである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

表裏反転したホスファチジルセリンを含有する細胞と関連する病態を治療する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 22】

前記化合物が式 (I) の化合物と金属イオンとから形成される金属錯体である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記金属イオンが Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Cd^{2+} 又はそれらの組合せである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記病態がウイルス感染、細菌感染、炎症性疾患、癌、臓器移植における細胞死の誤調節、神経変性疾患における細胞死の誤調節、又は心血管疾患における細胞死の誤調節である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

前記病態が癌である、請求項 24 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本願は、2014年5月22日付けで出願された米国仮出願第 62 / 001 , 725 号 (その内容全体が引用することにより本明細書の一部をなす) の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

膜リン脂質であるホスファチジルセリン (PS) は通例、健常細胞の膜の内表面に局在化する。幾つかの状況下では、PS は外表面上にも見られる。非特許文献 1 を参照されたい。

【0003】

より具体的には、PS は癌細胞の外表面に露出する。非特許文献 2、非特許文献 3 及び非特許文献 4 を参照されたい。さらに、最近の研究では、PS が腫瘍血管系及び腫瘍由来微小血管に存在することが見出されている。非特許文献 5 及び非特許文献 6 を参照されたい。加えて、細菌及びウイルス等の多くの病原粒子では、PS は高レベルで外表面に露出する。非特許文献 7 及び非特許文献 8 を参照されたい。最後に、PS は細胞死経路が異常調節された細胞の外表面に見出されている。例えば癌に加えて、神経変性障害、心血管疾患、自己免疫疾患及び代謝障害等の病態は PS の表面局在化を示す。非特許文献 9 を参照されたい。このため、PS は上述の病態を治療するための治療剤の送達の有益な標的とな

10

20

30

40

50

る。

【0004】

タンパク質アネキシンVが現在、PSへの結合を介して治療剤を送達するために使用されている。しかしながら、この結合には「スクランブラーゼ」を活性化する可能性がある高レベルのCa²⁺が必要とされ、隣接する正常細胞においてPSを外在化させ、正常細胞の望ましくない標的化をもたらす恐れがある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Leventis et al., Annu. Rev. Biophys. 2010, 39, 407-27

10

【非特許文献2】Thorpe et al., Breast Cancer Res Treat 1995, 36(2), 237-51

【非特許文献3】Ran et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002, 54(5), 1479-84

【非特許文献4】Thorpe, Thromb. Res. 2010, 125 Suppl 2, S134-137

【非特許文献5】Stafford et al., Neoplasia. 2011, 13, 299-308

【非特許文献6】Yin et al., Cancer Immunology Research 2013, 1, 1-13

【非特許文献7】Huang et al., Cancer Res. 2005, 65(10), 4408-16

【非特許文献8】White et al., Bioconjug. Chem. 2010, 21(7), 1297-1304

【非特許文献9】Smith et al., Mol. Pharm. 2011, 8(2), 583-90

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

治療剤の部位特異的送達を達成するために、疾患関連PSに選択的に会合する送達剤を開発する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

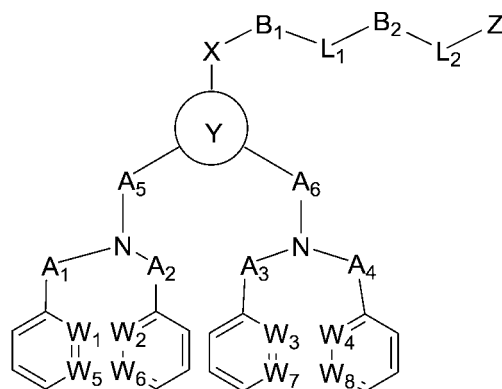
本発明は或る特定のジピコリルアミン誘導体が、細胞膜の外表面上にホスファチジルセリンを有する標的疾患部位への治療剤の送達に効果的であるという予期せぬ発見に基づく。

【0008】

30

一態様では、本発明は以下に示される式(I)：

【化1】



(I).

40

の化合物に関する。

【0009】

この式中、A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、A₆及びB₁は各々独立してC₁～C₆二価脂肪族基、C₁～C₆二価ヘテロ脂肪族基、二価アリール基又は二価ヘテロアリール基であり、B₂は結合、C₁～C₆二価脂肪族基、C₁～C₆二価ヘテロ脂肪族基、二価ア

50

リール基、二価ヘテロアリアル基、 $D_1 - NR_1 - C(O) - D_2$ 、 $D_1 - C(O)NR_1 - D_2 - NR_1' - C(O) - D_3$ 、 $D_1 - D_2 - C(O) - NR_1 - C(O) - D_3$ 又は $D_1 - D_2 - D_3$ であり、 D_1 、 D_2 、 D_3 は各々独立して $C_1 \sim C_6$ 二価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 二価ヘテロ脂肪族基、二価アリアル基、二価ヘテロアリアル基、 $C_1 \sim C_{10}$ 二価アラルキル基又は $C_1 \sim C_{10}$ 二価ヘテロアラルキル基であり、 R_1 及び R_1' は各々独立して H、 $C_1 \sim C_6$ 二価ヘテロ脂肪族基、二価アリアル基、二価ヘテロアリアル基又は $C_1 \sim C_{10}$ 二価アラルキル基であり、 L_1 及び L_2 は各々独立して結合、 NR_2 、 $NR_2C(O)$ 、 $NR_2C(S)$ 、 $NR_2CR_3R_4$ 、 NR_2SO_2 、 $NR_2C(O)NR_3$ 又は $NR_2C(S)NR_3$ であり、 R_2 、 R_3 及び R_4 は各々独立して H、 $C_1 \sim C_6$ 一価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 一価ヘテロ脂肪族基、一価アリアル基、一価ヘテロアリアル基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価アラルキル基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価ヘテロアラルキル基、 $C(S)R'$ 又は $C(O)R'$ であり、ここで L_1 及び L_2 の少なくとも一方が結合ではない場合に、 R' は $C_1 \sim C_6$ 一価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 一価ヘテロ脂肪族基、一価アリアル基、一価ヘテロアリアル基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価アラルキル基又は $C_1 \sim C_{14}$ 一価ヘテロアラルキル基であり、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 は独立して N 又は CR_5 であり、 R_5 は H、ハロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基又はハロ脂肪族基であり、 X は結合、O、S 又は NR_6 であり、 R_6 は H、 $C_1 \sim C_6$ 一価脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ 一価ヘテロ脂肪族基、一価アリアル基、一価ヘテロアリアル基、 $C_1 \sim C_{14}$ 一価アラルキル基又は $C_1 \sim C_{14}$ 一価ヘテロアラルキル基であり、 Y はアリアル環又はヘテロアリアル環であり、 Z は治療部分である。

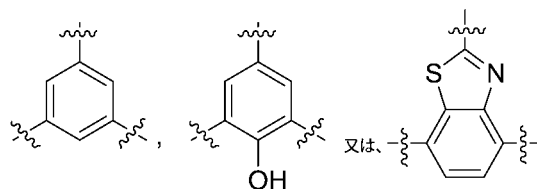
【0010】

各々の脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、アラルキル基及びヘテロアラルキル基は非置換であるか、又はハロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{12}$ ジアルキルアミノ及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換され、各々のアリアル基及びヘテロアリアル基は非置換であるか、又はハロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族基、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基若しくはハロ脂肪族基で置換される。

【0011】

上記の化合物のサブセットは、 Y が、

【化2】



である式 (I) の化合物である。

【0012】

式 (I) を再び参照すると、別のサブセットは W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 の各々が N であり、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 の各々が CH であるか、又は W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_8 の各々が N であり、 W_4 、 W_5 、 W_6 及び W_7 の各々が CH である化合物である。

【0013】

更に別のサブセットは A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_5 、 A_5 及び A_6 の各々がメチレンである式 (I) の化合物である。

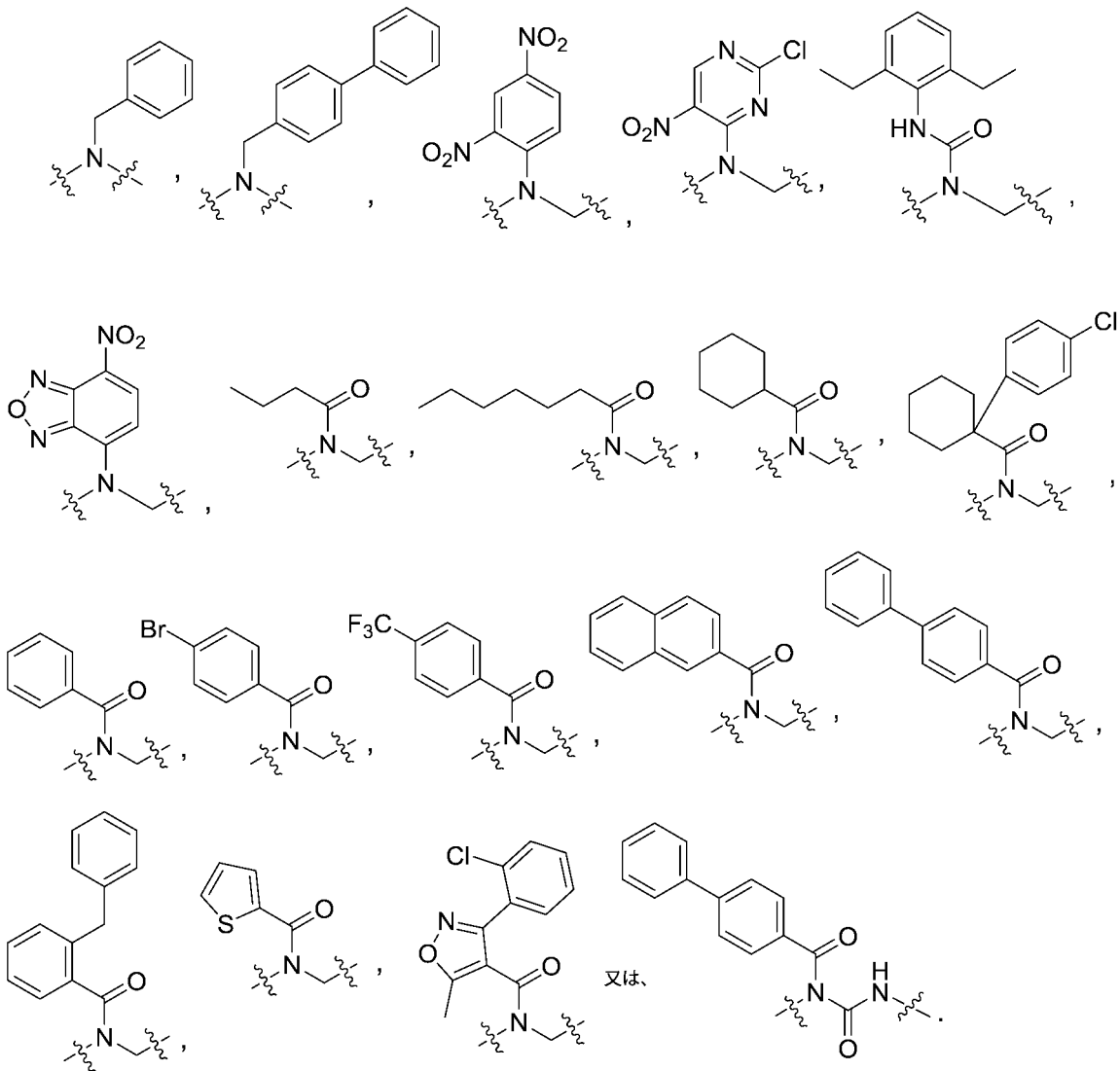
【0014】

さらに、式 (I) の化合物において B_1 はエチレン、プロピレン、ブチレン又はヘキシレンであり得る。 X は O 又は NH であり得る。 L_2 は $C(O)$ であり得る。

【0015】

また、上記の化合物において L_1 は結合、NH、 $NHCH_2$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHSO$

2、NHC(O)NH、
【化3】



10

20

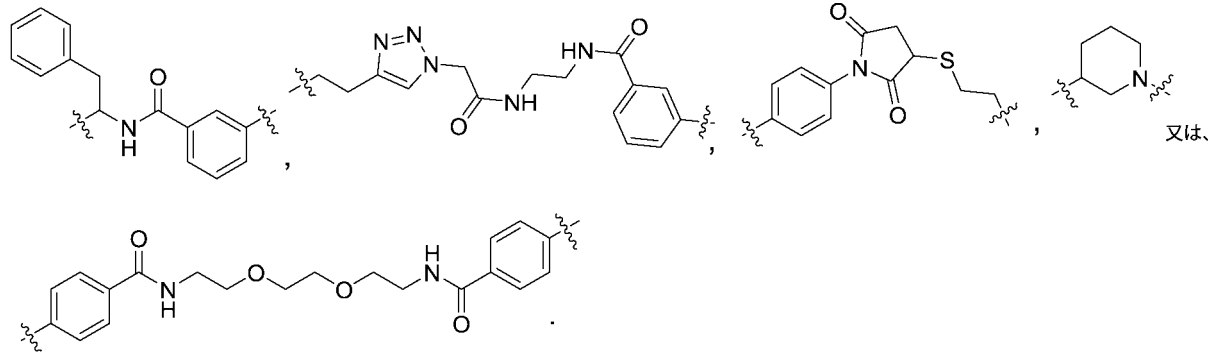
30

であり得る。

【0016】

加えて、式(I)の化合物においてB₂は結合、エチレン、フェニレン、

【化4】



40

であり得る。

【0017】

式(I)の化合物において、治療部分であるZは治療薬物から形成される。Zは結合、

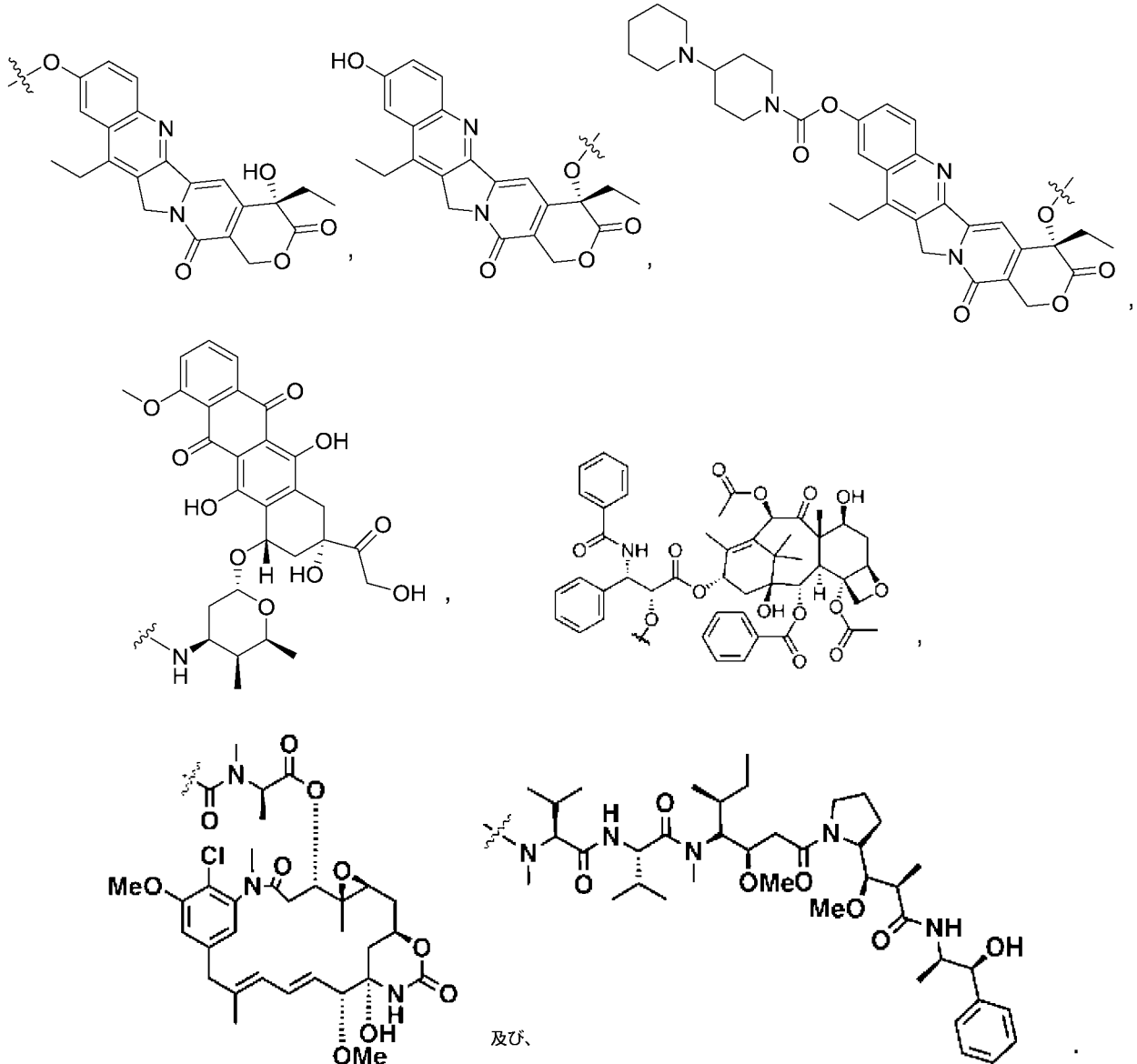
50

例えばアミド結合又はエステル若しくはチオエステル結合を介してL₂に接続する。酵素加水分解により式(I)から放出されることで、Zは細胞障害効果、例えば抗増殖効果をもたらす治療薬物へと変換される。

【0018】

好ましくは、Zは抗癌治療部分、抗ウイルス治療部分、抗菌治療部分、免疫賦活治療部分、免疫抑制治療部分、心血管疾患の治療のための治療部分、又は細胞毒性部分である。Zの例としては、

【化5】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

本明細書の「脂肪族」という用語は、飽和した又は不飽和の線状又は分岐非環式、環式又は多環式炭化水素部分を指す。例としてはアルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、シクロアルケニル、シクロアルケニレン、シクロアルキニル及びシクロアルキニレン部分が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書の「ヘテロ脂肪族」という用語はN、O、P、B、S、Si、Sb、Al、Sn、As、Se及びGeから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する脂肪族部分を指す。本明細書の「ハロ脂肪族」という用語は、1つ又は複数のハロゲン原子で置換された脂肪族部分を指す。本明細書の「アルキル」という用語

は、1個～20個（例えば1個～10個及び1個～6個）の炭素原子を含有する直鎖又は分岐炭化水素基を指す。例としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル及び*t*-ブチルが挙げられる。「アルキレン」という用語は二価アルキルを指す。例としては -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₃)CH₂- 及び -CH₂CH₂CH₂CH₂- が挙げられる。「ハロアルキル」という用語は、1つ又は複数のハロゲン（クロロ、フルオロ、プロモ又はヨード）原子で置換されたアルキルを指す。例としてはトリフルオロメチル、プロモメチル及び4,4,4-トリフルオロブチルが挙げられる。「ハロアルキレン」という用語は二価ハロアルキルを指す。「ヘテロアルキレン」という用語は、1つ又は複数の炭素原子がヘテロ原子（例えばO、N、P及びS）によって置き換えられた二価アルキル基を指す。「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基を指す。例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ及びイソプロポキシが挙げられる。「ハロアルコキシ」という用語は、1つ又は複数のハロゲン原子で置換されたアルコキシを指す。

【0020】

「アルケニル」という用語は、2個～20個（例えば2個～10個及び2個～6個）の炭素原子及び1つ又は複数の二重結合を含有する直鎖又は分岐炭化水素基を指す。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、3個～12個の炭素を有する飽和した及び部分的に不飽和の単環式、二環式、三環式又は四環式炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」という用語は二価シクロアルキルを指す。

【0022】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1つ又は複数のヘテロ原子（例えばO、N、P及びS）を有する非芳香族の5員～8員の単環式、8員～12員の二環式又は11員～14員の三環式環系を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペラジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ジヒドロチアジアゾリル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロプラニル及びテトラヒドロフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキレン」という用語は二価ヘテロシクロアルキルを指す。

【0023】

「アリール」という用語は、各々の環が1つ～5つの置換基を有し得る6炭素単環式、10炭素二環式、14炭素三環式芳香環系を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル及びアントラセニルが挙げられる。「アリーレン」という用語は二価アリールを指す。「アラルキル」という用語はアリール基で置換されたアルキルを指す。「アラルケニル」という用語はアリール基で置換されたアルケニルを指す。

【0024】

「ヘテロアリール」という用語は、1つ又は複数のヘテロ原子（例えばO、N、P及びS）を有する芳香族の5員～8員の単環式、8員～12員の二環式又は11員～14員の三環式環系を指す。例としてはトリアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル及びベンゾチアゾリルが挙げられる。「ヘテロアラルキル」という用語はヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。「ヘテロアラルケニル」という用語はヘテロアリール基で置換されたアルケニル基を指す。「ヘテロアリーレン」という用語は二価ヘテロアリールを指す。

【0025】

「ハロ」という用語はフルオロ、クロロ、プロモ又はヨード基を指す。「アミノ」という用語は、非置換の又はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールで一置換/二置換されたアミンに由来する基を指す。「アルキルアミノ」という用語はアルキル-NH-を指す。「ジアルキルアミノ」という用語はアルキル-

10

20

30

40

50

N (アルキル) - を指す。

【0026】

「アシル」という用語は - C (O) - アルキル、 - C (O) - アリール、 - C (O) - シクロアルキル、 - C (O) - ヘテロシクロアルキル又は - C (O) - ヘテロアリールを指す。

【0027】

本明細書で言及されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシ及びアリールオキシは置換された及び非置換の部分の両方を含む。置換基の例としてはハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、アルコキシカルボニル、アミド、カルボキシ、アルカン 10
スルホニル、アルキルカルボニル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されず、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルを更に置換することができる。

【0028】

本明細書において、「化合物」という用語は上記の化合物、並びにそれらの塩、溶媒和物及び金属錯体を指す。塩を化合物上でアニオン及び正に帯電した基 (例えばアミノ) から作製することができ、好適なアニオンの例としては塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェ 20
ート、ニトレート、ホスフェート、シトレート、メタンスルホネート、トリフルオロアセテート、アセテート、マレート、トシレート、タルトレート、フマレート、グルタメート、グルクロネート、ラクテート、グルタレート及びマレエートが挙げられる。塩をカチオン及び負に帯電した基から作製することもでき、好適なカチオンの例として、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン及びアンモニウムカチオン、例えばテトラメチルアンモニウムイオンが挙げられる。塩は第四級窒素原子を含有するものを更に含む。溶媒和物は活性化合物と薬学的に許容可能な溶媒とで形成される錯体を指す。薬学的に許容可能な溶媒の例としては、水、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸及びエタノールアミンが挙げられる。金属錯体は化合物と金属イオン 30
とから形成され得る。金属イオンは2つ以上の電荷を有するカチオンである。金属錯体は通例、金属イオンと式 (I) の化合物とのキレート化によって形成される。金属イオンの例としては、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Cd^{2+} 及びそれらの組合せが挙げられる。

【0029】

本発明はまた、PS 関連病態を治療するための薬剤の製造への上記の化合物の1つの使用を特徴とする。このため本発明は、治療を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物及び有効量の1つ又は複数の他の活性物質を投与することによってPS 関連病態を治療するためのかかる化合物の使用にも関する。

