(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 3 231 793 A1

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 153(4) EPC

(43) Date of publication:
18.10.2017 Bulletin 2017/42

(21) Application number: **15866802.0**

(22) Date of filing: **11.12.2015**

(51) Int Cl.:
C07D 239/22 *(2006.01)* ***A61K 31/505*** *(2006.01)*
A61K 31/506 *(2006.01)* ***A61K 31/695*** *(2006.01)*
A61P 1/04 *(2006.01)* ***A61P 3/00*** *(2006.01)*
A61P 3/10 *(2006.01)* ***A61P 17/00*** *(2006.01)*
A61P 17/06 *(2006.01)* ***A61P 25/00*** *(2006.01)*
A61P 27/02 *(2006.01)* ***A61P 29/00*** *(2006.01)*
A61P 37/02 *(2006.01)* ***A61P 37/08*** *(2006.01)*
A61P 43/00 *(2006.01)* ***C07D 403/04*** *(2006.01)*
C07D 405/04 *(2006.01)* ***C07F 7/12*** *(2006.01)*

(86) International application number:
PCT/JP2015/084791

(87) International publication number:
WO 2016/093342 (16.06.2016 Gazette 2016/24)

(84) Designated Contracting States:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Designated Extension States:
BA ME
Designated Validation States:
MA MD

(30) Priority: **12.12.2014 JP 2014251771**

(71) Applicant: **JAPAN TOBACCO INC.**
Minato-ku
Tokyo 105-8422 (JP)

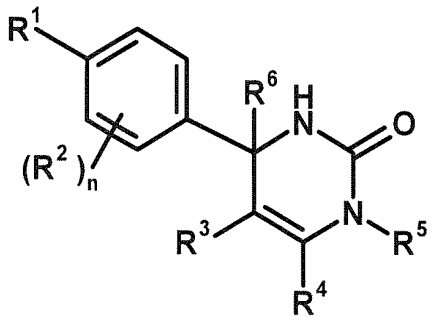
(72) Inventors:
- **YOKOTA, Masahiro**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **IKENOGAMI, Taku**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **WATANABE, Eiichi**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **SEKI, Noriyoshi**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **SAKAI, Takayuki**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **FUJIOKA, Shingo**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **SHIOZAKI, Makoto**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **SUWA, Katsunori**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **OGOSHI, Yosuke**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)
- **NOGUCHI, Masato**
  Yokohama-shi
  Kanagawa 236-0004 (JP)
- **MAEDA, Katsuya**
  Takatsuki-shi
  Osaka 569-1125 (JP)

(74) Representative: **Vossius & Partner**
Patentanwälte Rechtsanwälte mbB
Siebertstrasse 3
81675 München (DE)

(54) **DIHYDROPYRIMIDINE-2-ONE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF**

(57) A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

EP 3 231 793 A1



[I]

wherein each symbol is defined as in the specification.

Description

TECHNICAL FIELD

[0001] The present invention relates to dihydropyrimidin-2-one compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof which have inhibitory actions against Retinoid-related Orphan Receptor gamma (RORγ), pharmaceutical compositions comprising the same, and medical uses thereof.

BACKGROUND ART

[0002] RORγ is a nuclear receptor which is important for the differentiation and activation of Th17 cells. RORγt is also known as a splice variant of RORγ (Nonpatent literature 1). RORγ and RORγt differ only in their N-terminal domains, and share the same ligand-binding domain and DNA-binding domain. It is reported that RORγ is expressed in other tissues besides Th17 cells (Nonpatent literature 1).

[0003] By inhibiting RORγ, the differentiation and activation of Th17 cells can be inhibited. IL-17 produced in Th17 cells is involved in the induction of a variety of chemokines, cytokines, metalloproteases and other inflammatory mediators, and the migration of neutrophil, hence, the inhibition of IL-17 may lead to the inhibition of such induction and migration (Nonpatent literatures 2 and 3).

[0004] RORγ in adipose tissues is related to the regulation of adipogenesis, and by inhibiting RORγ, insulin resistance can be improved (Nonpatent literature 4).

[0005] It is known that Th17 cells are involved in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease; allergic diseases; dry eye; and fibrosis such as pulmonary fibrosis and primary biliary cirrhosis. It is known that adipose tissues are involved in metabolic diseases.

[0006] As for rheumatoid arthritis, for example, it is reported that the administration of anti-IL-17 antibody can improve swelling and joint destruction associated with collagen-induced arthritis (Nonpatent literature 5). Moreover, it is reported that swelling and joint destruction associated with collagen-induced arthritis can be improved in experiments using IL-17-deficient mice (Nonpatent literature 6).

[0007] As for psoriasis, it is reported that in a clinical trial, the administration of anti-IL-17 antibody is effective in treating psoriasis (Nonpatent literature 7). Anti IL-17 antibodies have been placed on the market for use in psoriasis (Nonpatent literature 8).

[0008] As for inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis, in a colitis model induced by the adaptive transfer of T-cells, the adaptive transfer of T-cells derived from RORγ-KO mice does not increase IL-17 in the mucosa, thereby the onset of colitis can be suppressed (Nonpatent literature 9).

[0009] As for multiple sclerosis, the disease state of mouse experimental autoimmune encephalomyelitis model which is an animal model of multiple sclerosis can be suppressed in RORγt-KO mice (Nonpatent literature 10).

[0010] As for systemic lupus erythematosus, it is reported that the onset of GBM nephritis model which is an animal model of glomerulonephritis can be inhibited in RORγt-KO mice (Nonpatent literature 11). Nephritis associated with SLE may also be suppressed (Nonpatent literature 12).

[0011] As for ankylosing spondylitis, it is reported that the administration of anti-IL-17 antibody is effective in treating ankylosing spondylitis (Nonpatent literature 13).

[0012] As for uveitis, it is reported that the administration of anti-IL-17 antibody is effective in treating uveitis associated with Behcet's disease, sarcoidosis and Harada disease (Nonpatent literature 7).

[0013] As for polymyalgia rheumatica, an efficacy of anti-IL-17 antibody in treatment of polymyalgia rheumatica is currently tested in a clinical trial.

[0014] As for type I diabetes, the disease state of NOD mice which is a type I diabetes model can be suppressed by the administration of anti-IL-17 antibody (Nonpatent literature 14).

[0015] As for graft versus host disease, it is reported in a mouse transplant model that a survival rate and a rejection in a host would be improved by transfecting RORγKO mouse-derived cells (Nonpatent literature 19).

[0016] As for allergic disease such as asthma, in OVA-sensitized model, the attenuated eosinophilic pulmonary inflammation, the reduced numbers of CD4+ lymphocytes, and the decrease of Th2 cytokines/chemokines level are exhibited in RORγ-KO mice, that is, the allergenic reaction can be inhibited in RORγ-KO mice (Nonpatent literature 15).

[0017] As for dry eye, it is reported that the Th17 cells increases in an animal model of dry eye, and an efficacy of anti-IL-17 antibody in dry eye patient is currently tested in a clinical trial (Nonpatent literature 16).