【0030】

薬学的に許容可能な担体と、金属イオンと上記の式 (I) の化合物の1つとの錯体とを含有する医薬組成物も本発明の範囲内に含まれる。 40

【0031】

医薬組成物は、PS 関連病態を治療するための別の治療剤を更に含有していてもよい。活性物質としては、インターフェロン、及び等の免疫調節剤、リバビリン及びアマ 50
ンタジン等の抗ウイルス剤、任意のPS 関連病態における治療剤標的が挙げられるが、これらに限定されない。かかる活性物質及び本発明の化合物は被験体に2つの別の時点で、又は2つの投与形態で同時に適用することができる。代替的には、これらは単回投与形態として使用される上記の組成物中に組み合わせることができる。

【0032】

経口投与用の組成物はカプセル、錠剤、エマルジョン及び水性懸濁液、分散液並びに溶 50

液を含む任意の経口で許容可能な投与形態であり得る。錠剤の場合、一般に使用される担体としてラクトース及びトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤も通例添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤としてラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液又はエマルションを経口で投与する場合、活性成分は乳化剤又は懸濁化剤と組み合わせて油相中に懸濁又は溶解することができる。必要に応じて、或る特定の甘味料、香料又は着色料を添加することができる。経口固体投与形態は噴霧乾燥法、ホットメルト押出戦略、微粒子化及びナノ粉砕 (nano milling) 技術によって調製することができる。

【0033】

鼻エアロゾル又は吸入組成物は、医薬配合物の技術分野で既知の技法に従って調製することができる。例えばかかる組成物は、ベンジルアルコール又は他の好適な保存料、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び/又は当該技術分野で既知の他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて生理食塩水中の溶液として調製することができる。活性化化合物を有する組成物は直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。

10

【0034】

医薬組成物中の担体は、組成物の活性成分に適合し（活性成分を安定化することが可能であるのが好ましい）、治療対象の被験体にとって有害でないという意味で「許容可能」である必要がある。1つ又は複数の可溶化剤を、活性化化合物の送達のための医薬賦形剤として利用してもよい。他の担体の例としては、コロイド状酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム及び D & C Yellow # 10 が挙げられる。

20

【0035】

表裏反転したホスファチジルセリンを含有する細胞と関連する病態を治療する方法も本発明の範囲内に含まれる。この病態では、通常は細胞内のホスファチジルセリンが細胞の外面に露出する。該方法は、有効量の上記の化合物の1つを、それを必要とする被験体に投与することを含む。式 (I) の化合物は、化合物と2つ以上の正電荷を有する金属イオン（例えば Zn^{2+} ）とで形成される錯体として投与することができる。この病態はウイルス感染、細菌感染、炎症性疾患、癌、臓器移植における細胞死の誤調節、神経変性疾患における細胞死の誤調節、及び心血管疾患における細胞死の誤調節に認められる。

30

【0036】

「治療する」という用語は疾患、症状又は素因を治癒する、緩和する、軽減する、変化させる、矯正する (remedy)、改善する又はそれに影響を及ぼすという目的での被験体への化合物の適用又は投与を指す。「有効量」は、被験体に対して所望の効果をもたらすのに必要とされる化合物の量を指す。有効量は当業者に認識されるように投与経路、賦形剤の使用量及び他の活性物質の使用等の他の治療処置との併用の可能性に応じて変化する。

【0037】

本発明の1つ又は複数の実施形態の詳細を、下記の発明を実施するための形態において説明する。本発明の他の特徴、目的及び利点が発明を実施するための形態及び特許請求の範囲から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

40

【0038】

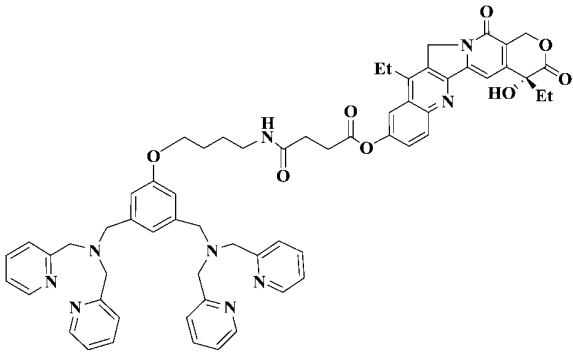
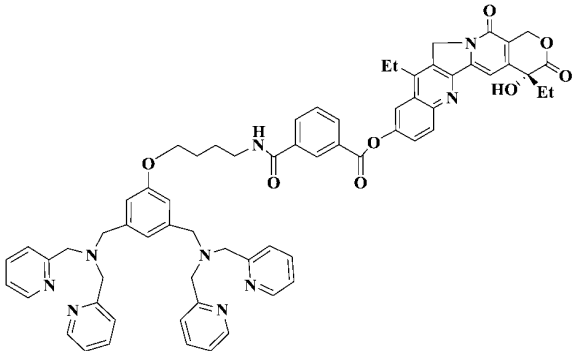
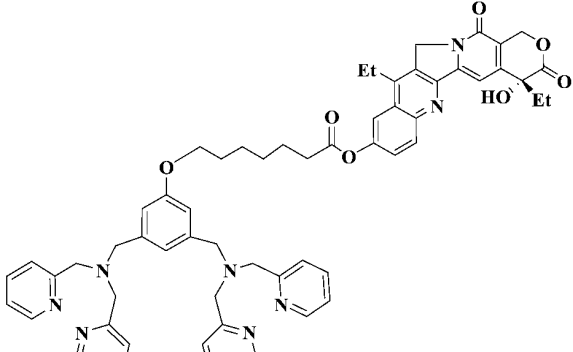
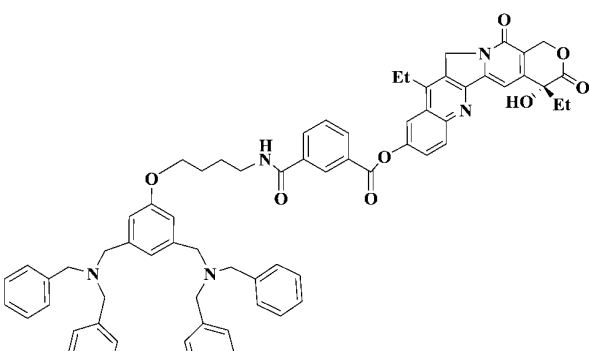
実施例1～実施例51に記載の手順に従って合成され、その後に記載の手順に従って試験される51の例示的な化合物を下記に示す。

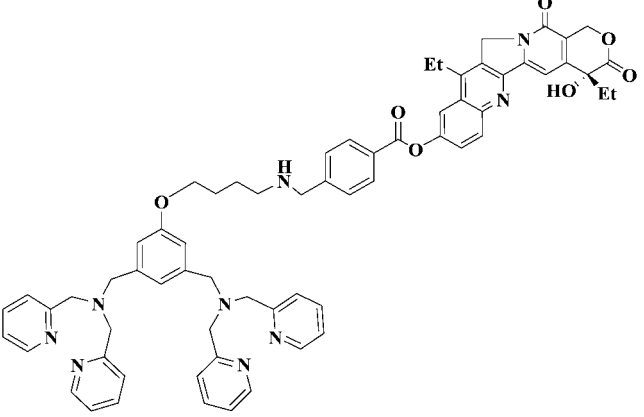
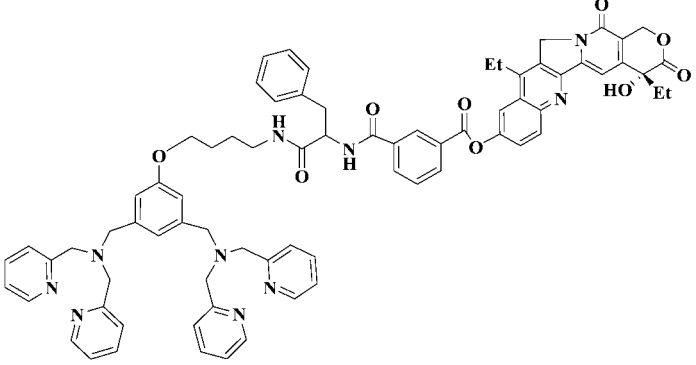
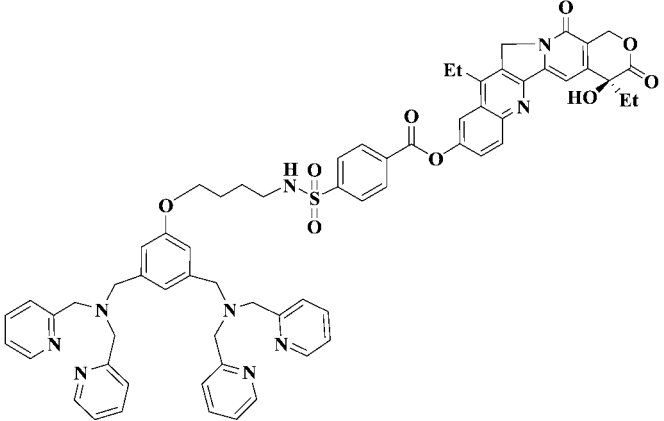
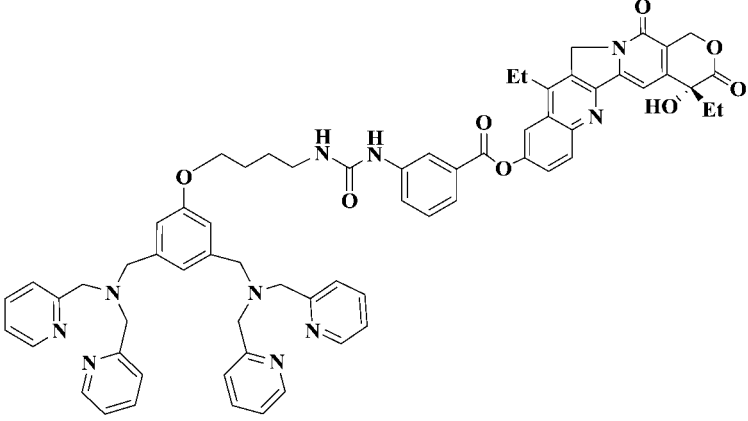
【0039】

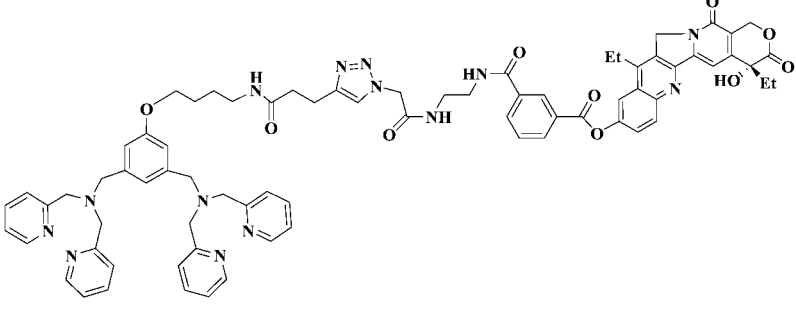
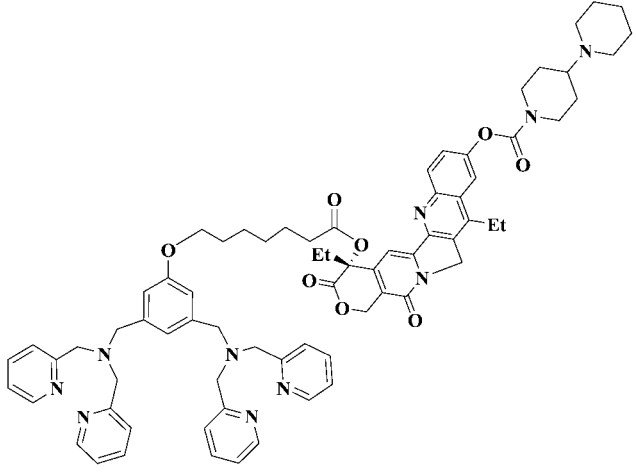
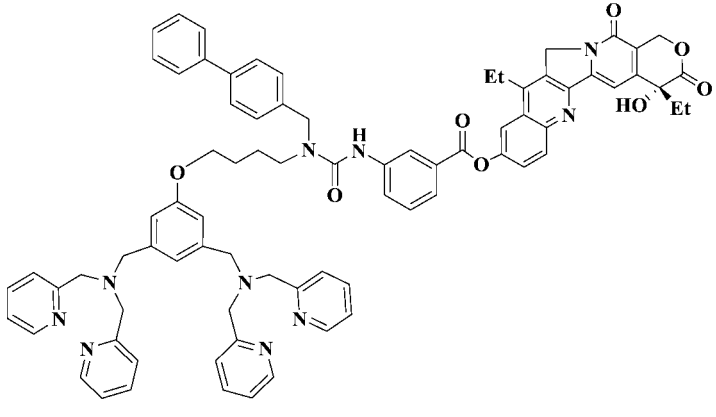
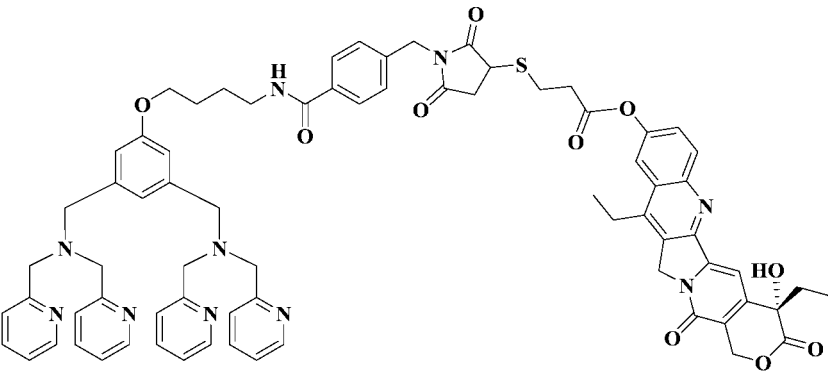
下記に挙げられる全ての化合物は、他に指定のない限りそれらのラセミ体（すなわち、キラル分子の等量の左旋性及び右旋性鏡像異性体）を含む。

【0040】

【表 1】

化合物の構造	化合物番号	
	1	10
	2	20
	3	30
	4	40

	5	10
	6	20
	7	30
	8	40

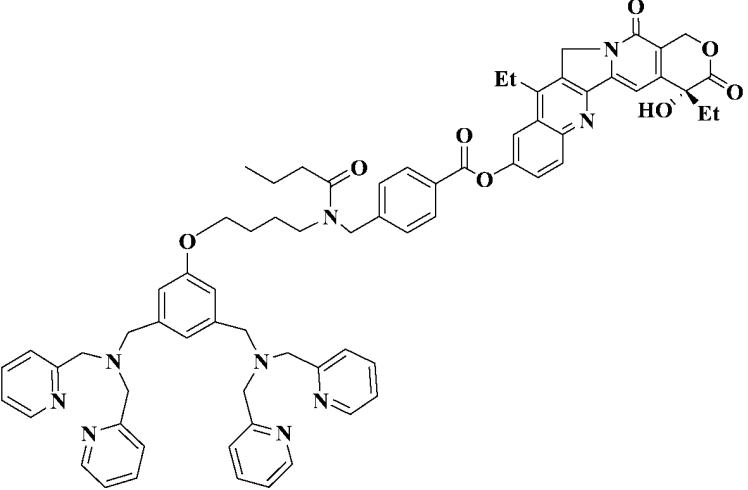
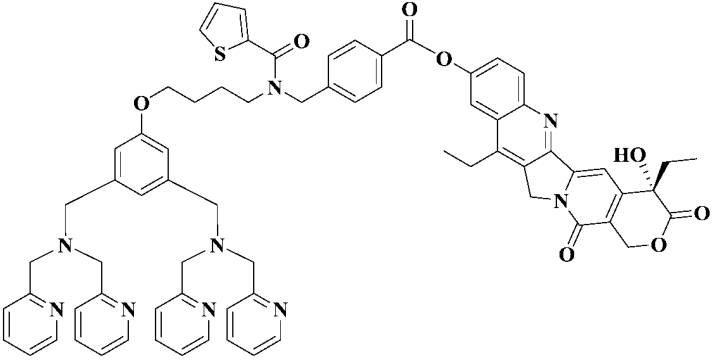
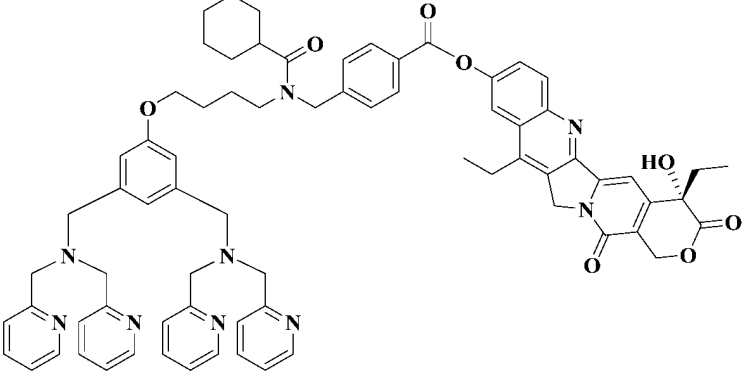
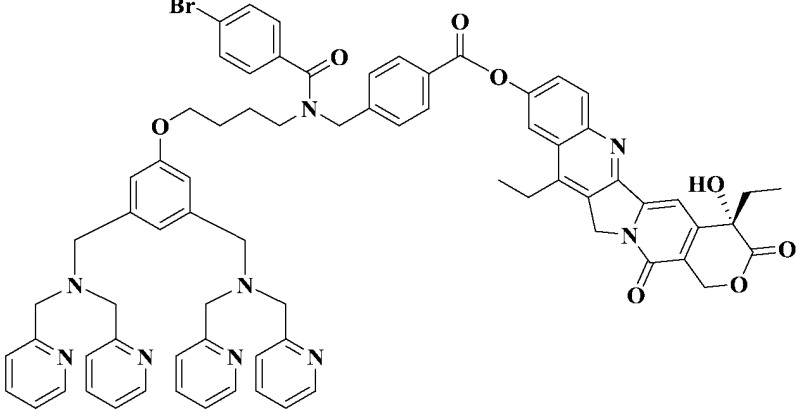
	9
	10
	11
	12

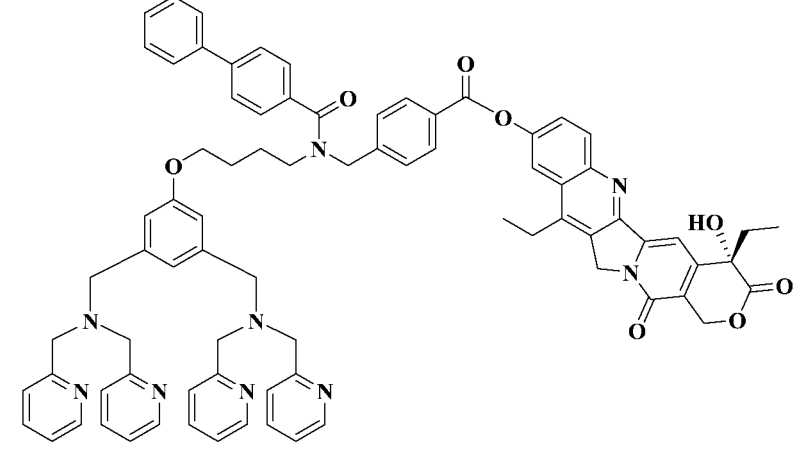
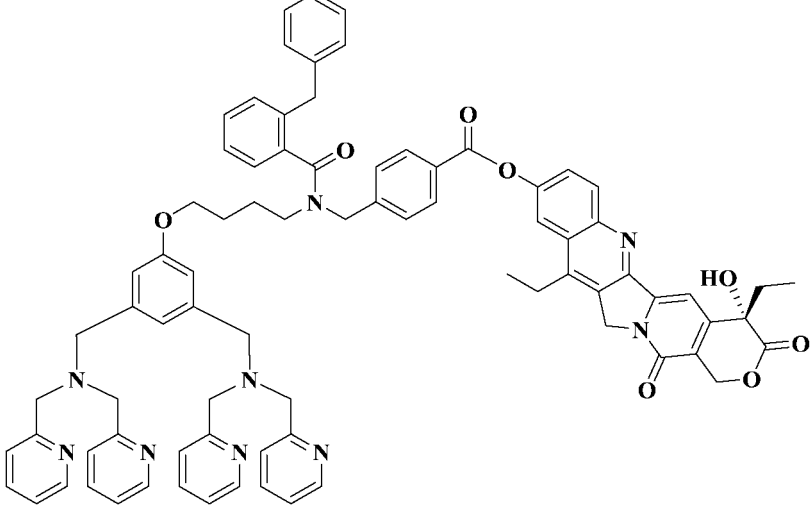
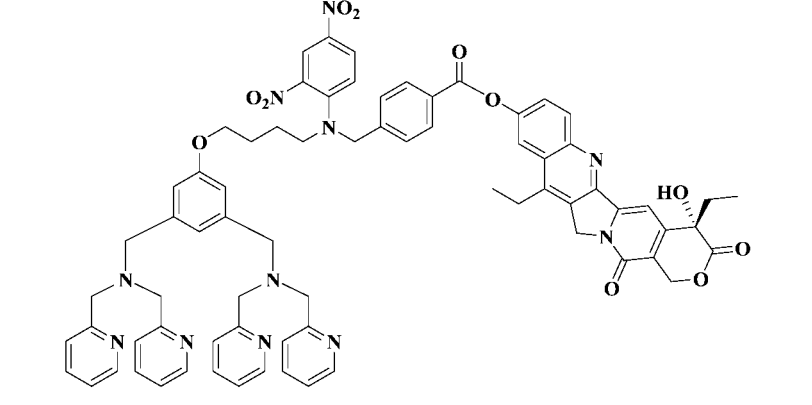
10

20

30

40

	13	10
	14	20
	15	30
	16	40

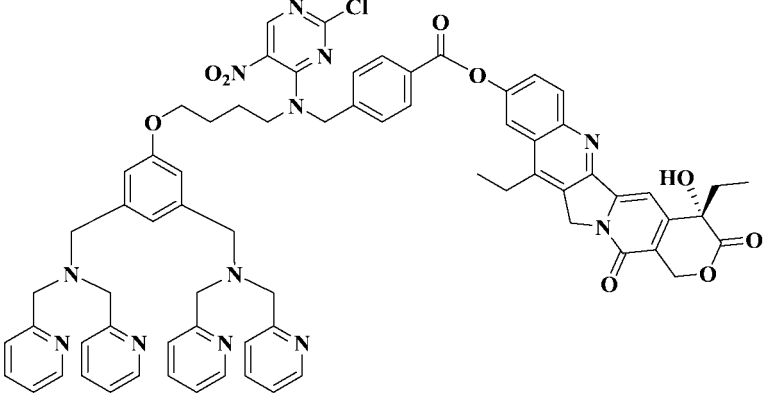
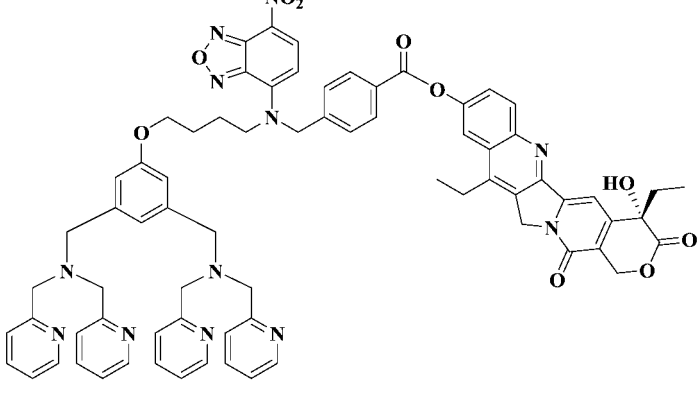
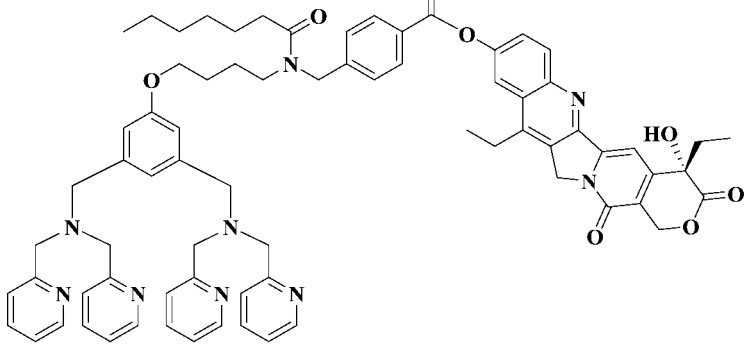
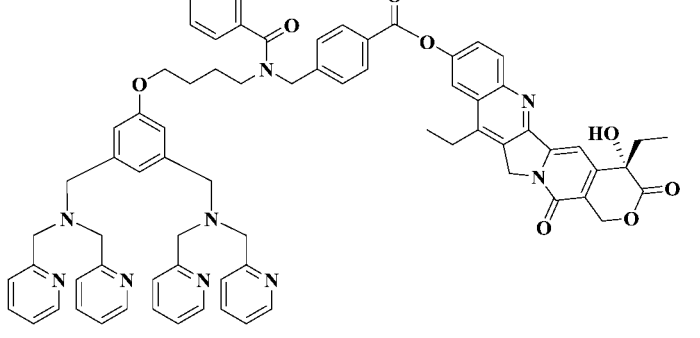
	17
	18
	19

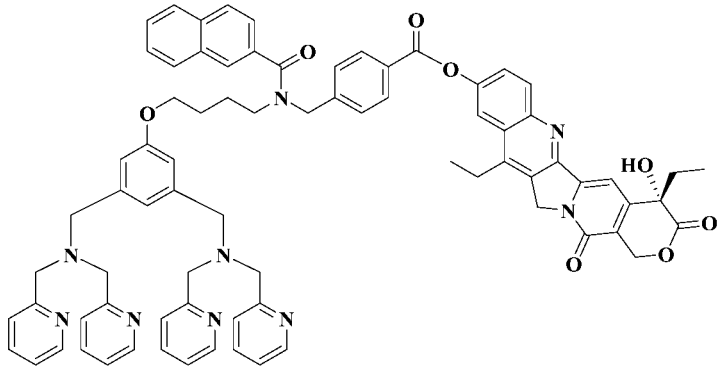
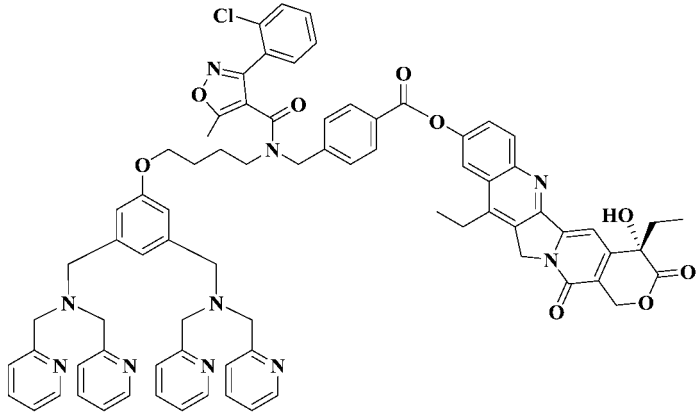
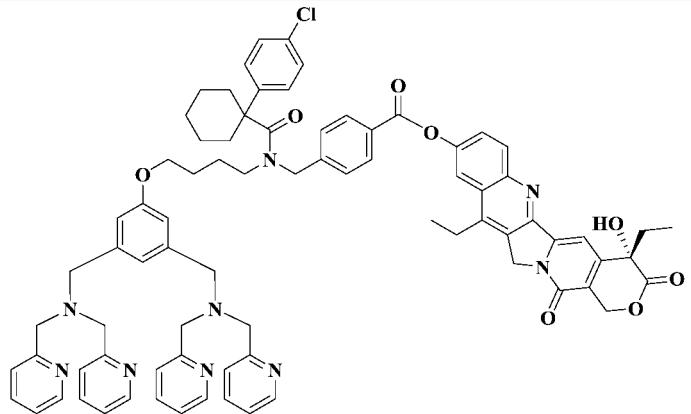
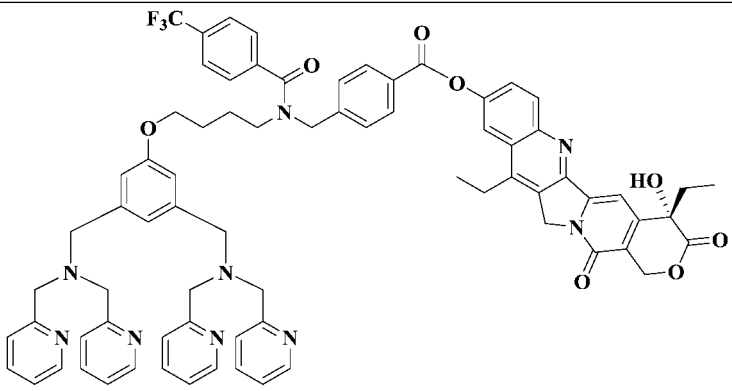
10

20

30

40

	20	10
	21	20
	22	30
	23	40

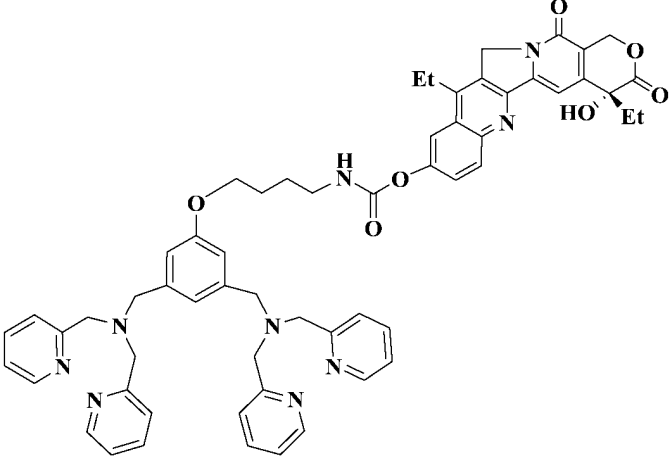
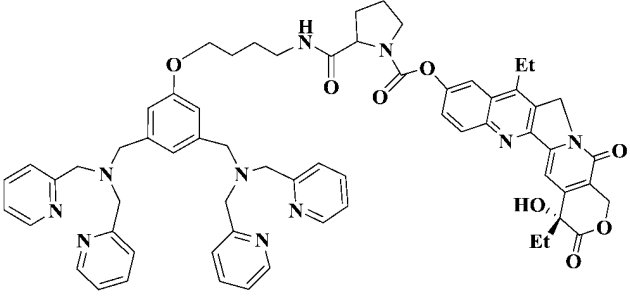
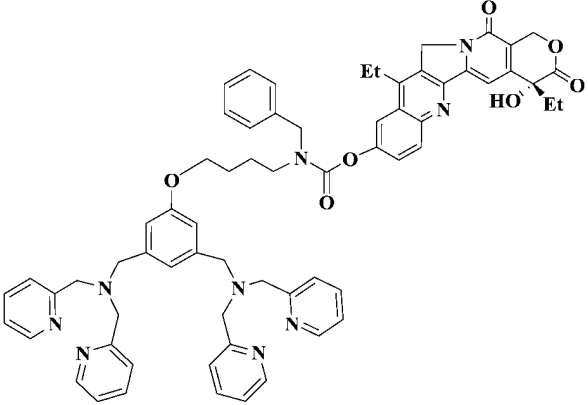
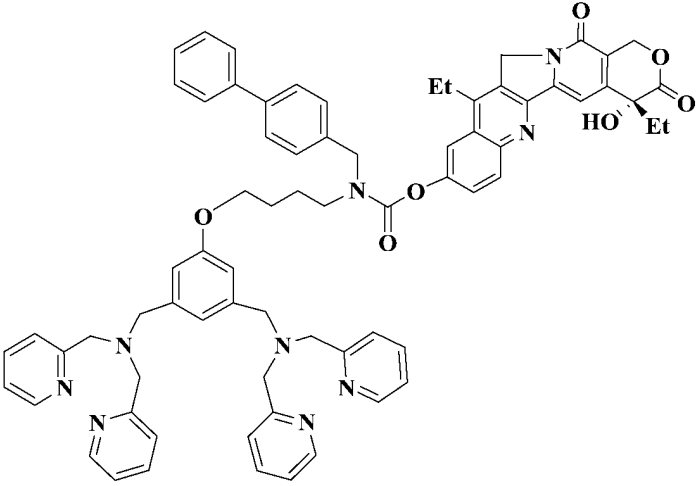
	24
	25
	26
	27

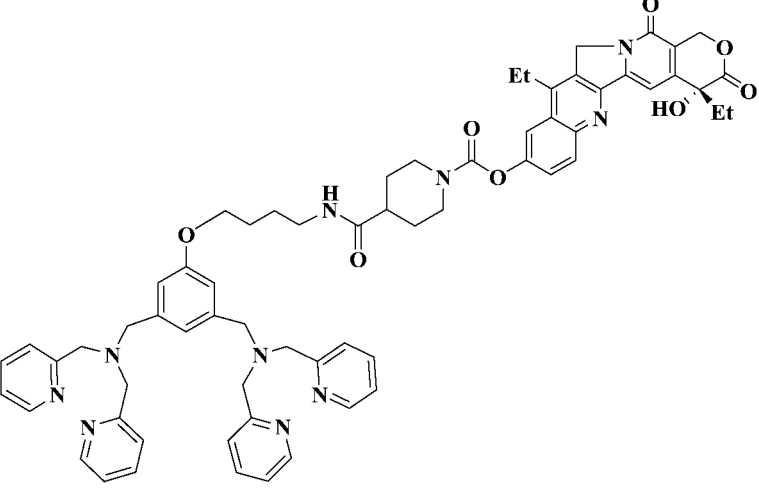
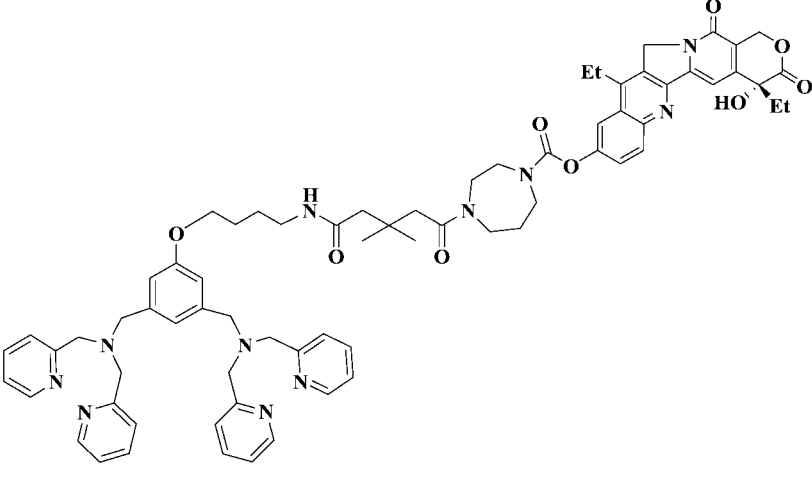
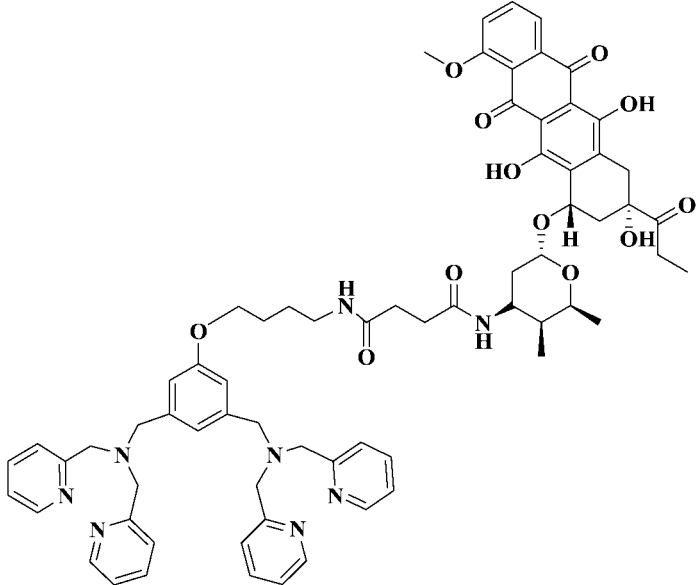
10

20

30

40

 <p>Chemical structure 28: A central benzene ring substituted with two 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,4-diazepino[5,6-b]pyridine groups. The benzene ring is also substituted with a 4-((4-ethyl-5-hydroxy-6-ethoxycarbonyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)butylcarbamate group.</p>	<p>28</p>	10
 <p>Chemical structure 29: A central benzene ring substituted with two 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,4-diazepino[5,6-b]pyridine groups. The benzene ring is also substituted with a 4-((4-ethyl-5-hydroxy-6-ethoxycarbonyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)butylcarbamate group, where the carbonyl oxygen is part of a 5-membered cyclic carbamate ring.</p>	<p>29</p>	20
 <p>Chemical structure 30: A central benzene ring substituted with two 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,4-diazepino[5,6-b]pyridine groups. The benzene ring is also substituted with a 4-((4-ethyl-5-hydroxy-6-ethoxycarbonyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)butylcarbamate group, where the carbonyl oxygen is part of a 6-membered cyclic carbamate ring.</p>	<p>30</p>	30
 <p>Chemical structure 31: A central benzene ring substituted with two 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,4-diazepino[5,6-b]pyridine groups. The benzene ring is also substituted with a 4-((4-ethyl-5-hydroxy-6-ethoxycarbonyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)butylcarbamate group, where the carbonyl oxygen is part of a 6-membered cyclic carbamate ring and the nitrogen is substituted with a benzyl group.</p>	<p>31</p>	40

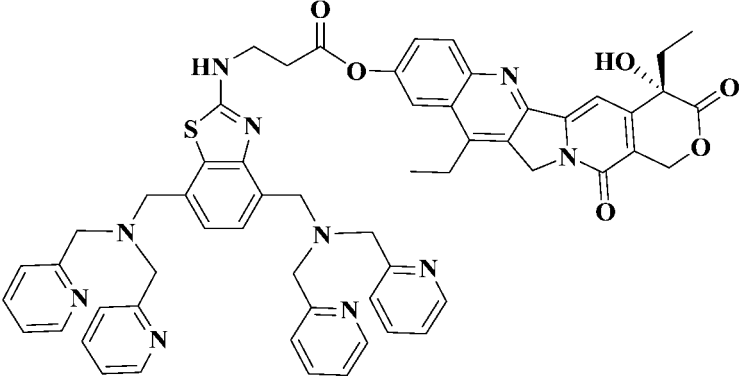
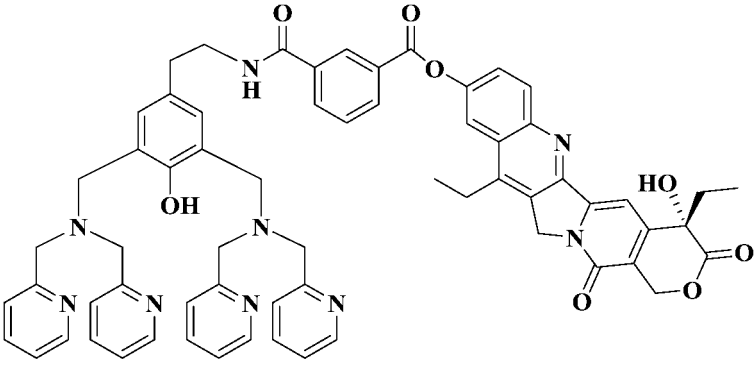
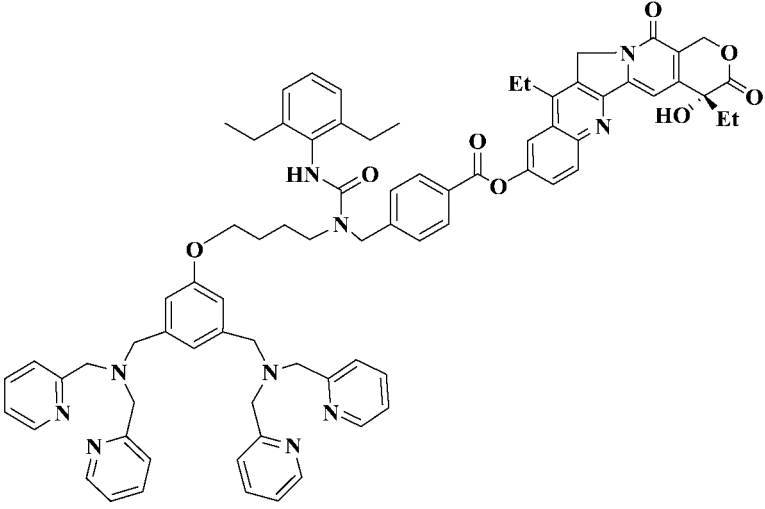
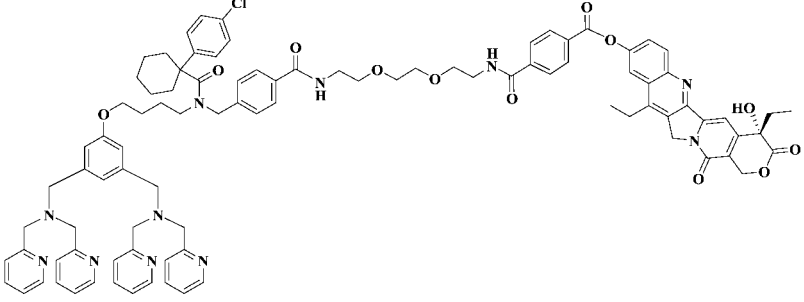
 <p>Chemical structure 32: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with two 1,2,3,4-tetrahydropyridine rings. This central part is linked via an ether bridge to a piperazine ring, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is linked to a pyridine ring, which is substituted with an ethyl group and a hydroxyl group, and also connected to a pyrazole ring system with an ethyl group and a hydroxyl group.</p>	<p>32</p>
 <p>Chemical structure 33: Similar to structure 32, but the piperazine ring is substituted with a tert-butyl group and a carbonyl group.</p>	<p>33</p>
 <p>Chemical structure 34: Similar to structure 32, but the piperazine ring is substituted with a complex polycyclic system containing multiple hydroxyl groups and a carbonyl group.</p>	<p>34</p>

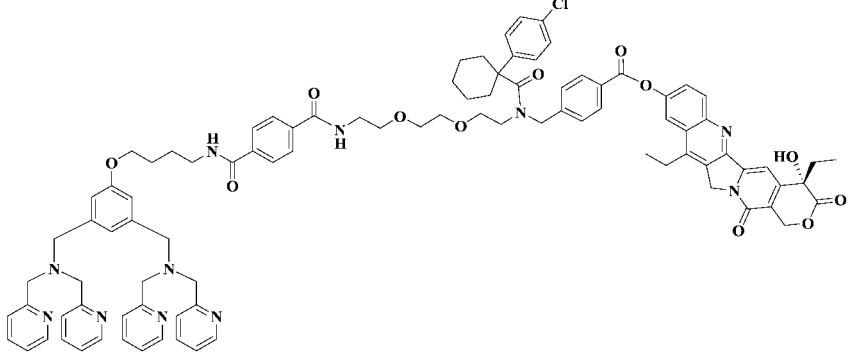
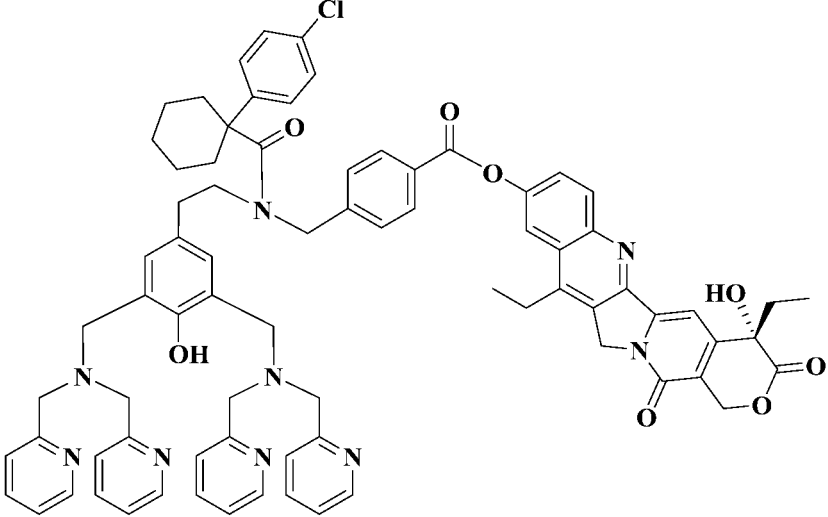
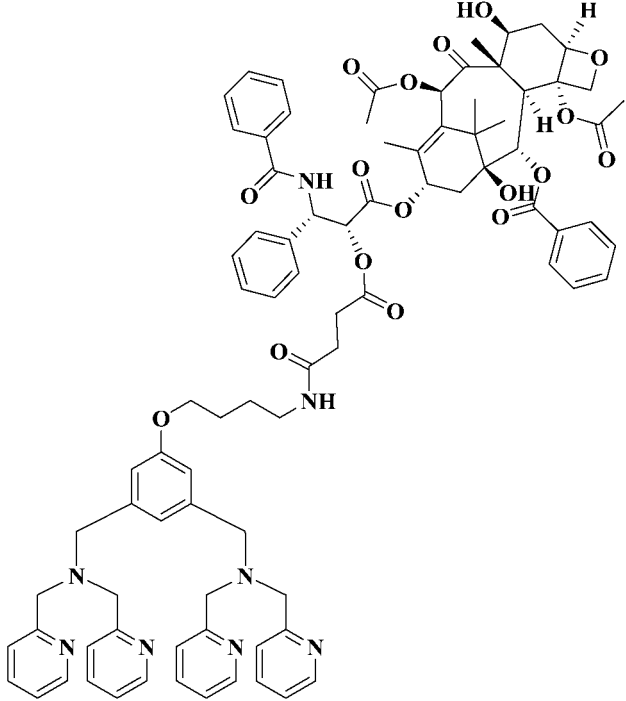
10