[0018] As for fibrosis, in a bleomycin-induced pulmonary fibrosis model which is an animal model of pulmonary fibrosis, the administration of anti-IL-17 antibody can inhibit inflammation and fibrosis in lung and can increase survival of the animal (Nonpatent literature 17).

[0019] As for primary biliary cirrhosis, it is reported that Th17 cells in the lesion area of a patient with a primary biliary cirrhosis increase, and an efficacy of an antibody to IL-23 which activates Th17 cells is currently tested in a clinical trial (Nonpatent literature 18).

[0020] As for metabolic disease, the insulin resistance which is induced by feeding a high-fat diet can be suppressed in RORγ KO mice (Nonpatent literature 4).

[0021] On the basis of these findings, RORγ antagonists are thought to be useful for preventing or treating autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease; allergic diseases such as asthma; dry eye; fibrosis such as pulmonary fibrosis and primary biliary cirrhosis; and metabolic diseases such as diabetes.

List of nonpatent literatures

[0022]

[Nonpatent literature 1] Anton. 2009 NRS 7, 1-32
[Nonpatent literature 2] Koenders et al. 2006 Ann Rheum Dis 65 (Suppl III), iii29-iii33
[Nonpatent literature 3] Carsten et al. 2007 J Allergy Clin Immunol 120, 247-54
[Nonpatent literature 4] Bettina et al. 2011 EMBO Mol Med 3, 1-15
[Nonpatent literature 5] Hilde et al. 2009 Arthritis Research & Therapy 11: R122
[Nonpatent literature 6] Susumu et al. 2003 J. Immnol 171, 6173-6177
[Nonpatent literature 7] Wolfgang et al. 2010 Sci Transl Med 2, 52ra72
[Nonpatent literature 8] Sanford et al. Drugs (2015) 75: 329-338
[Nonpatent literature 9] Moritz et al. 2009 Gastroenterology 136, 257-67
[Nonpatent literature 10] Ivaylo et al. 2006 Cell 126, 1121-1133
[Nonpatent literature 11] Oliver et al. 2011 J Am Soc Nephrol 22: 472-483
[Nonpatent literature 12] Jose et al. 2010 Curr Opin Rheumatol 22, 499-503
[Nonpatent literature 13] Dominique et al. Lancet 2013, 382(9906): 1705
[Nonpatent literature 14] Juliet et al. 2009 Diabetes 58: 1302-1311
[Nonpatent literature 15] Stephen et al. 2007 J. Immnol 178, 3208-18
[Nonpatent literature 16] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01250171
[Nonpatent literature 17] Su et al. 2011 J. Immnol 187
[Nonpatent literature 18] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01389973
[Nonpatent literature 19] Fulton LM et al. 2012 J.Immunol 15; 189(4): 1765-1772

SUMMARY OF INVENTION

[0023] An object of the present invention is to provide dihydropyrimidin-2-one compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof which have inhibitory actions against RORγ, pharmaceutical compositions comprising the same, and medical uses thereof.

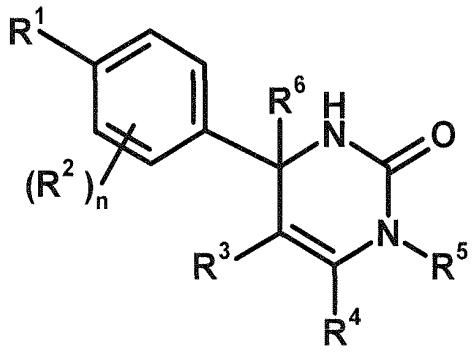
[0024] In particular, the present invention relates to compounds which would inhibit differentiation and activation of T helper 17 (Th17) cells by an inhibitory action for Retinoid-related Orphan Receptor gamma: RORγ and inhibit interleukin-17 (IL-17) production.

[0025] The present invention is also directed to provide an agent for preventing or treating autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus. ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease; allergic disease such as asthma; dry eye; fibrosis such as pulmonary fibrosis and primary biliary cirrhosis; and metabolic disease such as diabetes.

[0026] The present inventors have found dihydropyrimidin-2-one compounds which are RORγ antagonists, thereby have completed the present invention.

[0027] That is, the present invention includes the following embodiments.

[01] A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[I]

wherein

R^1 is

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{3-8} alkyl substituted with one hydroxy,
(3) C_{4-8} alkyl substituted with one halogen,
(4) C_{4-8} alkenyl,
(5) C_{4-8} alkynyl,
(6) C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl,
(7) C_{1-5} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
(8) C_{3-6} alkoxy,
(9) C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl,
(10) C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2},
(11) C_{4-6} cycloalkyl,
(12) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-5} alkyl.
(13) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-4} alkyl,
(14) spiro C_{6-11} cycloalkyl,
(15) C_{1-3} alkoxycarbonyl,
(16) C_{3-6}alkylsulfanyl,
(17) C_{3-6} alkylsulfinyl,
(18) C_{3-6}alkylsulfonyl,
(19) C_{3-6} cycloalkylsulfanyl,
(20) C_{3-6}cycloalkylsulfinyl,
(21) C_{3-6} cycloalkylsulfonyl,
(22) cyclobutylidenemethyl,
(23) cyclopentylidenemethyl,
(24) cyclohexylidenemethyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl,
(25) tetrahydropyran-4-ylidenemethyl,
(26) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to the same two halogen, or
(27) C_{5-6} cycloalkenyl substituted with one to the same two halogen;

Group X^{a1} is

(a) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three C_{1-5} alkyl,
(b) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two halogen,
(c) phenyl,
(d) C_{2-4}alkoxy,
(e) trimethylsilyl,
(f) carboxy, and
(g) tetrahydropyran-4-yl;

Group X^{a2} is

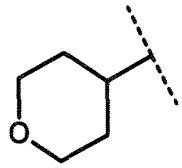
(a) C_{3-6} cycloalkyl,
(b) phenyl, and
(c) C_{1-4} alkoxy;

R^2 is

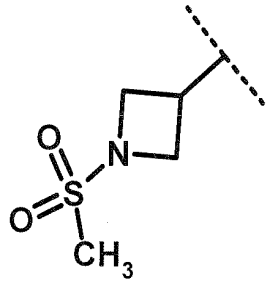
(1) halogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) C_{1-3} alkoxy optionally substituted with phenyl, or
(4) trifluoromethyl;

n is an integer of 0, 1 or 2, provided that when n is 2, each R^2 may be different with each other; or
R^1 and R^2 may combine together with the benzene ring to which they attach to form indanyl where the indanyl may be substituted with the same or different one to two C_{1-6} alkyl;
R^3 is

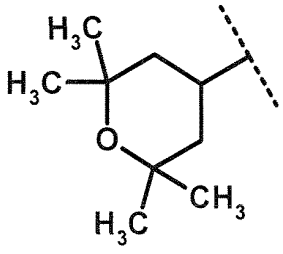
(1) $-Y^b-COO-R^{30}$,
(2) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(3) C_{1-6}alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy,
(4) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkylsulfonyl,
(5) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(6)