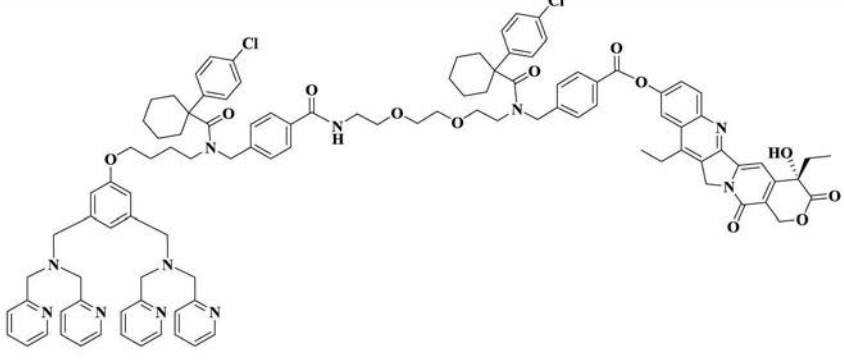
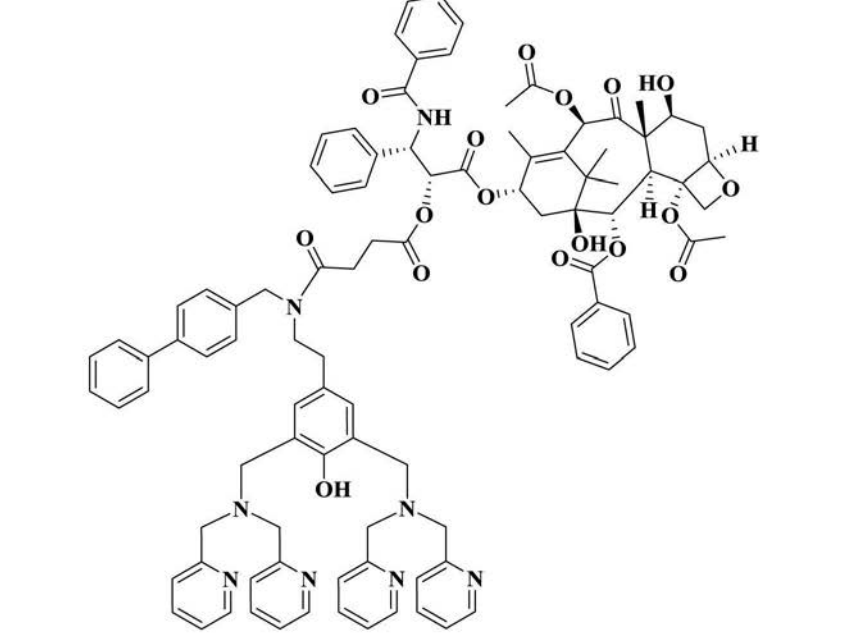
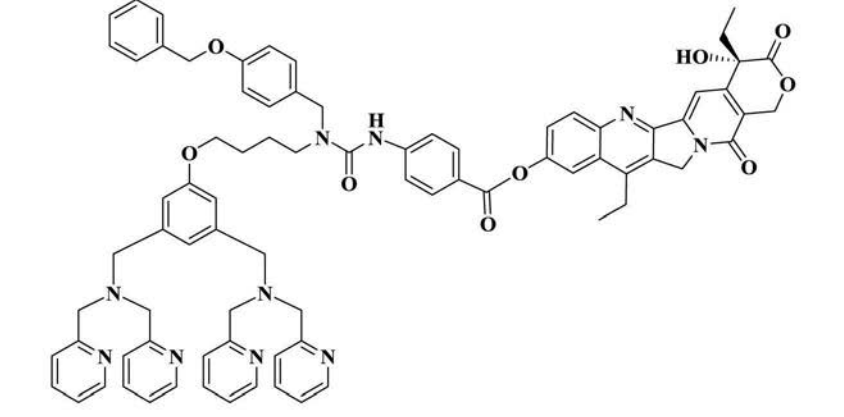
20

30

40

	35	10
	36	20
	37	30
	38	40

	39	10
	40	20
	41	40

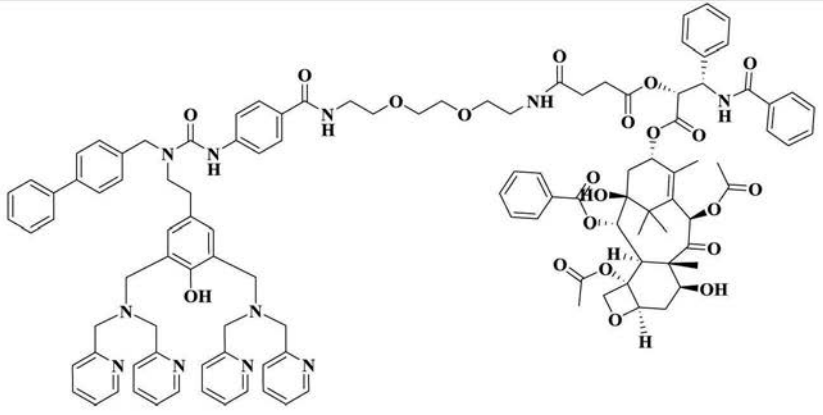
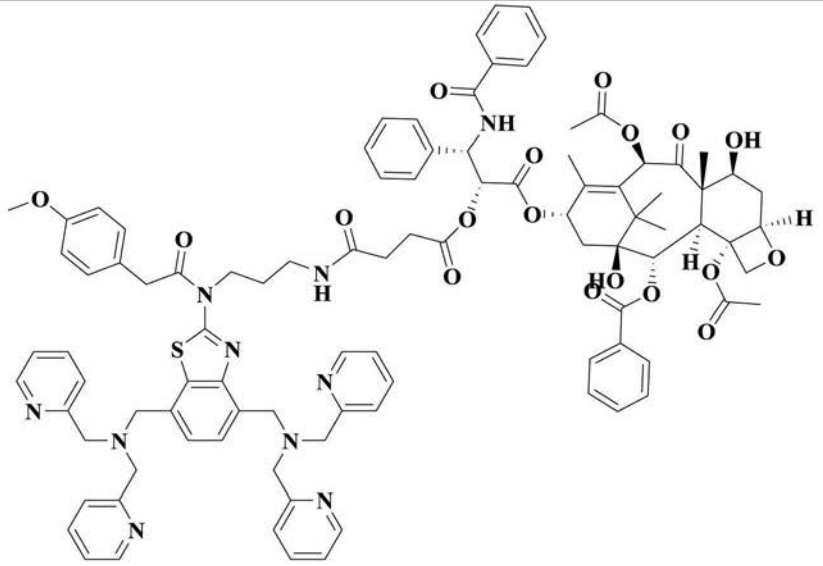
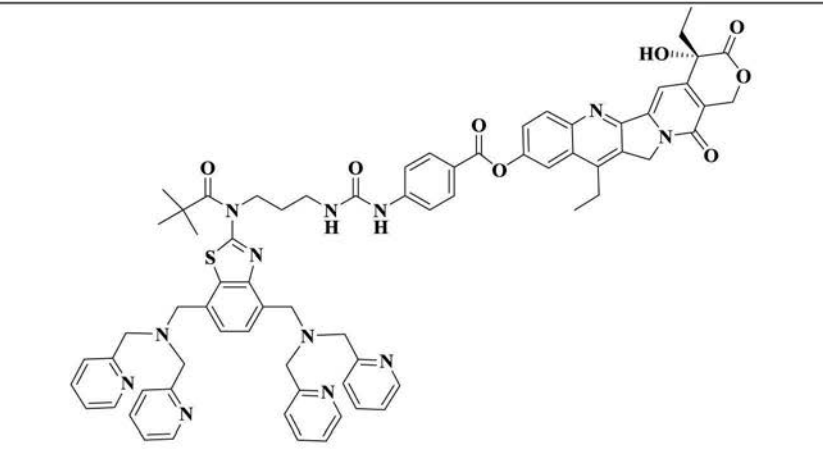
	42
	43
	44

10

20

30

40

	45	10
	46	20
	47	30

	48	10
	49	20
	50	30
	51	40

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物は当該技術分野で既知の合成法によって調製することができる。R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (2nd Ed., VCH Publishers 1999)、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed., John Wiley and Sons 2007)、L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Re

agents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons 1994)、及びL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2nded., John Wiley and Sons 2009) 、並びにそれらの続版を参照されたい。

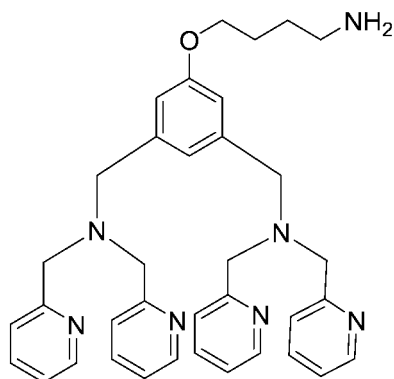
【0042】

化合物1～51の合成及びそれらの分析データを下記に示す。

【0043】

ジピコリルアミン中間体(DPA、構造は下記に示す)の合成

【化6】



DPA

10

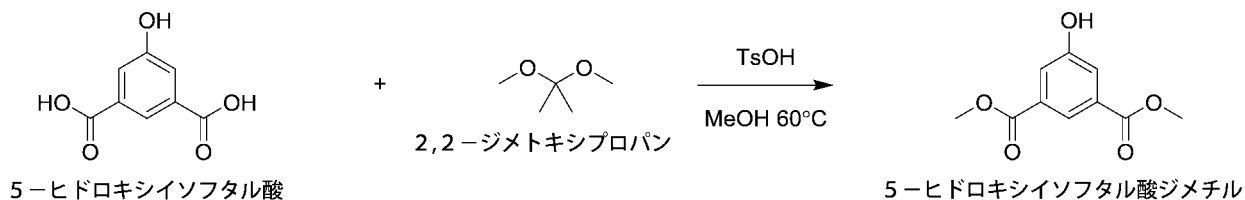
20

ジピコリルアミン中間体DPAを以下の工程に従って調製した。

【0044】

工程1

【化7】



30

室温の200 mLのメタノール中の5-ヒドロキシイソフタル酸(25 g、137 mmol、1当量)の攪拌溶液に、2,2-ジメトキシプロパン(1.2当量)及びp-トルエンスルホン酸(TsOH、0.2当量)を添加した。60 で攪拌した後、メタノールを蒸発により除去した。得られた粗混合物を酢酸エチル(EtOAc)/水で分配した。有機層を硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,2-ジメトキシプロパン(23 g、79%)を得た。

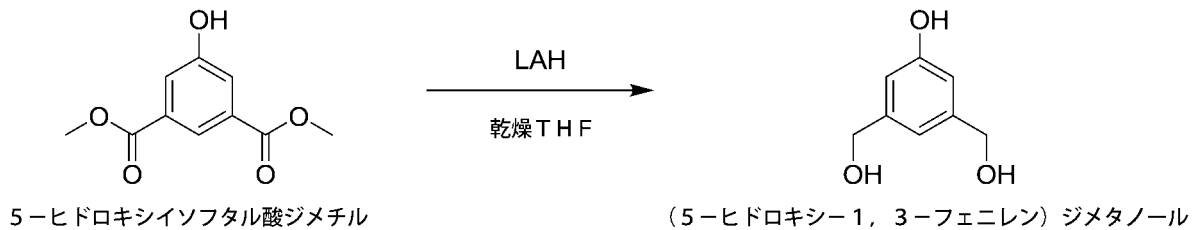
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 3.96 (s, 6H)、7.77 (s, 2H)、8.26 (s, 1H)。

40

【0045】

工程2

【化 8】



10

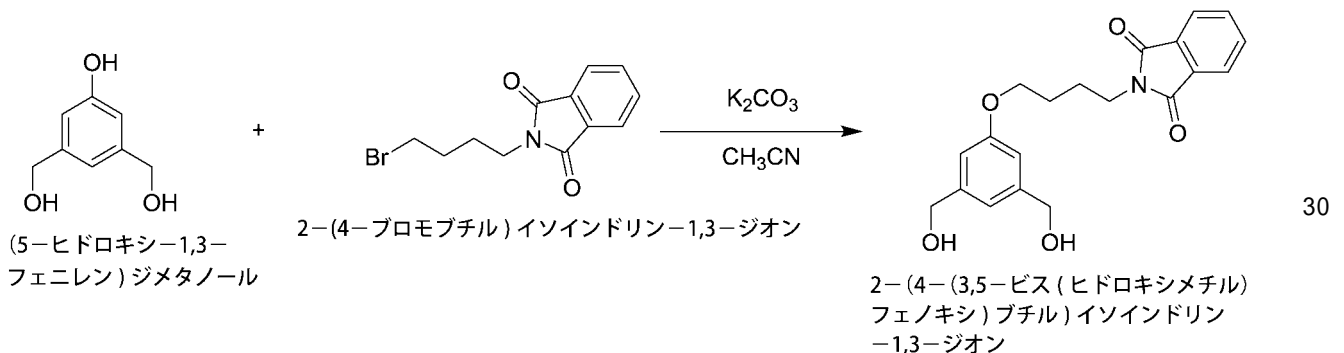
氷浴温度の1400 mLの乾燥テトラヒドロフラン（THF）中の5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル（28 g、133 mmol、1当量）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（LiAlH₄又はLAH、4当量）を撹拌しながらゆっくりと添加した。得られた混合物を40℃まで温め、この温度で16時間撹拌した後、塩化アンモニウム（NH₄Cl）水溶液を添加して反応をクエンチした。1.5時間撹拌した後、混合物をセライトで濾過し、THFで洗浄した。有機揮発物を蒸発させ、残渣を水とEtOAcとで分配した。水相をEtOAcで3回抽出した。合わせたEtOAc層をMgSO₄で乾燥させ、生成物（5-ヒドロキシ-1,3-フェニレン）ジメタノール（17 g、82%）を得た。

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 4.57（s、6H）、6.71（s、2H）、6.80（s、1H）。 20

【0046】

工程 3

【化 9】



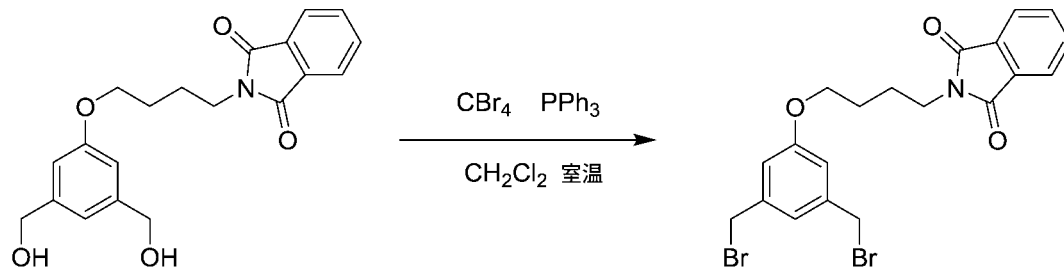
室温の200 mLのアセトニトリル中の（5-ヒドロキシ-1,3-フェニレン）ジメタノール（7.27 g、47 mmol、1当量）の撹拌溶液に、2-(4-ブロモブチル)イソインドリン-1,3-ジオン（1.2当量）及び炭酸カリウム（K₂CO₃、2当量）をゆっくりと添加した。次いで、得られた混合物を還流で8時間加熱した後、揮発物を除去し、残渣をEtOAcと水とで分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。EtOAcの蒸発により2-(4-(3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェノキシ)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン（13 g、収率78%）を得た。

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 1.67~1.65（m、2H）、1.86~1.81（m、2H）、3.75（t、J=5.6 Hz、2H）、4.00（t、J=6.0 Hz、2H）、4.63（s、2H）、4.64（s、2H）、6.81（s、2H）、6.91（s、1H）、7.71~7.69（m、2H）、7.84~7.82（m、2H）。 40

【0047】

工程 4

【化10】



2-(4-(3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェノキシ)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン

2-(4-(3,5-ビス(ブロモメチル)フェノキシ)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

氷浴内の420 mLの無水ジクロロメタン(CH_2Cl_2)中の2-(4-(3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェノキシ)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(7.44 g、21 mmol、1当量)の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(PPh_3 、2.3当量)及び四臭化炭素(CBr_4 、4.5当量)をゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温まで温め、16時間攪拌し、メタノール(MeOH)を添加して反応をクエンチした。 CH_2Cl_2 及び MeOH を蒸発させた後、残渣を CH_2Cl_2 /水で分配した。 CH_2Cl_2 層を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物(5.2 g、51%)を得た。

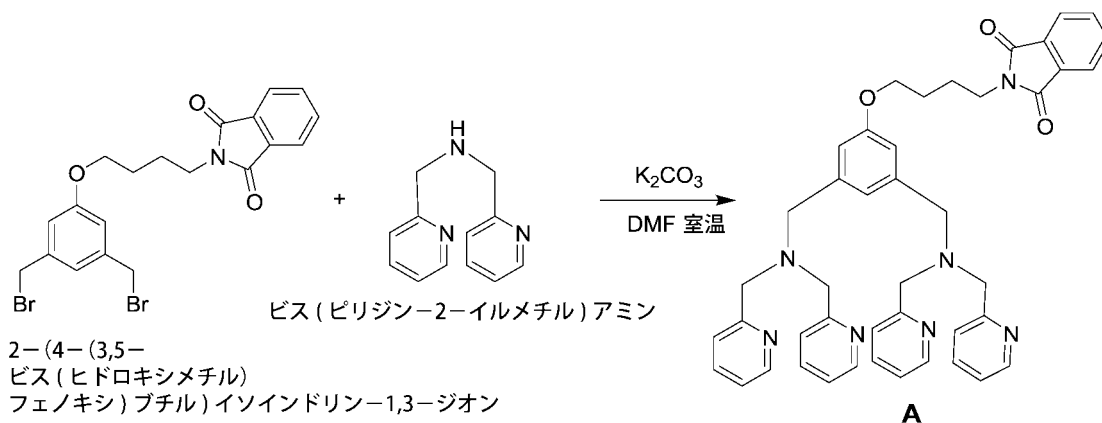
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) 1.90~1.81 (m, 4H)、3.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、4.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H)、4.41 (s, 4H)、6.82 (s, 2H)、6.98 (s, 1H)、7.74~7.70 (m, 2H)、7.86~7.84 (m, 2H)。

20

【0048】

工程5

【化11】



2-(4-(3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェノキシ)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン

ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミン

A

30

室温の25 mLの乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)中の2-(4-(3,5-ビス(ブロモメチル)フェノキシ)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(3.86 g、8.06 mmol、1当量)の攪拌溶液に、ビス(ピリジン-2-イルメチル)アミン(2当量)及び K_2CO_3 (5当量)をゆっくりと添加した。16時間攪拌した後、DMFを蒸発させた。得られた粗混合物を CH_2Cl_2 /水で分配した。 CH_2Cl_2 層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して生成物A(4.8 g、83%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 1.89~1.82 (m, 4H)、3.61 (s, 4H)、3.78~3.74 (m, 10H)、3.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、6.82 (s, 2H)、7.03 (s, 1H)、7.12~7.08 (m, 4H)、7.63~7.53 (m, 8H)、7.69~7.67 (m, 2H)、7.82

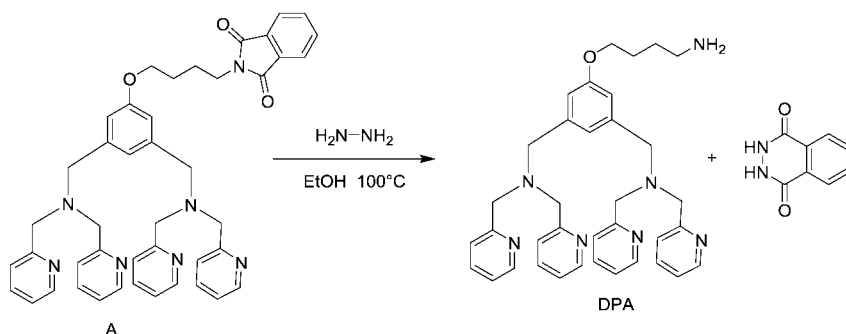
50

~ 7.80 (m, 2H)、8.48 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。

【0049】

工程 6

【化12】



10

室温の200 mLのエタノール (EtOH) 中の化合物 A (5.9 g、8.23 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、ヒドラジン (H₂N-NH₂、10 当量) をゆっくりと添加した。得られた反応混合物を16時間攪拌し、還流で2時間加熱した後、室温まで冷却した。EtOHの除去により粗混合物を得て、これをCH₂Cl₂で2回抽出した。CH₂Cl₂溶液を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮してDPA (4.1 g、85%) を得た。

20

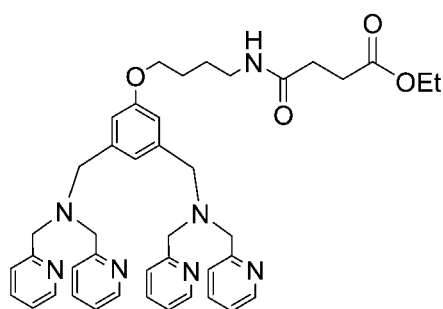
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.65 ~ 1.55 (m, 2H)、1.84 ~ 1.75 (m, 2H)、2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、3.56 (s, 4H)、3.78 (s, 8H)、3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、6.84 (s, 2H)、7.04 (s, 1H)、7.13 ~ 7.08 (m, 4H)、7.63 ~ 7.55 (m, 8H)、8.48 (d, J = 4.5 Hz, 4H)。

【0050】

9つのDPAリンカー-DL-1 ~ DL-9の合成

DL-1

【化13】



30

DPA (400 mg、0.681 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (1 mL) をCH₂Cl₂ (40 mL) に溶解し、続いて4-クロロ-4-オキソブタン酸エチルを0で添加した。得られた溶液を0で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で3回洗浄した (3 x 40 mL)。CH₂Cl₂層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してDL-1を得た。

40

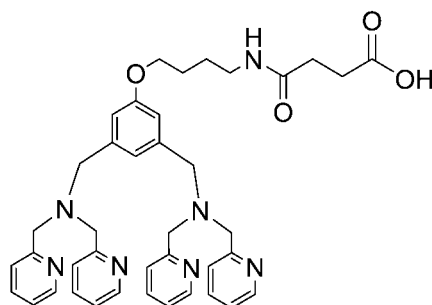
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.27 ~ 1.19 (m, 3H)、1.70 ~ 1.67 (m, 2H)、1.84 ~ 1.78 (m, 2H)、2.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.43 ~ 3.29 (m, 2H)、3.64 (s, 4H)、3.79 (s, 8H)、3.96 (t, J = 6 Hz, 2H)、4.16 ~ 4.09 (m, 2H)、6.83 (s, 2H)、7.05 (s, 1H)、7.14 ~ 7.11 (m, 4H)、7.64 ~ 7.57 (m, 8H)、8.50 (d, J = 4.4 Hz, 4H)。

50

【0051】

DL - 2

【化14】



10

DL - 1 (487 mg、0.68 mmol、1当量)をMeOH (4 mL)及びLiOH水溶液 (4 mL、0.5 N)に溶解した後、室温で15時間撹拌した。MeOHを除去した後、得られた残渣をCH₂Cl₂ (100 mL)で抽出した。次いで、CH₂Cl₂溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄し (2 × 100 mL)、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してDL - 2 (380 mg)を得た。