(7)



(8) phenyl,
(9)

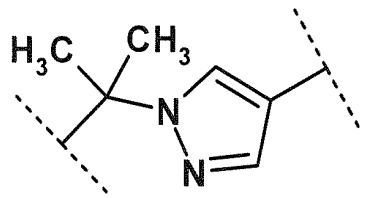


or

(10) C_{2-3} alkenyl;

Y^b is

(a) C_{1-6}alkylene,
(b) C_{3-6} cycloalkylene,
(c) phenylene,
(d) pyridinediyl or
(e)



;

R^{30} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

Group X^b is

(a) halogen,
(b) C_{1-6}alkyl,
(c) C_{1-3} alkyl substituted with one hydroxy,
(d) C_{1-3} alkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy, and
(e) C_{1-3} alkoxy;

R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

R^5 is

(1) $-Y^c-COO-R^{50}$,
(2) hydrogen,
(3) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(4) C_{1-4} alkyl substituted with one amide,
(5) C_{1-3} alkyl substituted with one C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different two halogen,
(6) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(7) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(8) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl,
(9) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two halogen,
(10) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl,
(11) tetrahydropyran-4-yl or
(12) pyridin-4-yl;

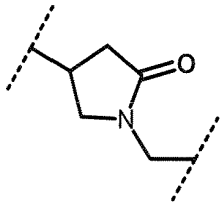
Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy,
(b) CH_2-CH_2-O-CH_2 or
(c) $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;

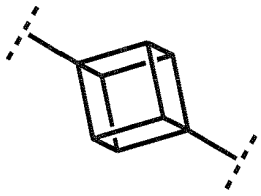
m is an integer of 0, 1 or 2:
w is an integer of 0, 1 or 2;

Y^{c1} is

(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) phenylene substituted with one halogen,
(d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl,
(e) phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(f) phenylene substituted with one trifluoromethyl,
(g) cross-linked C_{5-8} cycloalkylene,
(h)



(i)



(j) spiro[3.3]heptanediyl,
(k) pyrrolidinediyl,
(l) pyrrolidinediyl substituted with one carboxy,
(m) pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylcarbonyl,
(n) pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylsulfonyl,
(o) pyridinediyl,
(p) isoxazolediyl or
(q) pyrazolediyl substituted with one C_{1-3} alkyl;

R^{50} is

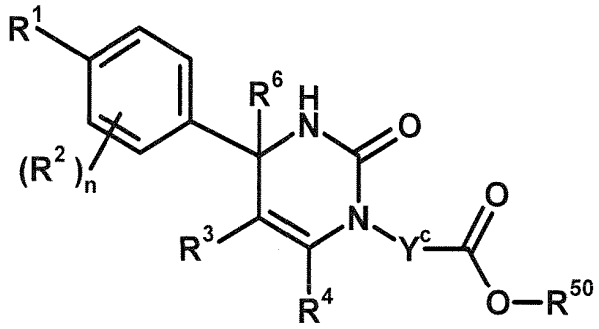
(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

R^6 is

(1) hydrogen or (2) methyl:
provided that

when R^5 is $-Y^c-COO-R^{50}$, Y^c is $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$, m and w are 0, and Y^{c1} is (b) phenylene. (c) phenylene substituted with one halogen, (d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl, (e) phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy or (f) phenylene substituted with one trifluoromethyl, then R^6 is methyl; and
either R^3 or R^5 or both of them have "-COO-".

[02] The compound of [01], wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [II], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

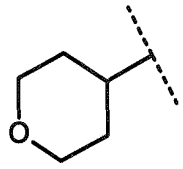


[II]

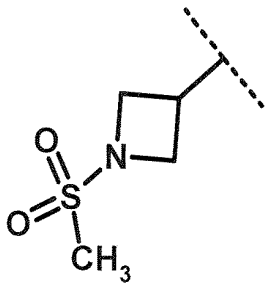
wherein

R^3 is

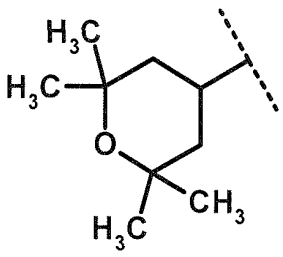
(1) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(2) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy,
(3) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkylsulfonyl,
(4) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(5)



(6)



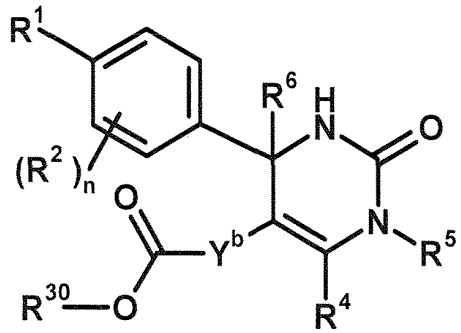
(7) phenyl,
(8)



or

(9) C_{2-3} alkenyl; and the other symbols have the same meanings as defined in [01].

[03] The compound of [01], wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [III], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



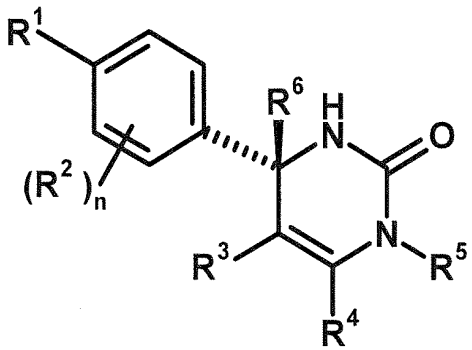
[III]

wherein

R^5 is

(1) hydrogen,
(2) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(3) C_{1-4} alkyl substituted with one amide,
(4) C_{1-3} alkyl substituted with one C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different two halogen,
(5) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(6) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(7) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl,
(8) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two halogen.
(9) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl,
(10) tetrahydropyran-4-yl or
(11) pyridin-4-yl; and the other symbols have the same meanings as defined in [01].

[04] The compound of [01], wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [IV], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[IV]

wherein each symbol has the same meaning as defined in [01].

[05] The compound of any one of [01] to [04], wherein R^6 is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[06] The compound of any one of [01] to [05], wherein R^4 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[07] The compound of any one of [01] to [06], wherein n is an integer of 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable

salt thereof.

[08] The compound of any one of [01] to [07], wherein R^2 is halogen or trifluoromethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[09] The compound of any one of [01], [02], [04] to [07] or [08], wherein Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene or
(b) $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;

m is an integer of 0 or 1;
w is an integer of 0 or 1;
Y^{c1} is

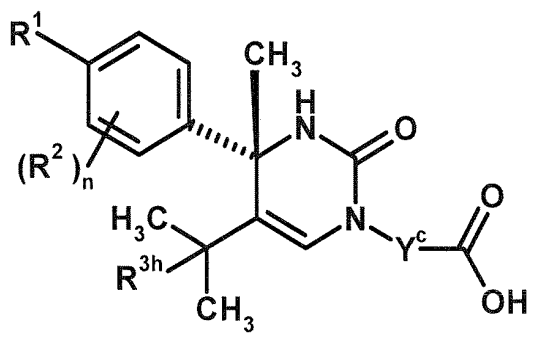
(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) phenylene substituted with one halogen,
(d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl,
(e) phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(f) phenylene substituted with one trifluoromethyl,
(g) cross-linked C_{5-8} cycloalkylene,
(h) pyridinediyl or
(i) pyrazolediyl substituted with one C_{1-3} alkyl; and

R^3 is

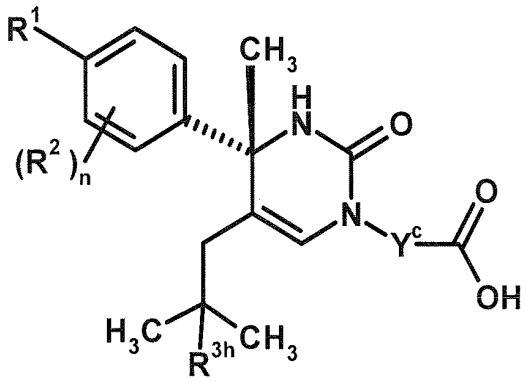
(1) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(2) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy or
(3) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[10] The compound of [02], wherein R^{50} is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

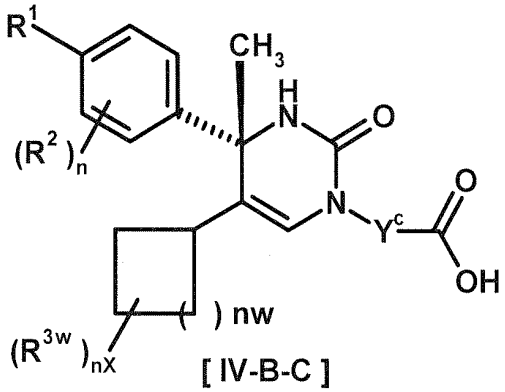
[11] The compound of [01], wherein the compound of Formula [I] is any one of the compounds of Formulae [IV-B-A] to [IV-B-N], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



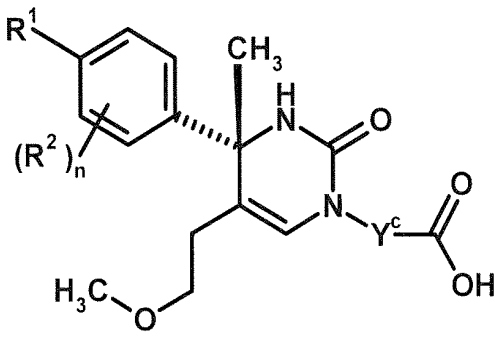
[IV-B-A]



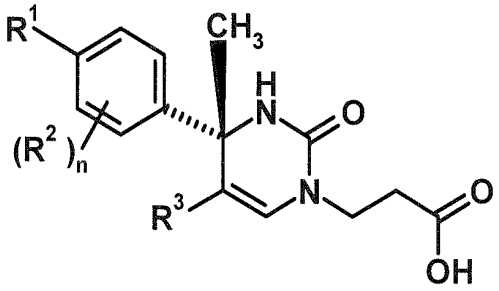
[IV-B-B]



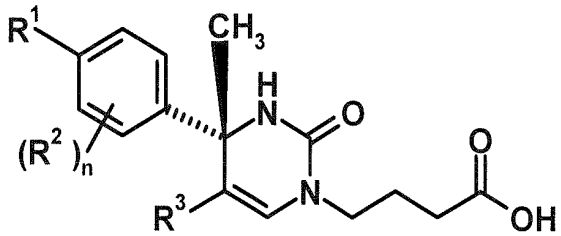
[IV-B-C]



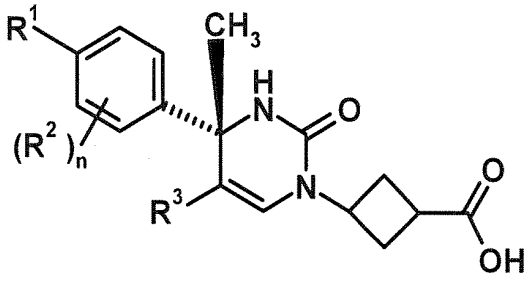
[IV-B-D]



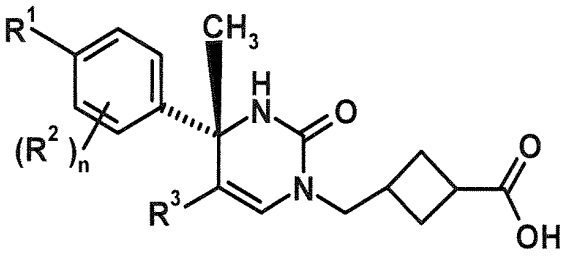
[IV-B-E]



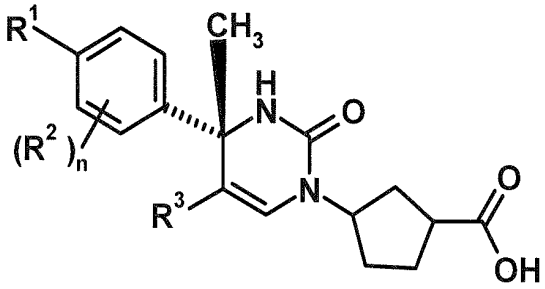
[IV-B-F]



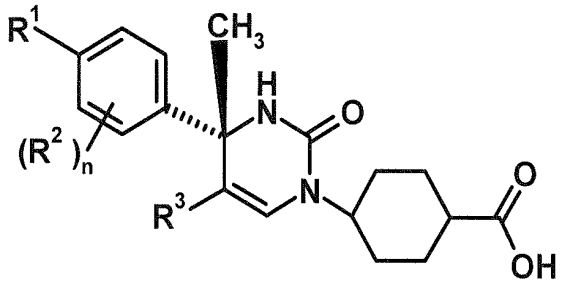
[IV-B-G]



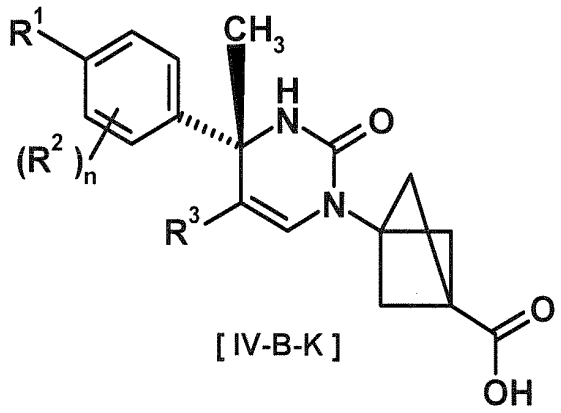
[IV-B-H]