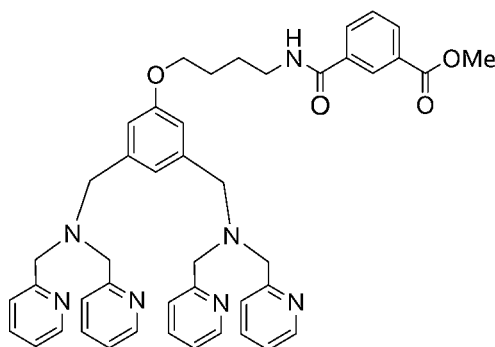
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.71 ~ 1.67 (m, 2H)、1.82 ~ 1.79 (m, 2H)、2.48 (m, 2H)、2.68 (m, 2H)、3.34 (m, 2H)、3.63 (s, 4H)、3.80 (s, 8H)、3.96 (t, J = 8 Hz, 2H)、6.83 (s, 2H)、6.90 (s, 1H)、7.15 ~ 7.11 (m, 4H)、7.66 ~ 7.54 (m, 8H)、8.51 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。

20

【0052】

DL - 3

【化15】



30

CH₂Cl₂ (40 mL)中のDPA (400 mg、0.68 mmol、1当量)の溶液に、トリエチルアミン (2 mL)及び3-(クロロカルボニル)安息香酸メチルを0で添加した。得られた反応混合物を0で2時間撹拌した後、CH₂Cl₂ (100 mL)で希釈した。CH₂Cl₂溶液をNH₄Clの飽和水溶液で2回洗浄し (2 × 100 mL)、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 13)によって精製して、DL - 3 (280 mg、55%)を得た。

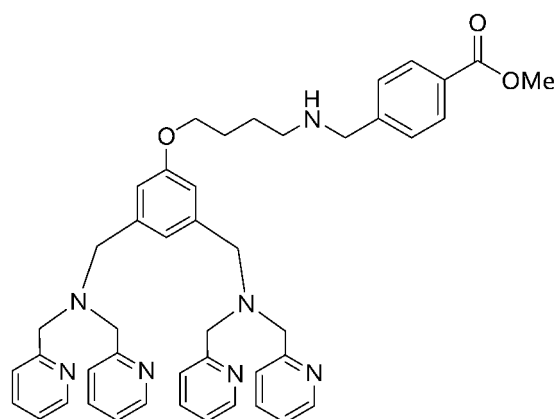
40

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.91 ~ 1.84 (m, 4H)、3.58 ~ 3.54 (m, 2H)、3.63 (s, 4H)、3.78 (s, 8H)、3.91 (s, 3H)、4.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、6.85 (s, 2H)、7.05 (s, 1H)、7.13 ~ 7.10 (m, 4H)、7.50 ~ 7.46 (m, 1H)、7.63 ~ 7.56 (m, 8H)、8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 8 Hz, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.49 (d, J = 4.4 Hz, 4H)。

50

【0053】

DL - 4
【化16】



10

DPA (1 g、1.7 mmol、1当量) 及び 4 - ホルミル安息香酸メチル (840 mg、5.12 mmol、3当量) を MeOH (20 mL) に溶解し、65 °C で15時間攪拌した。溶液を 0 °C まで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (1 g、26 mmol、15当量) を添加した。混合物を 0 °C で更に1時間攪拌した。減圧下での MeOH の除去により残渣を得て、これを CH₂Cl₂ (100 mL) で抽出した。CH₂Cl₂ 溶液を NH₄Cl の飽和水溶液で2回洗浄し (2 × 100 mL)、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 9) によって精製して、DL - 4 (700 mg、56%) を得た。

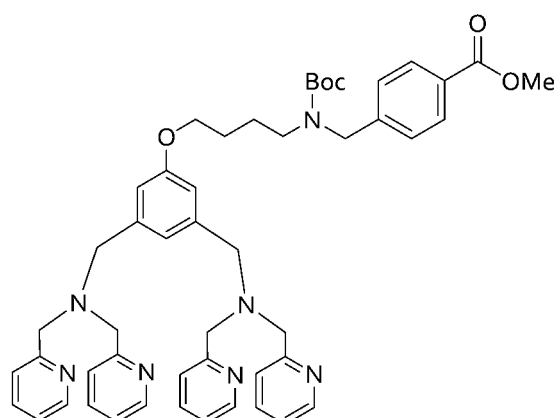
20

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.90 ~ 1.68 (m, 4 H)、2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)、3.63 (s, 4 H)、3.79 (s, 8 H)、3.82 (s, 2 H)、3.86 (s, 3 H)、3.95 (t, J = 6 Hz, 2 H)、6.83 (s, 2 H)、7.04 (s, 1 H)、7.14 ~ 7.09 (m, 4 H)、7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)、7.63 ~ 7.55 (m, 8 H)、7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2 H)、8.48 (d, J = 4.2 Hz, 4 H)。

【0054】

DL - 5
【化17】

30



40

DL - 4 (600 mg、0.82 mmol、1当量) 及び 二炭酸ジ - tert - ブチル (360 mg、1.65 mmol、2当量) を CH₂Cl₂ (60 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。CH₂Cl₂ を除去した後、残渣を得て、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 13) によって精製して、DL - 5 (550 mg、81%) を得た。

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.45 ~ 1.40 (m, 9 H)、1.72 (m, 2 H)、1.89 (m, 2 H)、3.31 ~ 3.21 (m, 2 H)、3.6

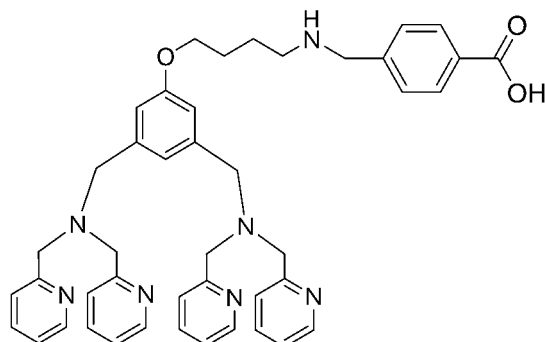
50

4 (s, 4H)、3.79 (s, 8H)、3.89 (s, 3H)、3.92 (m, 2H)、
 4.47 (m, 2H)、6.82 (s, 2H)、7.07 (s, 1H)、7.14 ~ 7.
 09 (m, 4H)、7.27 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.63 ~ 7.56 (m, 8
 H)、7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、8.50 (d, J = 4.8 Hz, 4H)
 。

【0055】

DL-6

【化18】



10

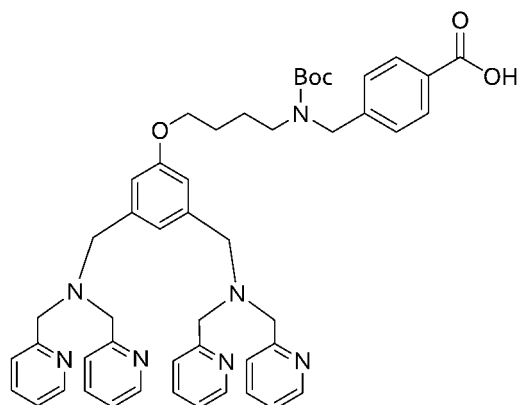
DL-4 (300 mg、0.41 mmol) を、MeOH (3 mL) 及び LiOH 水溶
 液 (3 mL、0.5 N) に溶解した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。MeO
 Hの除去により残渣を得て、これをCH₂Cl₂ (100 mL) で抽出した。次いで、C
 H₂Cl₂ 溶液をNH₄Clの飽和水溶液で2回洗浄し (2 × 100 mL)、MgSO₄
 で乾燥させ、減圧下で濃縮してDL-6 (260 mg、88%) を得た。

20

【0056】

DL-7

【化19】



30

DL-5 (550 mg、0.66 mmol) を、MeOH (6 mL) 及び LiOH 水溶
 液 (6 mL、0.5 N) に溶解した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。MeO
 Hを除去して残渣を得て、これをCH₂Cl₂ (100 mL) で抽出した。CH₂Cl₂
 溶液をNH₄Clの飽和水溶液で2回洗浄し (2 × 100 mL)、MgSO₄ で乾燥させ
 、減圧下で濃縮してDL-7 (480 mg、89%) を得た。

40

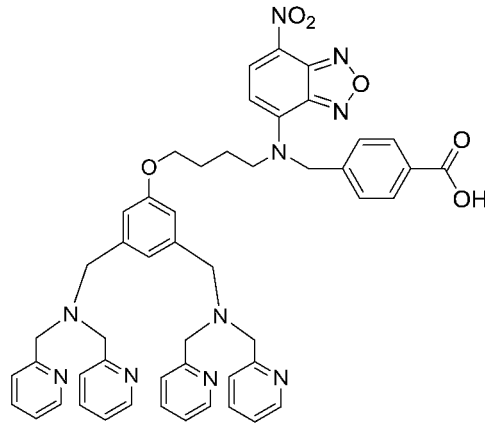
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.50 ~ 1.26 (m, 13H)、
 3.29 ~ 3.23 (m, 2H)、3.65 (s, 4H)、3.81 (m, 10H)、4
 .53 (s, 2H)、6.77 (s, 2H)、6.93 (s, 1H)、7.15 ~ 7.1
 1 (m, 4H)、7.38 (m, 2H)、7.63 ~ 7.53 (m, 8H)、8.10 (d,
 J = 7.8 Hz, 2H)、8.54 (d, J = 4.2 Hz, 2H)。

【0057】

DL-8

50

【化20】



10

DL-6 (260 mg、0.36 mmol、1当量)、 K_2CO_3 (745 mg、5.40 mmol、15当量)、4-クロロ-7-ニトロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール (100 mg、0.50 mmol) 及び CH_2Cl_2 (30 mL) を混合し、40 で15時間攪拌した。次いで、得られた反応混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で抽出した。続いて、 CH_2Cl_2 溶液を水で2回洗浄し (2 × 100 mL)、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $MeOH : CH_2Cl_2 = 1 : 1$) によって精製して、DL-8 (200 mg、63%) を得た。

20

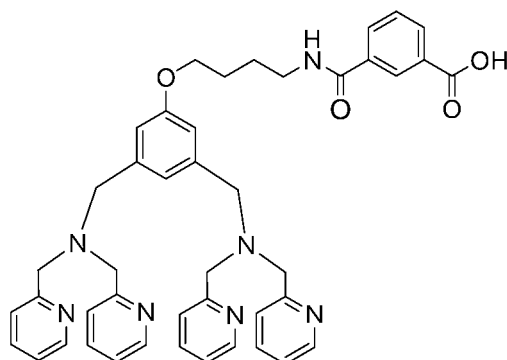
1H NMR (400 MHz、DMSO) 1.36 (m, 1H)、1.69 ~ 1.51 (m, 3H)、3.13 (m, 2H)、3.54 (s, 4H)、3.66 (m, 10H)、3.98 (m, 2H)、6.68 (m, 1H)、6.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H)、7.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.21 ~ 7.17 (m, 4H)、7.35 ~ 7.25 (m, 2H)、7.54 ~ 7.51 (m, 4H)、7.71 ~ 7.63 (m, 4H)、7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、8.38 (m, 1H)、8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H)。

【0058】

DL-9

30

【化21】



40

$MeOH$ (3 mL) 及び $LiOH$ 水溶液 (3 mL、0.5 N) 中の DL-3 (0.37 mmol) の溶液を室温で15時間攪拌した。 $MeOH$ を減圧下で除去して残渣を得て、これを CH_2Cl_2 (100 mL) で抽出した。次いで、 CH_2Cl_2 溶液を NH_4Cl の飽和水溶液で2回洗浄し (2 × 100 mL)、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮して DL-9 (240 mg、88%) を得た。

1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 1.97 ~ 1.86 (m, 4H)、3.64 (m, 6H)、3.80 (s, 8H)、4.14 (m, 2H)、7.08 (s, 2H)、7.20 ~ 7.12 (m, 5H)、7.62 ~ 7.51 (m, 8H)、8.21 (

50

d, J = 7.2 Hz, 2H)、8.47 (s, 1H)、8.56 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。

【実施例】

【0059】

実施例1：化合物1の調製

本発明の化合物1は下記の手順に従って調製した。

【0060】

DMF (20 mL) 中の DL-2 (200 mg、0.29 mmol、1当量) の溶液に、4,11-ジエチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン(170 mg、0.44 mmol、1.5当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(117 mg、0.87 mmol、3当量)、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(170 mg、0.87 mmol、3当量)及びN-メチルモルホリン(175 mg、1.74 mmol、6当量)を添加した。室温で15時間攪拌した後、得られた反応混合物をCH₂Cl₂(300 mL)で抽出した。続いて、CH₂Cl₂溶液をNaHCO₃の飽和水溶液(300 mL)及び水(5×300 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた後、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:CH₂Cl₂=1:13)により精製することによって、化合物1(130 mg、42%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.74~1.67 (m, 2H)、1.94~1.77 (m, 4H)、2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.11~3.06 (m, 2H)、3.39~3.34 (m, 2H)、3.61 (s, 4H)、3.76 (s, 8H)、3.92 (t, J = j = 6.0 Hz, 2H)、5.20 (s, 2H)、5.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H)、5.71 (d, J = 16.4 Hz, 1H)、6.77 (s, 2H)、7.04 (s, 1H)、7.12~7.09 (m, 4H)、7.63~7.50 (m, 10H)、7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺)/2：実測値532.27。

【0061】

実施例2～実施例51：化合物2～51の調製

化合物42の合成をすぐ下に記載する。化合物2～41及び43～51については、同様の手順又は上記実施例1に記載の手順と同様の手順に従って得た。

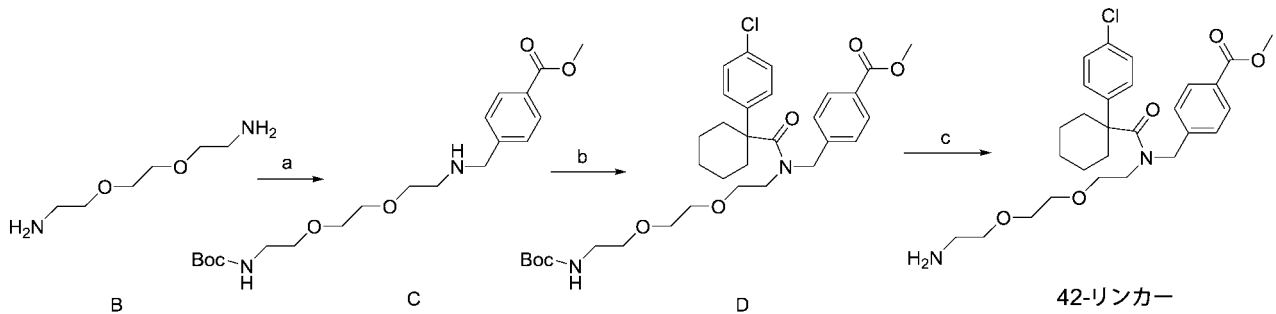
【0062】

下記スキーム1にリンカー、すなわち42-リンカーを市販のBから中間体C及びDを介して調製する合成順序を示す。

【0063】

化合物42の調製に使用されるリンカーである42-リンカーの合成：

【化22】



スキーム1. リンカーの合成：(a) 1. Boc_2O 、DCM、3時間及び11. 4-ホルミル安息香酸メチル、 NaBH_4 、MeOH、室温、1時間；(b) 1-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボニルクロリド、DCM、室温、1時間；(c) 1, 4-ジオキサン中の4M HCl 、MeOH、室温、12時間。

【0064】

化合物Cの合成： CH_2Cl_2 (300 mL)中の市販のB (15 g、101.21 mmol)の溶液にトリメチルアミン (TEA、1当量)、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (Boc_2O 、0.5当量)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を真空で除去した。粗生成物を H_2O とDCMとで分配した。層を分離し、有機物を硫酸ナトリウム (Na_2SO_4)で乾燥させ、透明な油へと濃縮した。200 mLのMeOH中のこの透明な油に、4-ホルミル安息香酸メチル (15 g、91.35 mmol、0.9当量)を添加した。室温で3時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (3.7 g、97.80 mmol、0.9当量)を添加した。MeOHを除去し、残渣を200 mLの CH_2Cl_2 に溶解した。プロトン化生成物を CH_2Cl_2 から200 mLの NH_4Cl (水溶液)で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。EtOAc/ヘキサン (2:1)で溶出させるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる粗残渣の精製により、12.03 gの生成物Cを透明な油 (30.36 mmol、30%)として得た。

【0065】

化合物Dの合成：200 mLの CH_2Cl_2 中の化合物C (12.03 g、30.36 mmol)に、1-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボニルクロリド (11.57 g、45.54 mmol、1.5当量)及びトリエチルアミン (10 mL、43.08 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。プロトン化生成物を200 mLの CH_2Cl_2 から200 mLの NH_4Cl (水溶液)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。EA/ヘキサン (2:1)で溶出させるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる粗残渣の精製により、13.11 gの化合物Dを透明な油 (21.25 mmol、70%)として得た。

【0066】

化合物42-リンカーの合成：MeOH (200 mL)中の化合物D (13.11 g、21.25 mmol)に、ジオキサン (10 mL)中の4M塩酸 (HCl)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、真空で濃縮した。粗生成物を NaH_4Cl (水溶液)とDCMとで分配した。層を分離し、有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、化合物46-リンカーを透明な油 (7.68 g、14.87 mmol、70%)として得た。

【0067】

下記スキーム2に化合物42を中間体DPAから中間体E、F、G、H及びIを介して調製する合成順序を示す。

【0068】

化合物42の合成：

10

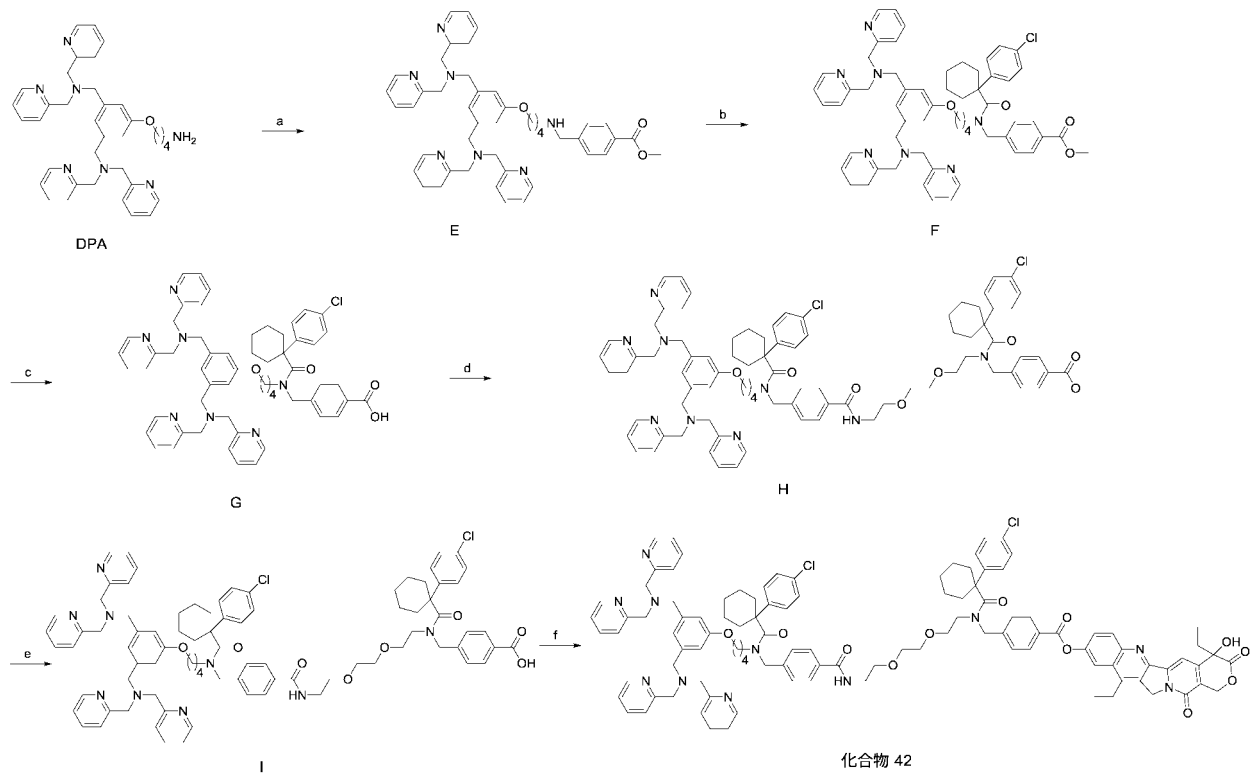
20

30

40

50

【化 2 3】



スキーム 2. 化合物 42 の合成。(a) 4-ホルミル安息香酸メチル、 NaBH_4 、 MeOH 、室温、1時間 (90%) ; (b) 1-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボニルクロリド、 CH_2Cl_2 、室温、1時間 (90%) ; (c) 0.5 M LiOH (水溶液)、 MeOH 、室温、15時間 (90%) ; (d) 42-リンカー、 HOBt 、 EDCI 、 NMM 、室温、15時間 (40%) ; (e) 0.5 M LiOH (水溶液)、 MeOH 、室温、15時間 (82%) ; (f) HOBt 、 EDCI 、 NMM 、4, 11-ジエチル-4, 9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-3, 14-(4H, 12H)-ジオン、室温、15時間 (30%)。

【0069】

化合物 E の合成 : 200 ml の MeOH 中の上述の DPA (10 g、17.01 mmol) に、4-ホルミル安息香酸メチル (5 g、30.45 mmol、1.8 当量) を添加した。室温で 3 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (3.7 g、97.80 mmol、5.7 当量) を添加した。 MeOH を除去し、残渣を 200 ml の CH_2Cl_2 に溶解した。プロトン化生成物を CH_2Cl_2 から 200 ml の 1 M HCl (水溶液) で抽出した。水層を中和し、生成物を 200 ml の CH_2Cl_2 中に抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて、11.26 g の生成物 E を黄色の油 (15.30 mmol、90%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : 1.70 ~ 1.78 (m, 2H)、1.80 ~ 1.86 (m, 2H)、2.71 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、3.62 (s, 4H)、3.78 (s, 8H)、3.87 (s, 2H)、3.89 (s, 3H)、3.95 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H)、6.82 (s, 2H)、7.03 (s, 1H)、7.03 ~ 7.13 (m, 4H)、7.40 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H)、7.55 ~ 7.62 (m, 8H)、7.98 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H)、8.48 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H)。

【0070】

化合物 F の合成 : 200 ml の CH_2Cl_2 中の化合物 E (11.26 g、15.30 mmol) に、1-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボニルクロリド (7.71 g、30.00 mmol、2 当量) 及びトリメチルアミン (5 ml、21.54 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。プロトン化生成物を 200 ml の

CH₂Cl₂から200mlの1M HCl(水溶液)で抽出した。水層を中和し、生成物を200mlのCH₂Cl₂中に抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて、13.17gの生成物Fを黄色の油(13.77mmol、90%)として得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): 1.62(brs, 1H)、2.24(brs, 2H)、2.90(brs, 1H)、3.23(brs, 1H)、3.63(s, 4H)、3.78(s, 8H)、3.88(s, 3H)、.3.92(m, 2H)、4.02~4.14(m, 2H)、6.78(s, 2H)、6.95~7.39(m, 11H)、7.55~7.63(m, 8H)、7.93(d, J=7.2Hz, 2H)、8.48(d, J=6.4Hz, 4H)。