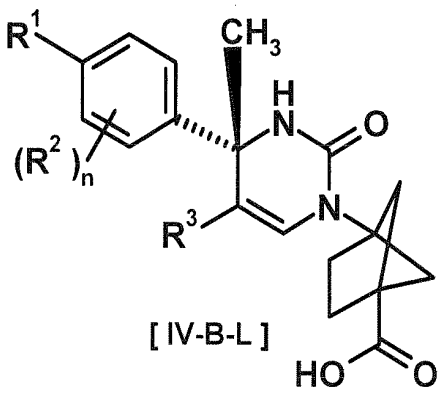
[IV-B-I]



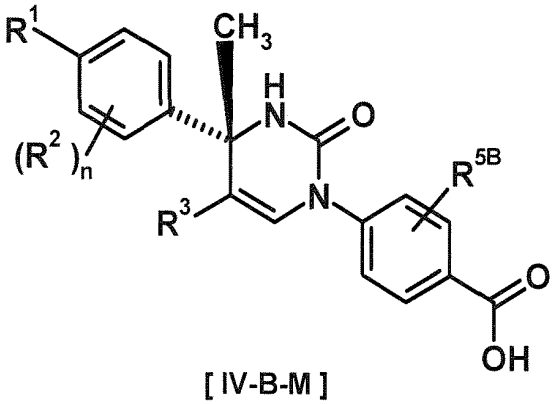
[IV-B-J]



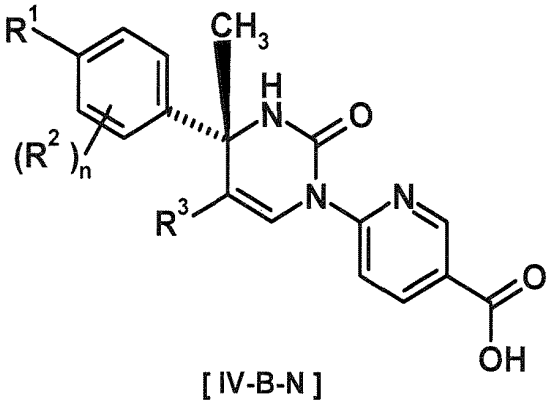
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]

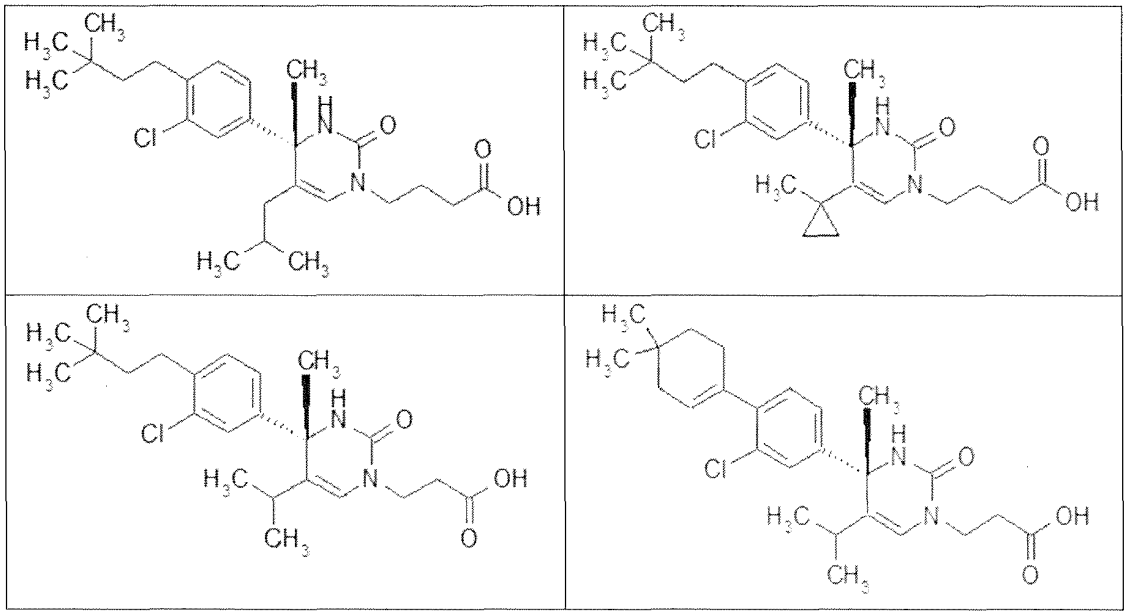


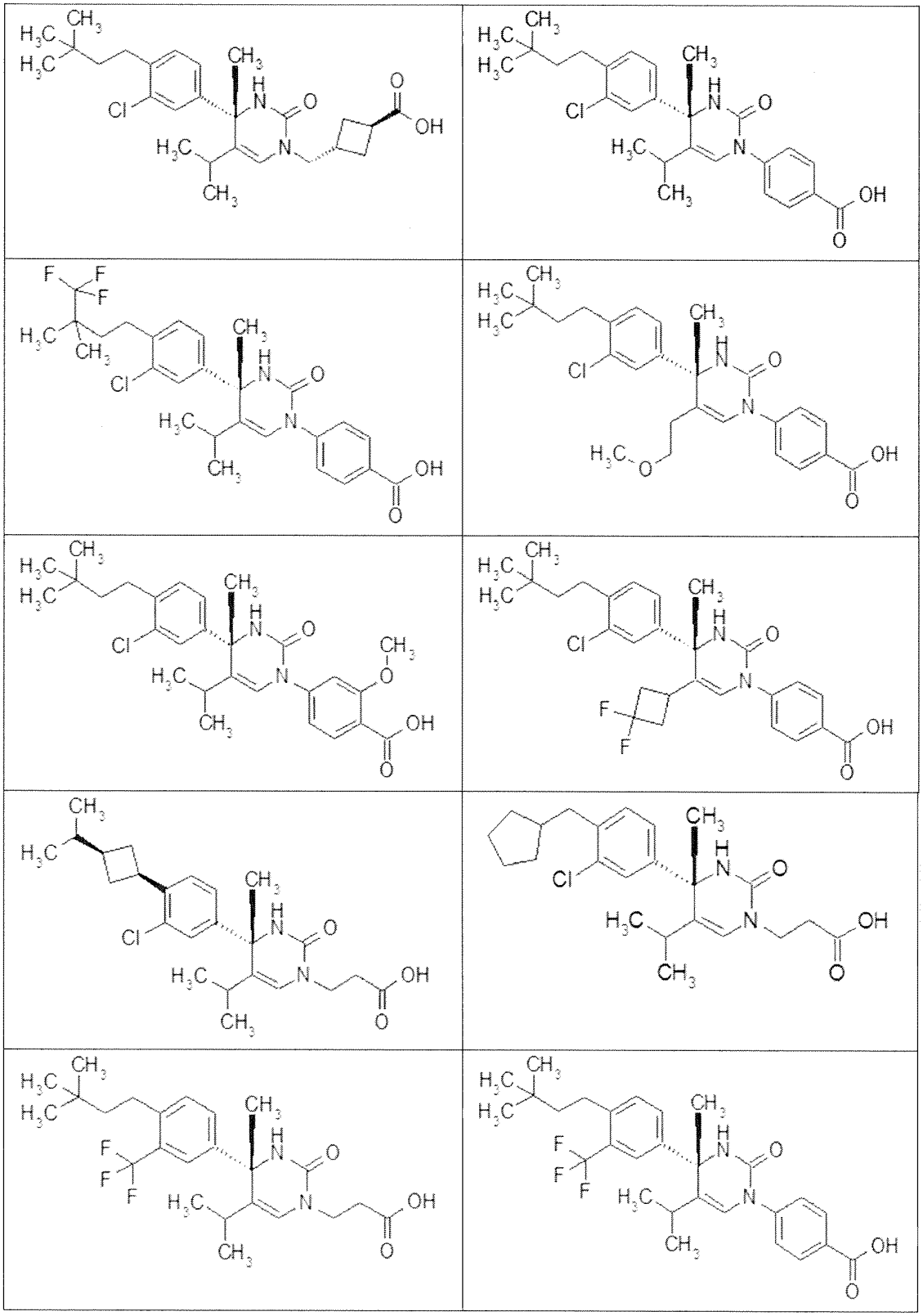
[IV-B-N]

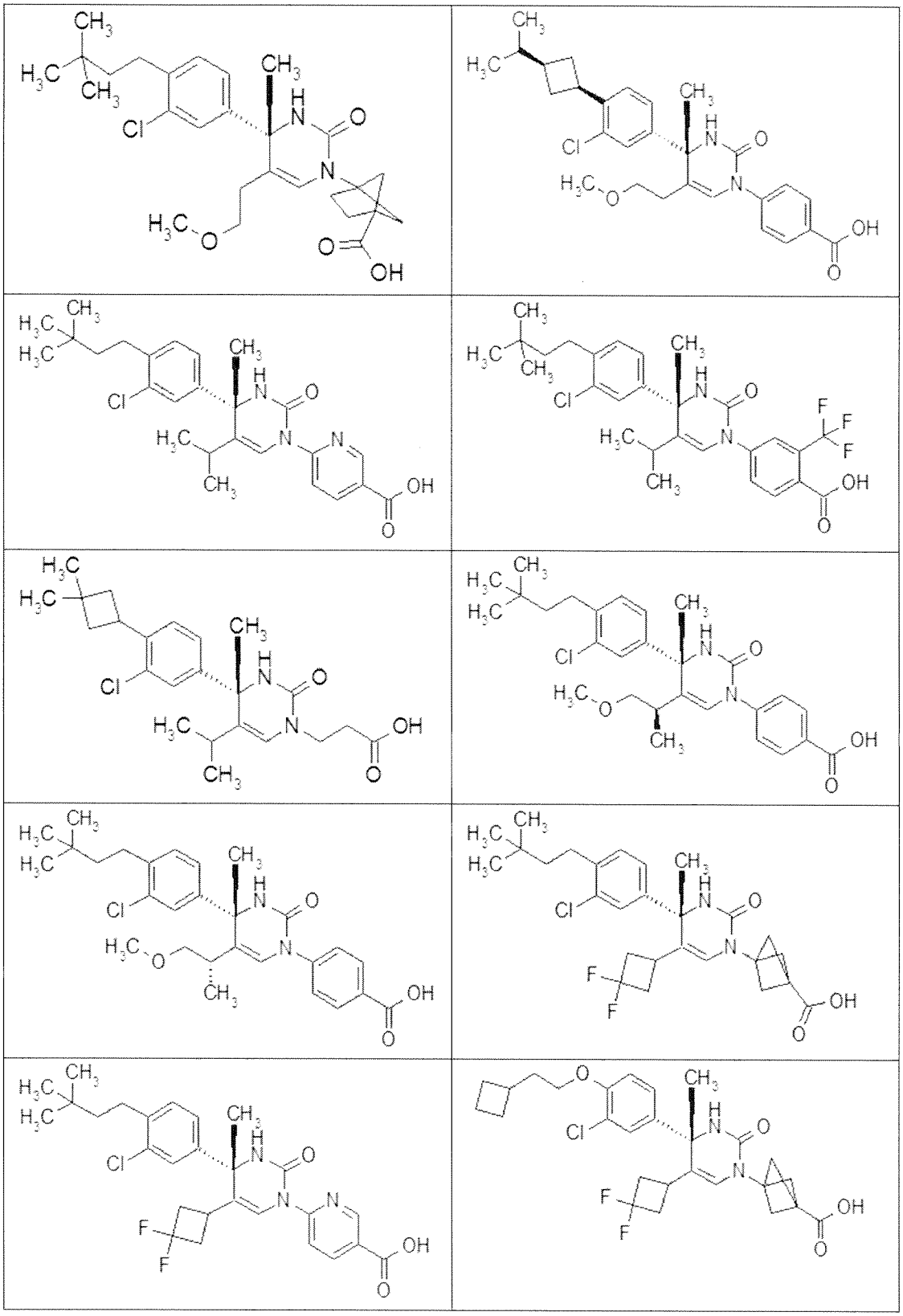
wherein

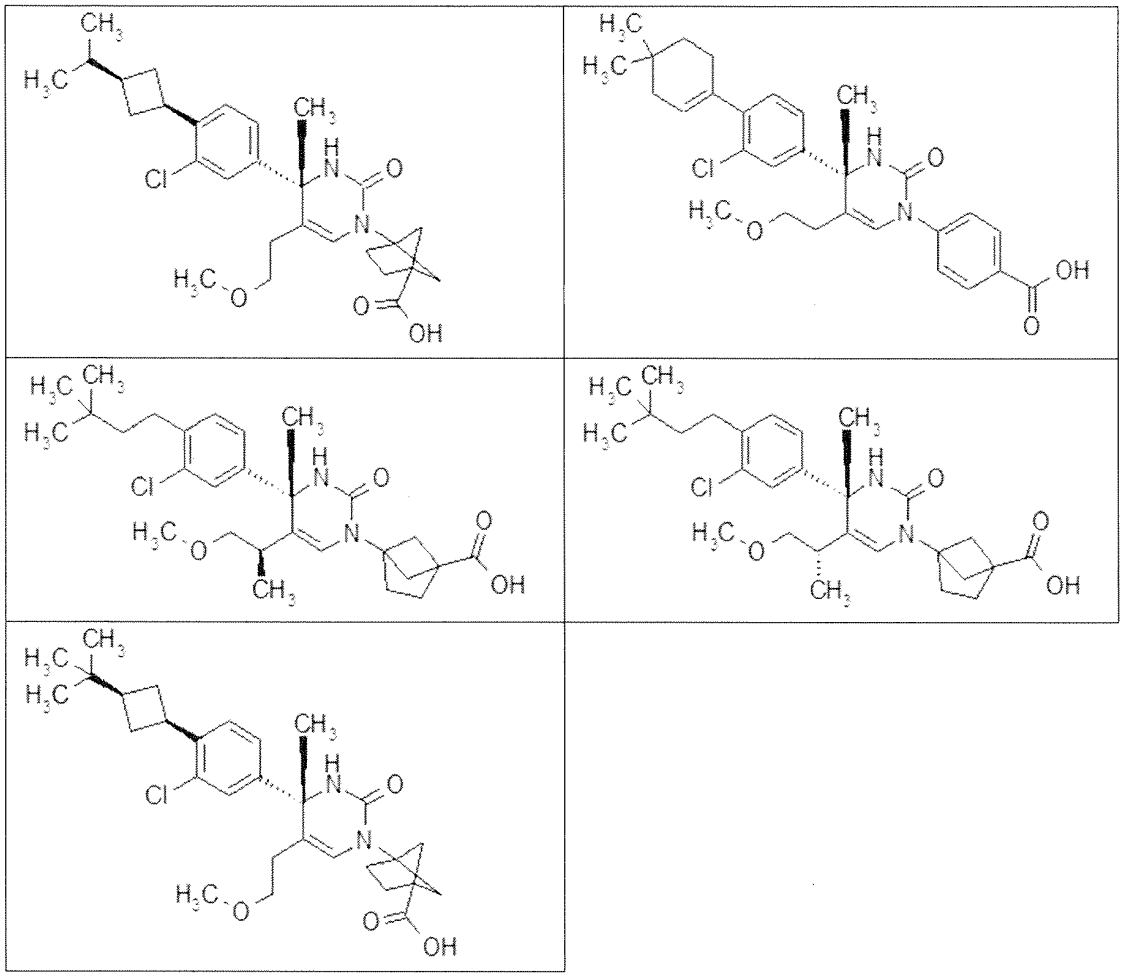
R^{3h} is hydrogen or methyl;
R^{3w} is methyl or fluoro;
n^x is an integer of 0 or 2;
n^w is an integer of 0, 1, 2 or 3;
R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy or
C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b;
R^{5B} is hydrogen, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy or trifluoromethyl; and
the other symbols have the same meanings as defined in [01].

[12] The compound of [01], selected from the group consisting of the following formulae, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.









[13] A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

[14] An RORγ antagonist comprising the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

[15] An agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease, comprising the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[16] The agent of [15], wherein the disease is autoimmune disease.

[17] The agent of [16], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.

[18] The agent of [15], wherein the disease is metabolic disease.

[19] The agent of [18], wherein the metabolic disease is diabetes.

[20] A method of inhibiting RORγ, comprising administering to a mammal a therapeutically effective amount of the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[21] A method of treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease, comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[22] The method of [21], wherein the disease is autoimmune disease.

[23] The method of [22], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.

[24] The method of [21], wherein the disease is metabolic disease.

[25] The method of [24], wherein the metabolic disease is diabetes.
[26] Use of the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of an RORγ antagonist.
[27] Use of the compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of an agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease.
[28] The use of [27], wherein the disease is autoimmune disease.
[29] The use of [28], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.
[30] The use of [27], wherein the disease is metabolic disease.
[31] The use of [30], wherein the metabolic disease is diabetes.
[32] A compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an RORγ antagonist.
[33] A compound of any one of [01] to [12] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease.
[34] The compound of [33], wherein the disease is autoimmune disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
[35] The compound of [34], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
[36] The compound of [33], wherein the disease is metabolic disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
[37] The compound of [36], wherein the metabolic disease is diabetes, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0028] Dihydropyrimidin-2-one compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention is useful as an agent for prevention or treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease, allergic diseases such as asthma, dry eye, fibrosis such as pulmonary fibrosis and primary biliary cirrhosis, and metabolic diseases such as diabetes.