【0071】

化合物Gの合成: 300mlのMeOH中の化合物F(13.17g、13.77mmol)に、50mlの0.5M LiOH(水溶液)を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂に再溶解した。不溶性残渣を濾別した。濾液を水で洗浄し、MgSO₄(固体)で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。生成物Gを帯黄色の粉末(11.68g、12.39mmol、90%)として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0072】

化合物Hの合成: 40mlのDMF中のG(11.68g、12.39mmol)を含有する溶液を40℃まで加熱した。EDCI(2g、12.8mmol)及びHOBT(2g、14.8mmol)を添加し、得られた反応混合物を室温で30分間攪拌し、化合物42-リンカー、4-(2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エチル)-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロヘキサンカルボニル]-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステル(9.6g、18.58mmol)を添加し、続いてN-メチルモルホリン(NMM、5ml、45.5mmol)を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した後、H₂Oで希釈した。水溶液を分離し、200mlのCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をブライン(4×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄(固体)で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。MeOH/CH₂Cl₂(1:9)で溶出させるpH=7シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる粗残渣の精製により、エステル化合物H(7.14g、4.95mmol、40%)が生じた。

【0073】

化合物Iの合成: 200mlのMeOH中の化合物H(7.14g、4.95mmol)に、30mlの0.5M LiOH(水溶液)を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を100mlのCH₂Cl₂に再溶解した。不溶性残渣を濾別した。濾液を水で洗浄し、MgSO₄(固体)で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。生成物である化合物Iを白色の粉末(5.83g、4.08mmol、82%)として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0074】

化合物42の合成: 20mlのDMF中のI(5.83g、4.08mmol)の溶液を40℃まで加熱した。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI、1g、6.4mmol、1.5当量)及びヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT、1g、7.2mmol、1.7当量)を添加し、反応混合物を攪拌した。室温で30分間攪拌した後、4,11-ジエチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオン(3g、7.64mmol、1.87当量)、続いてN-メチルモルホリン(NMM、5ml、45.5mmol)を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した後、H₂Oで希釈した。水溶液を分離し、100mlのCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をブライン(4×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄(固体)で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。MeOH/CH₂Cl₂(0.5:9.5)で溶出させるpH=7シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる粗残渣の精製により、白色粉末のエステル化合物42(2.21g、1.22mmol、30%)が生じた。

10

20

30

40

50

【0075】

化合物2はDL-9から収率40%で調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.93 ~ 1.98 (m, 6H)、3.21 ~ 3.23 (m, 2H)、3.57 (m, 2H)、3.78 (s, 4H)、3.96 (d, J = 16 Hz, 4H)、4.11 (m, 2H)、4.34 (d, J = 16 Hz, 4H)、5.32 (s, 2H)、5.38 (d, J = 16.4 Hz, 1H)、5.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H)、6.72 (s, 1H)、6.81 (s, 2H)、7.60 (d, J = 7.6 Hz, 4H)、7.65 (s, 1H)、7.67 ~ 7.76 (m, 4H)、8.11 ~ 8.22 (m, 6H)、8.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、8.69 (d, J = 4 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値555.27。

10

【0076】

化合物3：¹H NMR (400 MHz、DMSO) 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)、1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.45 (m, 4H)、1.71 (m, 4H)、1.85 (m, 2H)、2.67 (m, 2H)、3.14 ~ 3.16 (m, 2H)、3.55 (s, 4H)、3.67 (s, 8H)、3.94 (m, 2H)、5.30 (s, 2H)、5.42 (s, 2H)、6.80 (s, 2H)、7.04 (s, 1H)、7.20 ~ 7.23 (m, 4H)、7.31 (s, 1H)、7.54 (d, J = 7.6 Hz, 4H)、7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.68 ~ 7.72 (m, 4H)、7.95 (s, 1H)、8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.45 (d, J = 5.6 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値510。

20

【0077】

化合物4：¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.97 ~ 1.83 (m, 6H)、3.13 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、3.50 (s, 4H)、3.54 (s, 8H)、3.60 ~ 3.64 (m, 2H)、4.04 (m, 2H)、5.28 (d, J = 11.7 Hz, 2H)、5.30 (d, J = 16.8 Hz, 1H)、5.74 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.80 (s, 2H)、7.12 (s, 1H)、7.31 ~ 7.18 (m, 12H)、7.38 ~ 7.41 (m, 8H)、7.55 ~ 7.60 (m, 1H)、7.66 ~ 7.68 (m, 2H)、7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.27 (d, J = 9 Hz, 1H)、8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、8.63 (s, 1H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値553.74。

30

【0078】

化合物5：¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.41 (t, J = 7.8 Hz, 3H)、1.83 ~ 1.97 (m, 6H)、2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.13 ~ 3.21 (m, 2H)、3.65 (s, 4H)、3.80 (s, 8H)、3.96 ~ 4.00 (m, 4H)、5.27 (s, 2H)、5.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、5.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.84 (s, 2H)、7.07 (s, 1H)、7.10 ~ 7.15 (m, 4H)、7.52 ~ 7.66 (m, 11H)、7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、8.28 (d, J = 9 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値549。

40

【0079】

化合物6：¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.61 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、8.49 (dt, J = 4.8, 1.2 Hz, 4H)、8.34 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.07 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.67 ~ 7.63 (m, 3H)、7.62 ~ 7.56 (m, 9H)、7.41 (d, J = 7

50

. 5 Hz, 1 H)、7.30 ~ 7.27 (m, 5 H)、7.25 ~ 7.18 (m, 1 H)、7.14 ~ 7.10 (m, 4 H)、7.07 (s, 1 H)、6.80 (s, 2 H)、6.15 ~ 6.11 (m, 1 H)、5.73 (d, J = 16.5 Hz, 1 H)、5.31 ~ 5.25 (m, 3 H)、4.84 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1 H)、3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.79 (s, 8 H)、3.64 (s, 4 H)、3.36 ~ 3.10 (m, 6 H)、1.97 ~ 1.83 (m, 2 H)、1.66 ~ 1.57 (m, 4 H)、1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)、1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 629。

【0080】

化合物 7 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : = 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 4 H)、8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1 H)、7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.87 (s, 1 H)、7.66 ~ 7.55 (m, 10 H)、7.11 ~ 7.07 (m, 4 H)、7.04 (s, 1 H)、6.79 (s, 2 H)、5.68 (d, J = 16.5 Hz, 1 H)、5.27 ~ 5.22 (m, 3 H)、3.95 ~ 3.89 (m, 2 H)、3.77 (s, 8 H)、3.62 (s, 4 H)、3.10 ~ 3.08 (m, 4 H)、1.90 ~ 1.72 (m, 6 H)、1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)、0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 574。

10

【0081】

化合物 8 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 4 H)、8.38 (s, 1 H)、8.04 ~ 8.00 (m, 2 H)、7.76 ~ 7.71 (m, 3 H)、7.60 ~ 7.57 (m, 4 H)、7.54 ~ 7.51 (m, 5 H)、7.48 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1 H)、7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.11 ~ 7.08 (m, 4 H)、6.96 (s, 1 H)、6.83 (s, 2 H)、6.06 (m, 1 H)、5.68 (d, J = 16.0 Hz, 1 H)、5.22 (d, J = 16.0 Hz, 1 H)、5.19 (d, J = 27.2 Hz, 1 H)、5.14 (d, J = 27.2 Hz, 1 H)、3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2 H)、3.76 (s, 8 H)、3.60 (s, 4 H)、3.39 ~ 3.36 (m, 2 H)、3.00 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)、1.92 ~ 1.81 (m, 4 H)、1.74 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)、1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)、0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 563.25。

20

30

【0082】

化合物 9 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 8.65 (s, 1 H)、8.49 (d, J = 4.4 Hz, 4 H)、8.41 (s, 1 H)、8.26 (d, J = 8 Hz, 1 H)、8.16 ~ 8.08 (m, 3 H)、8.01 (d, J = 8 Hz, 1 H)、7.87 (d, J = 2.4 Hz, 2 H)、7.64 ~ 7.51 (m, 8 H)、7.14 (t, J = 6 Hz, 4 H)、7.00 (s, 1 H)、6.79 (d, J = 4.4 Hz, 2 H)、5.45 (dd, J = 17.2, 16.4, 2 H)、5.21 (s, 1 H)、5.08 (s, 2 H)、5.03 (s, 1 H)、3.88 ~ 3.82 (m, 10 H)、3.66 (s, 4 H)、3.58 ~ 3.46 (m, 4 H)、3.25 ~ 3.22 (m, 2 H)、3.10 ~ 2.95 (m, 4 H)、2.58 ~ 2.51 (m, 2 H)、1.94 ~ 1.83 (m, 2 H)、1.70 ~ 1.57 (m, 4 H)、1.36 (t, J = 8 Hz, 3 H)、1.02 (t, J = 8 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 667.29。

40

【0083】

化合物 11 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : = 8.47 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 4 H)、8.22 ~ 8.19 (m, 2 H)、7.85 ~ 7.82 (m, 2 H)、7.64 ~ 7.52 (m, 16 H)、7.43 ~ 7.30 (m, 6 H)、7.11 ~ 7.04 (m, 5 H)、6.85 (s, 2 H)、5.71 (d, J = 16.2 Hz, 1 H)、5.27 (d, J = 16.2 Hz, 1 H)、5.22 (s, 2 H)、4.68 (s, 2 H)、4.05 (m, 2 H)、3.76 (s, 8 H)、3.61 (4 H)、3

50

. 57 (m, 2H)、3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、1.93 ~ 1.83 (m, 6H)、1.35 (t, J = 7.8 Hz, 3H)、1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 646.29。

【0084】

化合物12 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.85 (m, 6H)、2.58 ~ 2.51 (m, 1H)、3.24 ~ 3.03 (m, 6H)、3.38 ~ 3.29 (m, 1H)、3.52 ~ 3.48 (m, 2H)、3.67 (s, 4H)、3.82 (s, 8H)、3.91 ~ 3.87 (m, 1H)、4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H)、4.69 (d, J = 3.0 Hz, 2H)、5.27 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、5.30 (d, J = 16.5 Hz, 1H)、5.74 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.86 (s, 2H)、7.04 (s, 1H)、7.15 ~ 7.11 (m, 4H)、7.40 ~ 7.36 (m, 2H)、7.71 ~ 7.55 (m, 12H)、7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、8.49 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 641.26。

10

【0085】

化合物13 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.06 ~ 0.88 (m, 6H)、1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.83 ~ 1.65 (m, 4H)、1.97 ~ 1.85 (m, 2H)、2.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、2.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、3.16 (m, 2H)、3.35 (m, 1H)、3.49 (m, 1H)、3.65 (s, 2H)、3.67 (s, 2H)、3.80 (s, 8H)、3.96 (m, 2H)、4.68 (s, 1H)、4.72 (s, 1H)、5.27 (s, 2H)、5.31 (d, J = 14.1 Hz, 1H)、5.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.84 (s, 2H)、7.15 ~ 7.07 (m, 5H)、7.41 ~ 7.34 (m, 2H)、7.69 ~ 7.56 (m, 10H)、7.96 ~ 7.94 (m, 1H)、8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.31 ~ 8.24 (m, 2H)、8.50 (d, J = 4.5 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 583.27。

20

【0086】

化合物14 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.40 (t, J = 8.1 Hz, 3H)、1.97 ~ 1.81 (m, 6H)、3.21 ~ 3.13 (m, 2H)、3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.67 (s, 4H)、3.82 (s, 8H)、3.97 (m, 2H)、4.92 (s, 2H)、5.28 (d, J = 3.9 Hz, 2H)、5.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、5.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.85 (s, 2H)、6.95 ~ 6.92 (m, 1H)、7.15 ~ 7.10 (m, 5H)、7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.69 ~ 7.56 (m, 11H)、7.96 (m, 1H)、8.31 ~ 8.24 (m, 3H)、8.50 (d, J = 4.5 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 603.74。

30

【0087】

化合物15 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.51 (d, J = 4.2 Hz, 4H)、8.31 ~ 8.16 (m, 3H)、7.98 ~ 7.95 (m, 1H)、7.72 ~ 7.53 (m, 10H)、7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.18 ~ 7.11 (m, 4H)、7.08 (s, 1H)、6.84 (s, 2H)、5.57 (dd, J = 13.3, 16.5 Hz, 2H)、5.28 (s, 2H)、4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、3.97 (d, J = 5.4 Hz, 2H)、3.86 ~ 3.72 (m, 10H)、3.70 ~ 3.56 (m, 4H)、3.52 ~ 3.29 (m, 2H)、3.22 ~ 3.13 (m, 2H)、1.96 ~ 1.84 (m, 2H)、1.82 ~ 1.54 (m, 12H)、1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.30 ~ 1.14 (m, 3H)、1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 603.78。

40

50

【0088】

化合物16：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.96 ~ 1.85 (m, 4H)、3.17 (q, J = 8.0 Hz, 2H)、3.29 (s, 1H)、3.57 (s, 1H)、3.69 (s, 4H)、3.83 (s, 9H)、4.00 (s, 1H)、4.64 (s, 1H)、4.87 (s, 1H)、5.29 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、5.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.76 (d, J = 16 Hz, 1H)、6.81 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、7.15 ~ 7.12 (m, 5H)、7.31 ~ 7.29 (m, 2H)、7.49 (m, 3H)、7.63 ~ 7.57 (m, 9H)、7.69 ~ 7.66 (m, 2H)、7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 639.72。

10

【0089】

化合物17：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.63 (m, 1H)、1.81 ~ 1.94 (m, 5H)、3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、3.37 (m, 1H)、3.61 (m, 5H)、3.78 (m, 9H)、4.00 (m, 1H)、4.71 (s, 1H)、4.90 (s, 1H)、5.24 (d, J = 8 Hz, 2H)、5.27 (d, J = 16 Hz, 1H)、5.70 (d, J = 16.4 Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.84 (s, 1H)、7.07 ~ 7.11 (m, 5H)、7.32 ~ 7.38 (m, 4H)、7.50 ~ 7.56 (m, 15H)、7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 4.4 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 638.83。

20

【0090】

化合物18：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.37 (t, J = 7.8 Hz, 3H)、1.50 ~ 1.46 (m, 2H)、1.77 (m, 2H)、1.93 ~ 1.83 (m, 2H)、3.16 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、3.66 (s, 4H)、3.74 ~ 3.72 (m, 2H)、3.81 (s, 8H)、4.09 ~ 3.96 (m, 4H)、4.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H)、5.28 (d, J = 4.2 Hz, 2H)、5.31 (d, J = 14.7 Hz, 1H)、5.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.75 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、7.26 ~ 7.10 (m, 15H)、7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.68 ~ 7.55 (m, 10H)、7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.21 ~ 8.17 (m, 2H)、8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.49 (d, J = 4.5 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 645.79。

30

【0091】

化合物19：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.74 (m, 2H)、1.93 ~ 1.84 (m, 6H)、3.18 ~ 3.10 (m, 2H)、3.39 ~ 3.44 (m, 2H)、3.64 (s, 4H)、3.78 (s, 8H)、3.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、4.62 (s, 2H)、5.31 ~ 5.25 (m, 3H)、5.71 (d, J = 16.5 Hz, 1H)、6.81 (s, 2H)、7.13 ~ 7.08 (m, 6H)、7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.62 ~ 7.54 (m, 8H)、7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、8.48 (d, J = 4.8 Hz, 4H)、8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 632。

40

【0092】

50

化合物 20 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)、1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、1.77 (m, 2H)、1.95 ~ 1.85 (m, 4H)、3.17 ~ 3.12 (m, 2H)、3.56 (m, 2H)、3.69 (s, 4H)、3.82 (s, 8H)、3.96 (m, 2H)、4.92 (s, 2H)、5.28 (s, 2H)、5.30 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H)、5.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H)、6.82 (s, 2H)、7.08 (s, 1H)、7.16 ~ 7.12 (m, 4H)、7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)、7.67 ~ 7.56 (m, 10H)、7.95 (s, 1H)、8.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)、8.28 (d, $J = 9$ Hz, 1H)、8.52 (m, 4H)、8.68 (s, 1H)。
質量 : (EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 627。

10

【0093】

化合物 21 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)、1.96 ~ 1.85 (m, 4H)、2.09 (m, 2H)、3.16 ~ 3.11 (m, 2H)、3.64 (m, 2H)、3.67 (s, 4H)、3.80 (s, 8H)、4.06 (t, $J = 6$ Hz, 2H)、4.13 (m, 2H)、5.33 ~ 5.27 (m, 3H)、5.74 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H)、6.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、6.84 (s, 2H)、7.15 ~ 7.10 (m, 5H)、7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.66 ~ 7.54 (m, 10H)、7.94 (s, 1H)、8.28 ~ 8.23 (m, 3H)、8.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H)。
質量 : (EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 630。

20

【0094】

化合物 22 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 8.51 (s, 4H)、8.31 ~ 8.18 (m, 3H)、7.97 ~ 7.94 (m, 1H)、7.72 ~ 7.60 (m, 10H)、7.44 ~ 7.30 (m, 2H)、7.19 ~ 7.07 (m, 5H)、6.86 (s, 2H)、5.54 (dd, $J = 17.2, 16.4$ Hz, 2H)、5.28 (s, 2H)、4.73 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H)、3.99 (s, 2H)、3.83 ~ 3.74 (m, 10H)、3.70 ~ 3.67 (m, 4H)、3.50 (s, 1H)、3.38 (s, 1H)、3.18 (s, 2H)、2.50 ~ 2.42 (m, 2H)、1.97 ~ 1.86 (m, 2H)、1.81 (s, 4H)、1.73 ~ 1.67 (m, 2H)、1.45 ~ 1.39 (m, 3H)、1.32 ~ 1.30 (m, 6H)、1.08 ~ 1.02 (m, 3H)、0.89 ~ 0.87 (m, 3H)。
質量 : (EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 604.79。

30

【0095】

化合物 23 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、1.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)、1.59 (m, 1H)、1.76 (m, 1H)、1.96 ~ 1.83 (m, 4H)、3.20 ~ 3.14 (m, 2H)、3.30 (m, 1H)、3.59 (m, 1H)、3.67 (s, 4H)、3.81 (s, 8H)、3.89 ~ 4.02 (m, 2H)、4.66 (s, 1H)、4.90 (s, 1H)、5.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H)、5.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H)、5.75 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H)、6.78 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、7.14 ~ 7.10 (m, 5H)、7.42 ~ 7.35 (m, 5H)、7.63 ~ 7.57 (m, 10H)、7.69 ~ 7.66 (m, 2H)、7.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.24 (d, $J = 8$ Hz, 2H)、8.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H)、8.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H)。
質量 : (EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 600.76。

40

【0096】

化合物 24 : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)、1.44 ~ 1.37 (m, 4H)、1.70 ~ 1.65 (m, 1H)、1.99 ~ 1.86 (m, 4H)、3.19 ~ 3.15 (m, 2H)、3.68 ~ 3.

50

6.5 (m, 6H)、3.82~3.80 (m, 10H)、4.09~3.94 (m, 2H)、5.29 (s, 2H)、5.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、5.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.68 (s, 1H)、6.90 (s, 1H)、7.14~7.12 (m, 5H)、7.28 (d, J = 5.1 Hz, 2H)、7.64~7.39 (m, 12H)、7.72~7.67 (m, 2H)、7.99~7.80 (m, 4H)、8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.32~8.27 (m, 2H)、8. (d, J = 4.5 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 625.77。

【0097】

化合物 25 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.60~1.49 (m, 4H)、1.93~1.81 (m, 2H)、2.46 (s, 1H)、2.54 (s, 2H)、3.03 (m, 1H)、3.17~3.10 (m, 2H)、3.44 (m, 1H)、3.64 (s, 4H)、3.78 (s, 8H)、3.86 (m, 2H)、4.50 (s, 1H)、4.72 (s, 1H)、5.25 (d, J = 4.2 Hz, 2H)、5.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H)、5.70 (d, J = 16.5 Hz, 1H)、6.80~6.77 (m, 2H)、7.12~7.08 (m, 5H)、7.19~7.17 (m, 1H)、7.35~7.33 (m, 1H)、7.50~7.42 (m, 3H)、7.65~7.54 (m, 11H)、7.68 (s, 1H)、7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.12~8.06 (m, 2H)、8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 658.26。

10

20

【0098】

化合物 26 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.29 (m, 2H)、1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.68 (m, 8H)、1.95~1.86 (m, 4H)、2.28 (m, 2H)、2.95 (m, 1H)、3.16 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、3.30 (m, 1H)、3.67 (s, 4H)、3.81 (s, 8H)、3.91 (m, 2H)、4.22 (s, 1H)、4.65 (s, 1H)、5.28 (d, J = 3.6 Hz, 2H)、5.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H)、5.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H)、6.81 (s, 2H)、7.15~7.10 (m, 5H)、7.38~7.20 (m, 6H)、7.61~7.56 (m, 8H)、7.69~7.64 (m, 2H)、7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、8.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 4.2 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 658.28。

30

【0099】

化合物 27 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.77~1.60 (m, 2H)、1.93~1.84 (m, 4H)、3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、3.27 (m, 1H)、3.61 (m, 1H)、3.66 (s, 4H)、3.81 (s, 8H)、4.01~3.94 (m, 2H)、4.61 (s, 1H)、4.90 (s, 1H)、5.28 (s, 2H)、5.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H)、5.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.79 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、7.14~7.10 (m, 5H)、7.69~7.55 (m, 16H)、7.96 (s, 1H)、8.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 634.76。

40

【0100】

化合物 28 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.49 (dd, J = 4.5, 0.9 Hz, 4H)、8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.63~7.50 (m, 10H)、7.13~7.09 (m, 4H)、7.06 (s, 1H)、6.85 (s, 2H)、5.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、5.72 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、5.28 (d, J = 16.2 H

50

z, 1 H)、5.17 (s, 2 H)、4.01 (t, J = 5.4 Hz, 2 H)、3.80 (s, 8 H)、3.65 (s, 4 H)、3.40 (q, J = 6.0 Hz, 2 H)、3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2 H)、1.95 ~ 1.82 (m, 6 H)、1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2 H⁺) / 2 : 実測値 504。

【0101】

化合物 29 : ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : = 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 4 H)、8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、7.85 ~ 7.55 (m, 12 H)、7.12 ~ 7.08 (m, 5 H)、6.79 (s, 2 H)、5.71 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 1 H)、5.29 (d, J = 16.5 Hz, 1 H)、5.21 (d, J = 7.8 Hz, 2 H)、3.92 (m, 1 H)、3.78 ~ 3.74 (m, 1 H)、3.63 ~ 3.59 (m, 5 H)、3.36 ~ 3.34 (m, 2 H)、3.11 ~ 3.08 (m, 2 H)、2.40 ~ 1.72 (m, 10 H)、1.37 ~ 1.32 (m, 3 H)、1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2 H⁺) / 2 : 実測値 552。

10

【0102】

化合物 31 : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : = 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 4 H)、8.23 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1 H)、7.88 ~ 7.56 (m, 15 H)、7.45 ~ 7.41 (m, 4 H)、7.35 (t, J = 6.4 Hz, 1 H)、7.11 ~ 7.08 (m, 5 H)、6.84 (s, 1 H)、6.79 (s, 1 H)、5.73 (d, J = 16.0 Hz, 1 H)、5.30 (d, J = 16.0 Hz, 1 H)、5.24 (s, 2 H)、4.79 (s, 1 H)、4.68 (s, 1 H)、3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.80 ~ 3.77 (m, 8 H)、3.64 ~ 3.61 (m, 4 H)、3.58 ~ 3.54 (m, 2 H)、3.12 ~ 3.10 (m, 2 H)、1.89 ~ 1.88 (m, 6 H)、1.38 ~ 1.33 (m, 3 H)、1.04 ~ 1.01 (m, 3 H)。質量：(EM + 2 H⁺) / 2 : 実測値 586.77。