DESCRIPTION OF EMBODIMENTS

[0029] Definitions of terms used herein are as follows.

[0030] "Halogen" includes fluoro, chloro, bromo or iodo. A preferable "halogen" is fluoro or chloro.

[0031] "Alkyl" means a straight or branched chain saturated hydrocarbon gorup, and includes, for example, "C_{1-3} alkyl", "C_{1-4} alkyl", "C_{1-5} alkyl", "C_{1-6} alkyl", "C_{4-6} alkyl", "C_{4-8} alkyl", and "C_{5-8} alkyl", each of which means alkyl with 1 to 3 of carbon atom(s), 1 to 4 of carbon atom(s), 1 to 5 of carbon atom(s), 1 to 6 of carbon atom(s), 4 to 6 of carbon atoms, 4 to 8 of carbon atoms, and 5 to 8 of carbon atoms, respectively.

[0032] An illustrative example of "C_{1-3} alkyl" includes, for example, methyl, ethyl, propyl, and isopropyl. A preferable "C_{1-3} alkyl" is methyl.

[0033] An illustrative example of "C_{1-4} alkyl" includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, and 1-methylpropyl. A preferable "C_{1-4} alkyl" is methyl or ethyl.

[0034] An illustrative example of "C_{1-5} alkyl" includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-methylpropyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1,2-dimethylpropyl, and 1-ethylpropyl. A preferable "C_{1-5} alkyl" is methyl.

[0035] An illustrative example of "C_{1-6} alkyl" includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-methylpropyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, and 2-ethylbutyl. A preferable "C_{1-6} alkyl" is methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, 1-methylpropyl or 1,1-dimethylbutyl.

[0036] An illustrative example of "C_{4-6} alkyl" includes, for example, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-methylpropyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, and 2-ethylbutyl. A preferable one is isobutyl or isopentyl.

[0037] An illustrative example of "C_{4-8} alkyl" includes, for example, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-methylpropyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, 1-methyl-3,3-dimethylbutyl, octyl, and 2-propylpentyl. A preferable one is butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, 1-

methyl-3,3-dimethylbutyl or 2-propylpentyl.

[0038] An illustrative example of "C_{5-8} alkyl" includes, for example, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, 1-methyl-3,3-dimethylbutyl, octyl, and 2-propylpentyl. A preferable one is pentyl, isopentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, 1-methyl-3,3-dimethylbutyl or 2-propylpentyl.

[0039] "C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy" means "C_{1-6} alkyl substituted with one hydroxy" or "unsubstituted C_{1-6} alkyl".

[0040] "C_{1-3} alkyl substituted with one hydroxy" means "alkyl", with 1 to 3 of carbon atom(s), substituted at any position with one hydroxy. In particular, it includes, for example, hydroxymethyl.

[0041] "C_{5-8} alkyl substituted with one hydroxy" means "alkyl", with 5 to 8 of carbon atoms, substituted with at any position with one hydroxy. In particular, it includes, for example, 3,3-dimethyl-3-hydroxypropyl, 3,3-dimethyl-2-hydroxybutyl, and 3,3-dimethyl-4-hydroxybutyl.