20

【0103】

化合物 32 : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : = 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 4 H)、8.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.77 (s, 1 H)、7.62 ~ 7.54 (m, 10 H)、7.11 (t, J = 6.0 Hz, 4 H)、7.05 (s, 1 H)、6.82 (s, 2 H)、6.13 ~ 6.09 (m, 1 H)、5.69 (d, J = 16.4 Hz, 1 H)、5.26 (d, J = 16.4 Hz, 1 H)、5.20 (s, 2 H)、4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1 H)、4.25 (d, J = 12.0 Hz, 1 H)、3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.78 (s, 8 H)、3.63 (s, 4 H)、3.34 (q, J = 6.4 Hz, 2 H)、3.13 ~ 3.04 (m, 3 H)、2.87 (t, J = 11.2 Hz, 1 H)、2.33 ~ 2.28 (m, 1 H)、1.93 ~ 1.79 (m, 8 H)、1.71 (q, J = 7.6 Hz, 2 H)、1.37 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)、0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。質量：(EM + 2 H⁺) / 2 : 実測値 559.26。

30

【0104】

化合物 33 : ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : = 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 4 H)、8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、7.80 ~ 7.78 (m, 1 H)、7.64 ~ 7.49 (m, 10 H)、7.47 ~ 7.41 (m, 1 H)、7.10 (t, J = 6.0 Hz, 4 H)、7.04 (s, 1 H)、6.78 (s, 2 H)、5.69 (d, J = 16.5 Hz, 1 H)、5.27 (d, J = 16.5 Hz, 1 H)、5.22 (s, 2 H)、3.91 (m, 2 H)、3.82 (m, 2 H)、3.76 (s, 8 H)、3.72 ~ 3.68 (m, 4 H)、3.61 (s, 6 H)、3.31 ~ 3.27 (m, 2 H)、3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.47 ~ 2.44 (m, 2 H)、2.35 ~ 2.33 (m, 2 H)、2.05 ~ 1.95 (m, 2 H)、1.92 ~ 1.83 (m, 2 H)、1.81 ~ 1.76 (m, 2 H)、1.66 (m, 2 H)、1.36 (

40

50

t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.12 ~ 1.09 (m, 6H)、0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 615.80。

【0105】

化合物34 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 4H)、7.74 ~ 7.71 (m, 4H)、7.62 ~ 7.58 (m, 7H)、7.35 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H)、7.24 ~ 7.21 (m, 4H)、6.89 (s, 1H)、6.58 (s, 2H)、5.35 (m, 1H)、4.97 (m, 1H)、4.73 (s, 2H)、4.25 ~ 4.24 (m, 1H)、4.13 ~ 4.10 (m, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.68 (s, 8H)、3.61 (m, 1H)、3.49 (s, 4H)、3.20 ~ 3.17 (m, 1H)、3.08 ~ 3.03 (m, 1H)、2.94 (d, J = 18.4 Hz, 1H)、2.80 (d, J = 18.4 Hz, 1H)、2.49 ~ 2.30 (m, 6H)、2.10 ~ 1.93 (m, 2H)、1.71 ~ 1.53 (m, 4H)、1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 605。

10

【0106】

化合物35 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 8.49 (d, J = 4 Hz, 4H)、8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.68 ~ 7.41 (m, 11H)、7.15 ~ 7.06 (m, 6H)、5.52 (dd, J = 17.5, 6, 16.4 Hz, 2H)、5.22 (s, 2H)、4.14 (s, 2H)、3.96 (s, 4H)、3.83 ~ 3.73 (m, 8H)、3.48 (s, 2H)、3.09 ~ 3.07 (m, 2H)、1.94 ~ 1.86 (m, 2H)、1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.019 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 510。

20

【0107】

化合物36 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 8.68 (s, 1H)、8.49 (d, J = 4.4 Hz, 4H)、8.24 (t, J = 8 Hz, 2H)、8.09 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.87 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.58 ~ 7.43 (m, 10H)、7.11 ~ 7.04 (m, 6H)、5.54 (dd, J = 17.8, 6, 16 Hz, 2H)、5.27 (s, 2H)、3.83 ~ 3.76 (m, 11H)、3.49 (s, 3H)、3.15 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、1.95 ~ 1.84 (m, 2H)、1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 542。

30

【0108】

化合物37 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : = 8.50 ~ 8.48 (m, 4H)、8.31 ~ 8.24 (m, 3H)、7.97 (s, 1H)、7.70 ~ 7.52 (m, 12H)、7.16 ~ 7.10 (m, 6H)、7.06 (s, 1H)、7.04 (s, 1H)、6.78 (s, 2H)、6.05 (s, 1H)、5.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H)、5.34 ~ 5.28 (m, 3H)、4.74 (s, 2H)、4.04 (m, 2H)、3.77 (s, 8H)、3.59 (s, 4H)、3.55 (m, 2H)、3.17 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.54 (q, J = 7.5 Hz, 4H)、1.97 ~ 1.84 (m, 6H)、1.41 (t, J = 7.8 Hz, 3H)、1.12 (t, J = 7.5 Hz, 6H)、1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 636。

40

【0109】

化合物38 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : = 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.32 ~ 1.25 (m, 2H)、1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.63 (m, 6H)、1.93 ~ 1.85 (m, 6H)、2.22 ~ 2.17 (m, 2H)、2.90 (m, 1H)、3.20 ~ 3.15 (m, 3H)、3.88 ~ 3.67 (m, 26H)、4.09 (s, 1H)、4.54 (s, 1H)、5.28 (d,

50

$J = 10.5 \text{ Hz}$, 2 H)、5.31 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H)、5.75 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1 H)、6.77 (s, 2 H)、6.97 (m, 1 H)、7.26 ~ 7.11 (m, 10 H)、7.72 ~ 7.55 (m, 12 H)、7.99 ~ 7.96 (m, 3 H)、8.29 ~ 8.26 (m, 3 H)、8.49 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 4 H)。
質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 798。

【0110】

化合物 39 : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : = 1.03 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H)、1.25 (m, 1 H)、1.39 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3 H)、1.65 ~ 1.96 (m, 11 H)、2.01 (m, 2 H)、2.24 (m, 2 H)、3.13 ~ 3.19 (m, 3 H)、3.44 ~ 3.54 (m, 5 H)、3.59 ~ 3.64 (m, 12 H)、3.77 (s, 8 H)、3.97 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H)、4.30 (s, 1 H)、4.67 (s, 1 H)、5.27 (d, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 2 H)、5.30 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1 H)、5.74 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1 H)、6.80 (s, 2 H)、7.05 (s, 1 H)、7.09 ~ 7.12 (m, 5 H)、7.20 ~ 7.30 (m, 5 H)、7.54 ~ 7.62 (m, 8 H)、7.65 ~ 7.68 (m, 2 H)、7.76 (m, 4 H)、7.94 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H)、8.13 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H)、8.28 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H)、8.48 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 4 H)。
質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 798。

10

【0111】

化合物 40 : ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : = 1.04 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H)、1.25 ~ 1.29 (m, 1 H)、1.39 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H)、1.66 ~ 1.97 (m, 9 H)、2.17 ~ 2.26 (m, 3 H)、2.75 (m, 1 H)、3.12 ~ 3.20 (m, 3 H)、3.39 (m, 1 H)、3.74 ~ 3.86 (m, 12 H)、4.10 (s, 1 H)、4.72 (s, 1 H)、5.27 ~ 5.34 (m, 3 H)、5.75 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 1 H)、6.99 (s, 2 H)、7.12 ~ 7.14 (m, 4 H)、7.20 ~ 7.31 (m, 6 H)、7.44 ~ 7.46 (m, 4 H)、7.55 ~ 7.60 (m, 4 H)、7.64 ~ 7.67 (m, 3 H)、7.93 (s, 1 H)、8.10 ~ 8.18 (m, 2 H)、8.28 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H)、8.51 (m, 4 H)。
質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 645。

20

【0112】

化合物 41 : ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : = 1.12 (s, 3 H)、1.21 (s, 3 H)、1.68 (s, 3 H)、1.91 (s, 3 H)、1.63 ~ 2.33 (m, 4 H)、2.26 (s, 3 H)、2.41 (s, 3 H)、2.38 ~ 2.58 (m, 8 H)、2.72 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H)、3.18 ~ 3.27 (m, 2 H)、3.64 (s, 4 H)、3.78 (s, 8 H)、3.94 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H)、4.19 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H)、4.30 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H)、4.43 (dd, $J = 10.8, 6.8 \text{ Hz}$, 1 H)、4.96 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H)、5.67 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H)、5.88 ~ 5.93 (m, 2 H)、6.20 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H)、6.29 (s, 1 H)、6.81 (s, 2 H)、7.06 (s, 1 H)、7.06 ~ 7.12 (m, 4 H)、7.27 ~ 7.63 (m, 24 H)、7.79 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H)、8.13 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H)、8.48 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 4 H)。
質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 762。

30

40

【0113】

化合物 42 : ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : = 0.98 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H)、1.22 (m, 8 H)、1.38 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3 H)、1.88 (m, 2 H)、2.01 (s, 5 H)、2.10 ~ 2.41 (m, 8 H)、2.85 (s, 1 H)、2.92 (s, 1 H)、3.15 (m, 3 H)、3.44 (s, 2 H)、3.50 ~ 3.71 (m, 13 H)、3.76 (s, 8 H)、3.86 (s, 2 H)、4.10 (dd, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 4 H)、4.32 (s, 2 H)、4.53 (s, 1 H)

50

)、5.24 (s, 2H)、5.30 (d, J = 16 Hz, 1H)、5.73 (d, J = 16 Hz, 1H)、6.75 (s, 3H)、6.95 (br, 2H)、7.1 ~ 7.25 (m, 13H)、7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.52 ~ 7.64 (m, 8H)、7.64 ~ 7.72 (m, 3H)、7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.47 (d, J = 8.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 901.6。

【0114】

化合物 43 : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : = 1.12 (s, 3H)、1.20 (s, 3H)、1.67 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、2.16 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.21 ~ 2.76 (m, 8H)、2.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、3.36 ~ 3.41 (m, 1H)、3.54 ~ 3.62 (m, 1H)、3.71 (t, J = 4.4 Hz, 4H)、3.78 (s, 4H)、3.84 (s, 8H)、4.16 ~ 4.20 (m, 3H)、4.41 ~ 4.57 (m, 3H)、4.70 (s, 1H)、4.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.66 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H)、5.86 ~ 5.90 (m, 1H)、6.17 (q, J = 9.2 Hz, 1H)、6.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、6.95 (s, 1H)、7.00 (s, 1H)、7.03 ~ 7.09 (m, 4H)、7.19 ~ 7.63 (m, 34H)、7.80 (dd, J = 17.6, 7.2 Hz, 2H)、8.12 (m, 2H)、8.47 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 831。

10

【0115】

化合物 44 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.85 ~ 1.96 (m, 6H)、3.14 ~ 3.54 (m, 2H)、3.52 ~ 3.57 (m, 2H)、3.65 (s, 4H)、3.80 (s, 8H)、4.057 ~ 4.10 (m, 2H)、5.27 (s, 2H)、5.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、5.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、6.88 (s, 2H)、6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.07 ~ 7.12 (m, 6H)、7.28 ~ 7.66 (m, 18H)、7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.48 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 661.4。

20

30

【0116】

化合物 45 : ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : = 1.11 (s, 3H)、1.18 (s, 3H)、1.66 (s, 3H)、1.89 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.02 ~ 2.57 (m, 7H)、2.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、3.25 (q, J = 4.8 Hz, 2H)、3.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.54 ~ 3.63 (m, 10H)、3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、3.77 (s, 4H)、3.81 (s, 8H)、4.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.39 ~ 4.47 (m, 3H)、4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、5.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、5.90 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H)、6.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H)、6.28 (s, 1H)、7.06 ~ 7.09 (m, 8H)、7.22 ~ 7.61 (m, 33H)、7.79 (dd, J = 7.5 Hz, 2H)、8.11 (dd, J = 7.5 Hz, 2H)、8.46 (d, J = 4.5 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 978。

40

【0117】

化合物 46 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : = 1.12 (s, 3H)、1.19 (s, 3H)、1.68 (s, 3H)、1.87 ~ 1.88 (m, 1H)、1.90 (s, 3H)、2.07 ~ 2.13 (m, 1H)、2.20 (s, 3H)、2.28 ~ 2.35 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2

50

H)、2.66~2.67(m, 1H)、2.80(t, J=6.8 Hz, 2H)、3.25~3.31(m, 2H)、3.79~3.96(m, 1.8H)、4.11(s, 2H)、4.20(d, J=8.8 Hz, 1H)、4.22~4.28(m, 2H)、4.31(d, J=8 Hz, 1H)、4.40~4.45(m, 1H)、4.95(d, J=8.4 Hz, 1H)、5.48(d, J=3.6 Hz, 1H)、5.68(d, J=6.8 Hz, 1H)、5.94(dd, J=8.4, 3.6 Hz, 1H)、6.22(t, J=8.8 Hz, 1H)、6.27(s, 1H)、6.89(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.08~7.13(m, 4H)、7.20(d, J=7.6 Hz, 2H)、7.27~7.66(m, 2.1H)、7.77(d, J=7.2 Hz, 2H)、8.14(d, J=7.2 Hz, 2H)、8.41(d, J=4.8 Hz, 2H)、8.49(d, J=4.8 Hz, 2H)。質量：(EM+2H⁺)/2：実測値857.8。

10

【0118】

化合物47：¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)：=1.04(t, J=7.2 Hz, 3H)、1.30(s, 9H)、1.44(t, J=7.6 Hz, 3H)、1.86~1.97(m, 4H)、2.03~2.08(m, 2H)、3.18~3.24(m, 2H)、3.36~3.40(m, 2H)、3.85(s, 4H)、3.95(s, 6H)、4.26(s, 2H)、5.30~5.34(m, 3H)、5.78(d, 1.04, J=3.6 Hz, 3H)、7.09~7.13(m, 2H)、7.17~7.21(m, 2H)、7.5(d, J=8 Hz, 2H)、7.60~7.76(m, 9H)、7.84(d, J=8.8 Hz, 2H)、8.0(d, J=2.4 Hz, 1H)、8.28~8.32(m, 4H)、8.48(d, J=7.6 Hz, 2H)、8.55(d, J=6.8 Hz, 2H)。質量：(EM+2H⁺)/2：実測値626.8。

20

【0119】

化合物48：¹H NMR(CDCl₃、400 MHz)：=0.88(m, 6H)、1.03(t, J=6.8 Hz, 3H)、1.39(t, J=7.2 Hz, 3H)、1.90(m, 2H)、2.23(br, 5H)、2.93(br, 2H)、3.13(m, 3H)、3.25(s, 2H)、3.41~3.78(m, 2.1H)、3.91(m, 2H)、4.11(s, 2H)、4.33(s, 2H)、4.56(s, 2H)、5.25(s, 2H)、5.32(d, J=18.4 Hz, 1H)、5.76(d, J=16.4 Hz, 1H)、6.74(s, 2H)、6.98(s, 2H)、7.04~7.51(m, 3.0H)、7.69(m, 4H)、7.95(s, 2H)、8.17(d, J=6 Hz, 2H)、8.30(d, J=8.8 Hz, 1H)。

30

【0120】

化合物49：¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)：=1.05(t, J=7.2 Hz, 3H)、1.25(m, 3H)、1.41(t, J=7.5 Hz, 3H)、1.69(m, 1.1H)、1.83~2.02(m, 4H)、2.27(m, 2H)、2.84(m, 1H)、3.00(d, J=5.7 Hz, 2H)、3.14~3.21(m, 3H)、3.64(s, 3H)、3.76(s, 4H)、3.84(s, 8H)、4.15(s, 1H)、4.57(s, 1H)、4.74~4.80(m, 1H)、5.29(d, J=4.8 Hz, 2H)、5.32(d, J=14.7 Hz, 1H)、5.76(d, J=16.5 Hz, 1H)、6.95(s, 2H)、7.10~7.14(m, 4H)、7.18~7.33(m, 6H)、7.43~7.46(m, 4H)、7.57~7.62(m, 4H)、7.67~7.70(m, 2H)、7.96(d, J=2.1 Hz, 1H)、8.17(d, J=8.1 Hz, 2H)、8.29(d, J=9.0 Hz, 1H)、8.52(d, J=5.1 Hz, 4H)。質量：(EM+2H⁺)/2：実測値730。

40

【0121】

化合物50：¹H NMR(CDCl₃、400 MHz)：=0.88(m, 2H)、1.13(s, 3H)、1.21(s, 3H)、1.22~1.30(m, 4H)、1.68(s, 3H)、1.69~1.91(m, 6H)、1.91(s, 3H)、2.0

50

5 ~ 2.32 (m, 2H)、2.21 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.55 ~ 2.97 (m, 6H)、2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.14 ~ 3.54 (m, 8H)、3.64 (s, 4H)、3.67 (s, 8H)、3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、4.10 ~ 4.12 (m, 2H)、4.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.29 ~ 4.45 (m, 3H)、4.95 ~ 4.97 (m, 2H)、5.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、5.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、5.92 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H)、6.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H)、6.29 (s, 1H)、6.43 ~ 6.45 (m, 1H)、6.82 (s, 2H)、6.82 ~ 7.14 (m, 5H)、7.27 ~ 7.63 (m, 26H)、7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、8.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、8.50 (d, J = 4.8 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 937。

10

【0122】

化合物 51 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : = 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.25 ~ 1.40 (m, 12H)、1.83 ~ 1.91 (m, 6H)、3.16 ~ 3.23 (m, 2H)、3.47 ~ 4.05 (m, 28H)、4.55 (s, 2H)、4.77 (s, 2H)、5.28 ~ 5.34 (m, 3H)、5.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、6.86 (s, 2H)、7.01 ~ 7.13 (m, 5H)、7.60 ~ 7.66 (m, 16H)、7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、8.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、8.48 (d, J = 4.2 Hz, 4H)。質量：(EM + 2H⁺) / 2 : 実測値 760.4。

20

【0123】

Zn-DPA-(化合物番号)で表される上記の各化合物のZn-DPAコンジュゲートを、下記の手順に従って調製した。より具体的には、化合物1~51の各々を、室温のジクロロメタンとメタノールとの溶媒混合物(1:1)を含有する溶液中で2モル当量の硝酸亜鉛と混合し、1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去することにより、対応するZn-DPAコンジュゲートを得た。

【0124】

幾つかのZn-DPAコンジュゲートの分析データを代表例として下記に示す。

【0125】

Zn-DPA-(8) : ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) : = 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、1.25 (t, J = 7.7 Hz, 3H)、1.66 (p, J = 7.7 Hz, 2H)、1.79 ~ 1.89 (m, 4H)、3.16 (q, J = 7.7 Hz, 2H)、3.20 (q, J = 7.7 Hz, 2H)、3.75 (d, J = 16.1 Hz, 4H)、3.84 (s, 4H)、4.11 (br, 2H)、4.33 (d, J = 16.1 Hz, 4H)、5.31 (s, 2H)、5.41 (s, 2H)、6.48 (br, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、6.99 (s, 2H)、7.02 (s, 1H)、7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.54 (d, J = 7.7 Hz, 4H)、7.60 (t, J = 7.0 Hz, 4H)、7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.65 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 2H)、8.05 (t, J = 7.7 Hz, 4H)、8.14 (s, 1H)、8.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.63 (d, J = 5.6 Hz, 3H)、8.95 (s, 1H)。質量：(EM + Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 595、(EM + 2Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 627。

30

40

【0126】

Zn-DPA-(11) : ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) : = 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、1.25 (t, J = 7.7 Hz, 3H)、1.79 ~ 1.88 (m, 6H)、3.16 (q, J = 7.7 Hz, 2H)、3.48 (s, 2H)、3.73 (d, J = 16.1 Hz, 4H)、3.81 (br, 4H)、4.10 (br, 1H)、4.32 (d, J = 16.1 Hz, 4H)、4.73 (s, 2H)、5.3

50

2 (s, 2H)、5.41 (s, 2H)、6.52 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、6.98 (s, 2H)、7.29~7.31 (m, 1H)、7.37 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.40 (t, J = 7.7 Hz, 4H)、7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 7.7 Hz, 4H)、7.58~7.62 (m, 6H)、7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、8.03 (t, J = 7.7 Hz, 4H)、8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.63 (d, J = 5.6 Hz, 4H)、8.84 (br, 1H)。質量：(EM + Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 678、(EM + 2Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 710。

【0127】

10

Zn-DPA-(17) : ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) : = 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、1.25 (t, J = 7.7 Hz, 3H)、1.74~1.88 (m, 6H)、3.15 (q, J = 7.7 Hz, 3H)、3.53 (s, 1H)、3.69~3.83 (m, 8H)、3.94 (br, 1H)、4.16 (br, 1H)、4.30~4.38 (m, 4H)、4.73 (s, 1H)、4.88 (s, 1H)、5.30 (s, 2H)、5.40 (s, 2H)、6.51 (s, 1H)、6.54~6.88 (m, 2H)、6.93 (s, 1H)、7.02 (s, 1H)、7.30~7.64 (m, 17H)、7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、8.05 (t, J = 7.7 Hz, 4H)、8.15 (s, 1H)、8.18~8.21 (m, 3H)、8.64 (d, J = 5.6 Hz, 4H)。質量：(EM + Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 670、(EM + 2Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 702。

20

【0128】

Zn-DPA-(31) : ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) : = 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、1.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、1.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、1.82~1.84 (m, 6H)、3.07~3.15 (m, 2H)、3.50 (br, 1H)、3.60 (br, 1H)、3.71 (t, J = 17.5 Hz, 4H)、3.81 (s, 4H)、4.12~4.14 (m, 2H)、4.31 (t, J = 14.7 Hz, 4H)、4.65 (s, 1H)、4.82 (s, 1H)、5.29 (s, 2H)、5.41 (s, 2H)、6.51 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、6.99 (s, 2H)、7.26~7.72 (m, 20H)、7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.03 (t, J = 7.7 Hz, 3H)、8.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、8.63 (d, J = 4.9 Hz, 4H)。質量：(EM + Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 618、(EM + 2Zn + 2H⁺) / 2 : 実測値 650。

30

【0129】

Zn-DPAコンジュゲートの血漿安定性

対応する化合物 8、12、25、26 及び 42 からそれぞれ調製した Zn-DPA コンジュゲート Zn-DPA-(8)、Zn-DPA-(12)、Zn-DPA-(25)、Zn-DPA-(26) 及び Zn-DPA-(42) をマウス血漿中、37 で最大 24 時間インキュベートし、これらのコンジュゲートの安定性を評価した。

【0130】

40

サンプルを高速液体クロマトグラフィーシステムで分析し、4つの時点(すなわち 0、3 時間、6 時間及び 24 時間)の 1つでの試験コンジュゲートの濃度を決定した。3 時間、6 時間及び 24 時間のインキュベーション後に血漿中に残存する試験コンジュゲートのパーセンテージを決定した。結果を下記表 1 に示す。パーセンテージが高いほど大きな安定性を示す。5つの試験コンジュゲートのうち、化合物 26 及び 42 からそれぞれ調製した Zn-DPA-(26) 及び Zn-DPA-(42) が最も安定していた。24 時間のインキュベーション後に、これらのコンジュゲートの 95% 以上が血漿中に残存することが見出された。

【0131】

【表 2】

表 1. Zn-DPAコンジュゲートZn-DPA-(8)、Zn-DPA-(12)、Zn-DPA-(25)、Zn-DPA-(26)及びZn-DPA-(42)の安定性(残存パーセンテージ)

Znコンジュゲート	時間=0	時間=3時間	時間=6時間	時間=24時間
Zn-DPA-(8)	100	90	82	—
Zn-DPA-(12)	100	84	76	—
Zn-DPA-(25)	100	90	85	—
Zn-DPA-(26)	100	99	97	95
Zn-DPA-(42)	100	99	98	97

10

【0132】

癌細胞の成長阻害

細胞培養

SCM-1、MiaPaca2及びColo205細胞は、10%ウシ胎児血清(FBS、Gibco)を添加したRPMI 1640(ロズウェルパーク記念研究所)培地(RPMI、Gibco)中で成長させた。Detroit551細胞は、10%FBS、50U/mLのペニシリン及びストレプトマイシン、並びに1%非必須アミノ酸(NEAA、Gibco)を添加したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)中で成長させた。

20

【0133】

対応する化合物8、12、25、26及び42からそれぞれ調製したZn-DPAコンジュゲートZn-DPA-(8)、Zn-DPA-(12)、Zn-DPA-(25)、Zn-DPA-(26)及びZn-DPA-(42)を使用して、ヒト癌細胞(SCM-1、Colo205、MiaPaca2)及びヒト胎児皮膚線維芽細胞Detroit551の成長を下記の手順に従って阻害した。

【0134】

細胞生存性アッセイ

細胞生存性をMTSアッセイ(Promega, Madison, WI, USA)によって調べた。より具体的には、細胞を平底96ウェルプレートにおいて24時間成長させた(2500細胞/ウェル~3000細胞/ウェル)。培地を所定の濃度の試験化合物とともに添加した。細胞を更に72時間インキュベートした。インキュベーションの終了時に培地を除去し、100µlの3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム/フェナジンメトスルフェート混合物で希釈した。生細胞がテトラゾリウム塩をホルマザンへと変換するように、細胞を再び5%CO₂の加湿インキュベーターにおいて37℃で1.5時間インキュベートした。変換は、BioTekのPowerWave-X Absorbance Microplate Readerを用いて490nmでの吸光度を測定することによって決定した。

30

40

【0135】

得られたデータを、ビヒクル(ジメチルスルホキシド、DMSO)処理対照(100%生存性)及びバックグラウンド対照(0%生存性)を用いて正規化して、成長阻害を検証した。IC₅₀値は、ビヒクル処理対照と比較して細胞生存性の50%の低減を誘導する化合物の濃度として規定する。これらの値は、GraphPad Prismバージョン4ソフトウェア(San Diego, CA, USA)を用いて算出した。

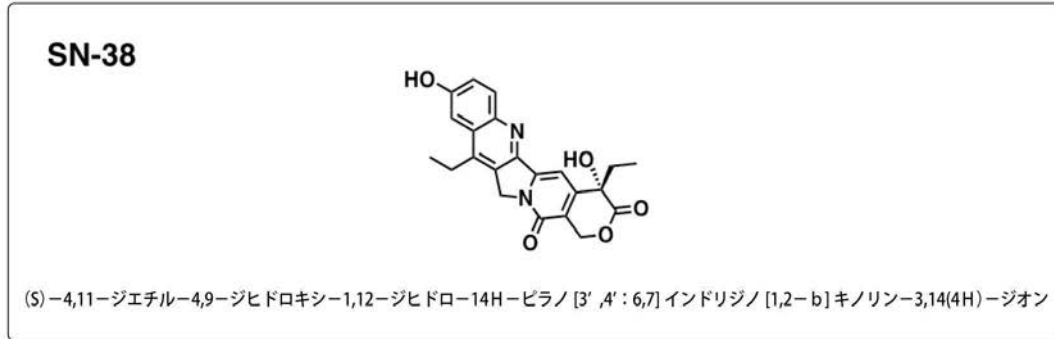
【0136】

5つのZn-DPAコンジュゲート、すなわちZn-DPA-(8)、Zn-DPA-(12)、Zn-DPA-(25)、Zn-DPA-(26)及びZn-DPA-(42)のIC₅₀値を下記表2に示した。比較のために2つの抗癌化合物、すなわちSN-3

50

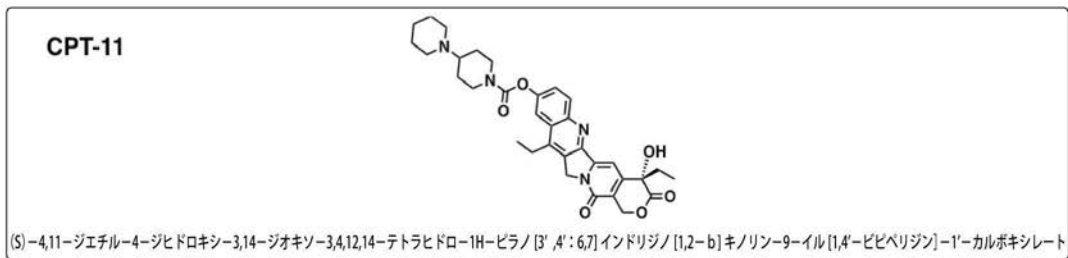
8 及び CPT-11 の IC_{50} 値も表 2 に示す。これら 2 つの化合物の構造については下記を参照されたい。Zn-DPA-(8)、Zn-DPA-(12)、Zn-DPA-(25)、Zn-DPA-(26) 及び Zn-DPA-(42)、並びに CPT-11 が抗癌化合物 SN-38 のプロドラッグであることに留意されたい。Zn-DPA-(26)、Zn-DPA-(42) 及び CPT-11 は SN-38 をそれぞれ約 24%、18% 及び 58% 含有していた。

【化 2 4】



10

【化 2 5】



20

【 0 1 3 7 】

【表 3】

表 2. ヒト癌細胞 (Colo 205、SCM-1、Mia Paca 2) 及びヒト胎児皮膚線維芽細胞 Detroit 551 に対する Zn-DPA コンジュゲート Zn-DPA-(8)、Zn-DPA-(12)、Zn-DPA-(25)、Zn-DPA-(26)、Zn-DPA-(42)、及び 2 つの抗癌化合物 (SN-38 及び CPT-11) の IC₅₀ 値

コンジュゲート又は化合物	Colo 205	SCM-1	Mia Paca 2	Detroit 551
Zn-DPA-(8)	0.42	0.64	—	9.3
Zn-DPA-(12)	0.12	0.94	—	2.9
Zn-DPA-(25)	0.58	1	—	7.2
Zn-DPA-(26)	1.1	2.6	0.12	>10
Zn-DPA-(42)	3.7	—	0.55	>10
SN-38	0.14	0.64	0.02	4
CPT-11	>10	>10	3.6	>10
				*単位 (μM)

10

20

【0138】

in vivo 抗腫瘍アッセイ

2 つの Zn-DPA コンジュゲート Zn-DPA-(26) 及び Zn-DPA-(42) を、ヌードマウスにおいて成長させた Colo 205 又は Mia Paca 2 腫瘍に対する in vivo 抗腫瘍アッセイに下記の手順に従って供した。

30

【0139】

より具体的には、Colo 205 又は Mia Paca 2 細胞を、10% FBS を添加した RPMI-1640 培地を含むフラスコにおいて培養し、維持した。細胞を採取し、成体雄性ヌードマウスの左脇腹に皮下接種した (1×10^6 細胞)。担腫瘍マウスをおよそ 200 mm^3 の平均腫瘍体積でグループ分けした。腫瘍寸法をデジタルノギスで測定し、腫瘍体積 (mm^3) を式: 体積 = (長さ × 幅²) / 2 によって算出した。

【0140】

マウスは、国家衛生研究院実験動物センター (Laboratory Animal Center of National Health Research Institutes) においてエアフィルター及び滅菌敷材を備える滅菌ケージで飼育した。全てのマウスに、研究の間中 12 時間明期 / 12 時間暗期サイクル下で滅菌水及び固形飼料を自由に与えた。

40

【0141】

幾つかの投与量、すなわち 40 mg/kg 、 20 mg/kg 及び 10 mg/kg の Zn-DPA-(26) 及び Zn-DPA-(42) を本アッセイに使用した (一元配置 ANOVA 分析及びニューマン-コイルス多重比較検定によるピヒクル対照に対する $p < 0.05$)。10% DMSO / 20% Cremophor EL / 70% デキストロースの混合物中の Zn-DPA-(26) 及び Zn-DPA-(42) はどちらも、 20 mg/kg 若しくは 10 mg/kg で投与する場合に 5 日間連続で 1 日 1 回、又は 40 mg/kg

50

で投与する場合に2週間にわたって1週間に2回という投与計画で静脈内投与した。CPT-11(40mg/kg)は2週間にわたって1週間に2回静脈内投与し、10%DMSO/20%Cremonphor EL/10%Na₂CO₃/60%デキストロースの混合物中のSN-38(10mg/kg)は、2週間にわたって5日間連続で1日1回静脈内投与した。

【0142】

Zn-DPA-(26)及びZn-DPA-(42)中に含有されるSN-38の量は、それぞれ(CPT-11中に含有される58%と比較して)わずか24%及び18%であったが、これら2つのZn-DPAコンジュゲートは、予期せぬことにColo205腫瘍異種移植片マウスモデルにおいて試験したSN-38及びCPT-11よりもはるかに高い抗腫瘍活性を示すことが見出された。より具体的には、Zn-DPA-(26)が予期せぬことに、10mg/kgのSN-38及び40mg/kgのCPT-11と比較して10mg/kg及び40mg/kgの投与量ではるかに高い抗腫瘍活性を示し、Zn-DPA-(42)も予期せぬことに用量依存的に抗腫瘍活性を示し、10mg/kgのSN-38及び40mg/kgのCPT-11と比較して3つ全ての投与量ではるかに高い抗腫瘍活性を示すことが見出された。

10

【0143】

加えて、MiaPaca2腫瘍異種移植片マウスモデルでは、Zn-DPA-(42)は予期せぬことに用量依存的に抗腫瘍活性を示し、10mg/kgのSN-38及び40mg/kgのCPT-11と比較して40mg/kg、20mg/kg及び10mg/kgの投与量ではるかに高い抗腫瘍活性を示した。

20

【0144】

他の実施形態

本明細書に開示される特徴の全てを任意の組合せで組み合わせよう。本明細書に開示されるそれぞれの特徴は、同じ目的、同等の目的又は類似の目的にかなう代替的な特徴によって置き換えることができる。このように、表現上特に記載が無い限り、開示されるそれぞれの特徴は、一連の包括的な同等の特徴又は類似の特徴の一例に過ぎない。

【0145】

上記記載から、当業者は、本発明の必須の特性を容易に突きとめることができ、そしてその趣旨及び範囲から逸脱しなければ、それを様々な使用及び状況に適合させるために、本発明の様々な変化及び変更を行うことが可能である。例えば、本発明の化合物と構造的に類似した化合物を作製し、表裏反転したホスファチジルセリンを含有する細胞に関する病態の治療におけるそれらの有効性についてスクリーニングすることもできる。このように、他の実施形態も特許請求の範囲内である。

30

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月6日(2019.9.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

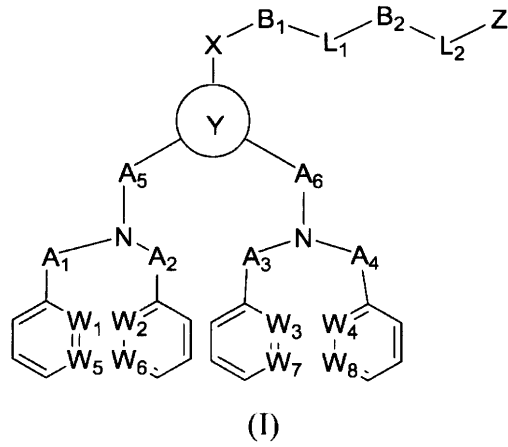
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

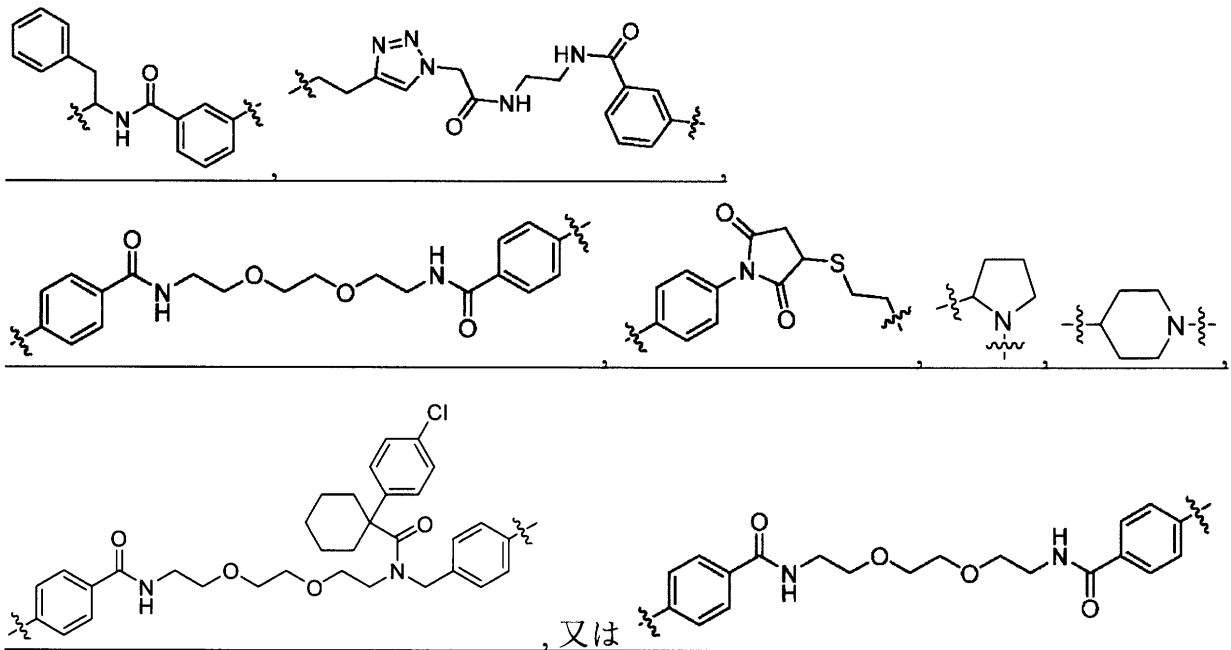
【化1】



(式中、

A₁、A₂、A₃、A₄、A₅、及びA₆はメチレンであり、
B₁は、エチレン、ブチレン、又はヘキシレンであり、
B₂は結合、エチレン、フェニレン、

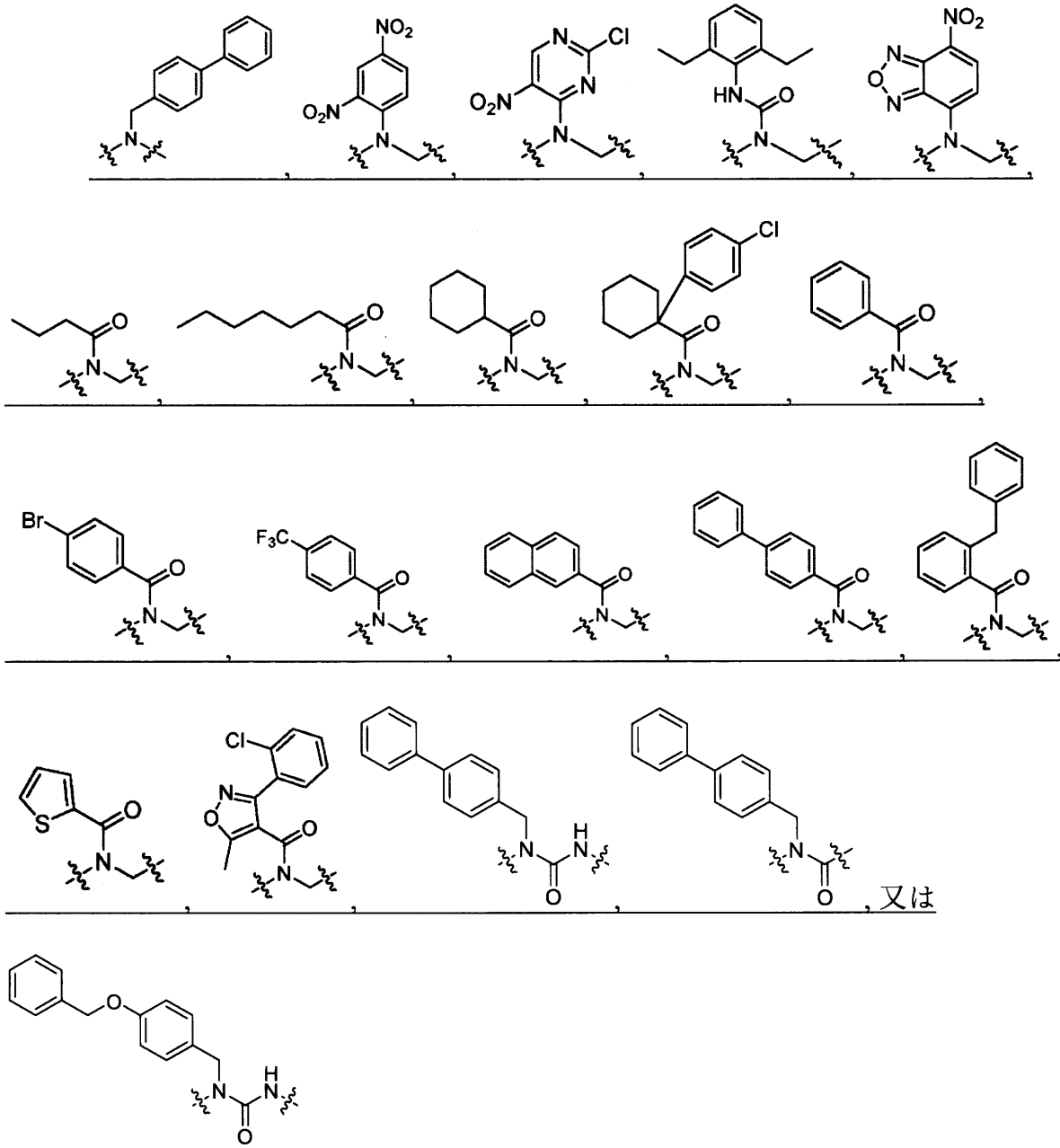
【化2】



であり、

L₁は、結合、NH、NHCH₂、NHC(O)、NHSO₂、NHC(O)NH、

【化3】



であり、

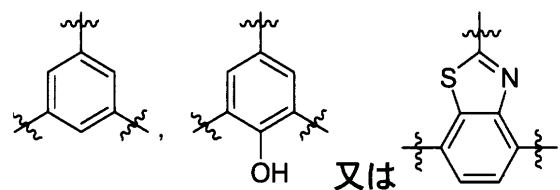
L_2 は、 $C(O)$ であり、

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 は各々 CH であるか、 W_1 、 W_2 、 W_3 、及び W_4 は N であり、且つ、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 は CH であり、

X は結合、O、又は NH であり、

Y は

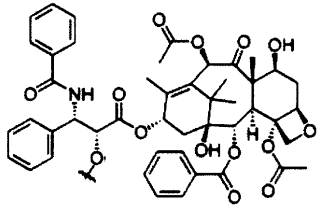
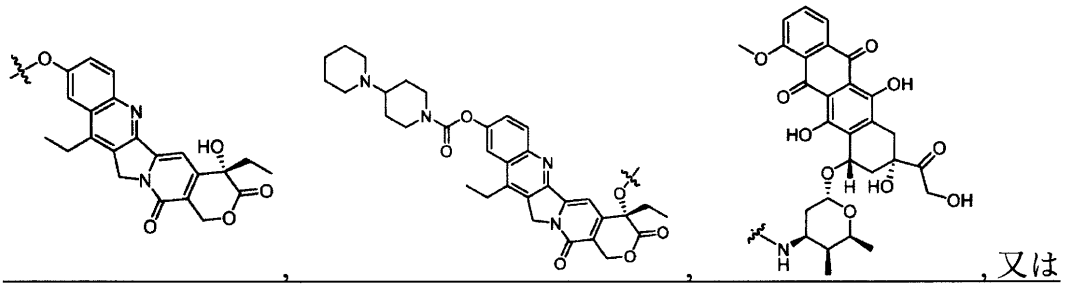
【化4】



であり、

Z は、

【化 5】

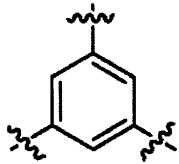


である)の化合物。

【請求項 2】

Y が、

【化 6】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 の各々が N であり、 W_5 、 W_6 、 W_7 及び W_8 の各々が C H
 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

B_1 がブチレン又はヘキシレンである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

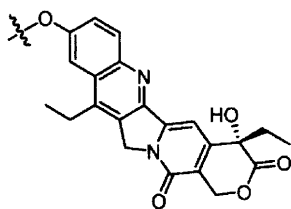
【請求項 5】

X が O である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

Z が、

【化 7】



である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/537	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/00	
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

(72)発明者 チェン チュン - トン

台湾 3 5 0 チューナン ミャオリ カウンティアー ケヤン ロード 3 5

(72)発明者 シア カク - シャン

台湾 1 0 0 タイペイ ティンチョウ ロード セクション 1 レーン 1 4 0 ナンバー
5 6 3 エフ

(72)発明者 ウー チェン - ホァン

台湾 2 3 5 チョンホー シティアー イ - アン ロード レーン 1 1 8 ナンバー 3 6 8
エフ - 1

(72)発明者 ツォウ ルン - ケルピン

台湾 3 5 0 チューナン ミャオリ カウンティアー ケヤン ロード 3 5

(72)発明者 チャオ ユ - シェン

アメリカ合衆国 1 0 0 1 1 ニューヨーク ニューヨーク ナンバー 1 2 ケー 2 4 ストリート
4 1 0 ウエスト

F ターム(参考) 4C048 TT08 UU01 XX01 XX04

4C050 AA01 AA07 BB04 CC07 DD02 EE02 FF02 GG03 HH01 HH04

4C057 BB02 CC03 DD03 JJ46

4C063 AA05 BB07 CC72 DD12 DD42 EE01

4C072 AA03 AA07 BB03 BB06 CC02 CC12 DD09 EE03 FF15 GG07

HH07 UU01

4C076 DD52 DD60 EE59

4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA14 BA23 BA32 CA59 NA14 ZA012

ZA362 ZB112 ZB212 ZB262 ZB332 ZB352

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 CB22 EA10 GA02 GA08 GA13 GA16

HA28 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01 ZA36 ZB11 ZB21

ZB26 ZB33 ZB35

【外国語明細書】

2020002165000001.pdf

2020002165000002.pdf

2020002165000003.pdf