[0042] "C_{5-8} alkyl substituted with one halogen" means "alkyl", with 5 to 8 of carbon atoms, substituted with at any position with one halogen. In particular, it includes, for example, 3-fluoro-3-methylbutyl.

[0043] "C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl" means "alkyl", with 3 to 7 of carbon atoms, substituted at any position with one trifluoromethyl. In particular, it includes, for example, 4,4,4-trifluorobutyl and 4,4,4-trifluoro-3,3-dimethylbutyl.

[0044] "Alkenyl" means a straight or branched chain unsaturated hydrocarbon group with one or more double bond(s) between carbon atoms, and includes, for example, "C_{2-3} alkenyl" and "C_{4-8} alkenyl" which "C_{2-3} alkenyl" means alkenyl with 2 to 3 of carbon atoms and "C_{4-8} alkenyl" means alkenyl with 4 to 8 of carbon atoms. A preferable "C_{4-8} alkenyl" is "C_{4-6} alkenyl" with one double bond between carbon atoms.

[0045] An illustrative example of "C_{2-3} alkenyl" includes, for example, ethenyl and isopropenyl. A preferable one is isopropenyl.

[0046] An illustrative example of "C_{4-8} alkenyl" includes, for example, 2-methyl-prop-1-enyl, 3,3-dimethyl-but-1-enyl, and 3-methyl-but-2-enyl. A preferable one is 2-methyl-prop-1-enyl or 3,3-dimethyl-but-1-enyl.

[0047] "Alkynyl" means a straight or branched chain unsaturated hydrocarbon group with one or more triple bond(s) between carbon atoms, and includes, for example, "C_{4-8} alkynyl" which means alkynyl with 4 to 8 carbon atoms. A preferable "C_{4-8} alkynyl" is "C_{4-6} alkynyl" with one triple bond between carbon atoms.

[0048] An illustrative example of "C_{4-8} alkynyl" includes, for example, 3,3-dimethyl-but-1-ynyl, 3-methyl-but-1-ynyl, and 3-ethyl-pent-1-ynyl. A preferable one is 3,3-dimethyl-but-1-ynyl.

[0049] "Alkoxy" means a group where a straight or branched chain saturated hydrocarbon group attaches to oxygen atom, and includes, for example, "C_{1-3} alkoxy", "C_{1-4} alkoxy", "C_{2-4} alkoxy", "C_{3-6} alkoxy", and "C_{2-7} alkoxy", each of which means alkoxy with 1 to 3 of carbon atom(s), 1 to 4 of carbon atom(s), 2 to 4 of carbon atoms, 3 to 6 of carbon atoms, and 2 to 7 of carbon atoms, respectively.

[0050] An illustrative example of "C_{1-3} alkoxy" includes, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, and isopropoxy. A preferable one is methoxy or ethoxy.

[0051] An illustrative example of "C_{1-4} alkoxy" includes, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, and tert-butoxy. A preferable one is methoxy.

[0052] An illustrative example of "C_{2-4} alkoxy" includes, for example, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, and tert-butoxy. A preferable one is isopropoxy or tert-butoxy.

[0053] An illustrative example of "C_{3-6} alkoxy" includes, for example, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, 2-methylbutoxy, 1.1-dimethylpropoxy, neopentyloxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylpropoxy, and hexyloxy. A preferable one is isobutoxy, isopentyloxy, neopentyloxy or 3,3-dimethylbutoxy.

[0054] An illustrative example of "C_{2-7} alkoxy" includes, for example, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, and tert-butoxy. A preferable one is isopropoxy or tert-butoxy.

[0055] "C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl" means "alkoxy", with 2 to 7 carbon atoms, substituted at any position with one "trifluoromethyl". Its illustrative example includes, for example, 3,3,3-trifluoropropoxy, 4,4,4-trifluorobutoxy, 5,5,5-trifluoropentyloxy, 6,6,6-trifluorohexyloxy, 7,7,7-trifluoroheptyloxy, and 8,8,8-trifluorooctyloxy. A preferable one includes, for example, 3,3,3-trifluoropropoxy.

[0056] "C_{1-3} alkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy" means "alkyl", with 1 to 3 of carbon atom(s), substituted at any position with one C_{1-3} alkoxy. In particular, it includes, for example, methoxymethyl.

[0057] "C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy" means "alkyl", with 1 to 6 of carbon atom(s), substituted at any position with one C_{1-4} alkoxy. In particular, it includes, for example, 2-methoxyethyl, 1-methyl-2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 4-methoxy-2,2-dimethylbutyl, and 3-tert-butoxypropyl.

[0058] "Cycloalkyl" means a monocyclic saturated hydrocarbon group, and includes, for example, "C_{3-6} cycloalkyl" and "C_{4-6} cycloalkyl", each of which means cycloalkyl with 3 to 6 of carbon atoms, and 4 to 6 of carbon atoms, respectively.

[0059] An illustrative example of "C_{3-6} cycloalkyl" includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

[0060] An illustrative example of "C_{4-6} cycloalkyl" includes, for example, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

[0061] "C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy" means "cycloalkyl", with 3 to 6 of carbon atoms, substituted at any position with one C_{1-3} alkoxy. In particular, it includes, for example, 3-methoxycyclobutyl.

[0062] "C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl" means "cycloalkyl", with 3 to 6 of carbon atoms, substituted at any position with one C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl. In particular, it includes, for example, 1-methoxymethylcyclopropyl and 3-methoxymethylcyclobutyl.

[0063] "Cycloalkenyl" means a monocyclic unsaturated hydrocarbon group with one or more double bond(s) between carbon atoms, and includes, for example, "C_{5-6} cycloalkenyl", which means cycloalkenyl with 5 to 6 of carbon atoms.

[0064] A preferable "C_{5-6} cycloalkenyl" is "C_{5-6} cycloalkenyl" with one double bond between carbon atoms.

[0065] An illustrative example of "C_{5-6} cycloalkenyl" includes, for example, cyclopentenyl and cyclohexenyl. A preferable one is cyclopent-1-enyl or cyclohex-1-enyl.

[0066] "Spiro cycloalkyl" means a cyclic saturated hydrocarbon group with one spiro atom, and includes, for example, "spiro C_{6-11} cycloalkyl", which means spiro cycloalkyl with one spiro atom and 6 to 11 of carbon atoms.

[0067] An illustrative example of "spiro C_{6-11} cycloalkyl" includes, for example, spiro [3.3]heptyl, spiro [4.4]nonyl, and spiro [5.5]undecyl. A preferable one is spiro [3.3]heptyl.

[0068] "Alkylcarbonyl" means "alkyl"-attached carbonyl, and includes "C_{1-3} alkylcarbonyl".

[0069] An illustrative example of "C_{1-3} alkylcarbonyl" includes carbonyl which attaches to the "C_{1-3} alkyl". A preferable one is methylcarbonyl.

[0070] "Alkylsulfanyl" means "alkyl"-attached sulfanyl, and includes "C_{4-6} alkylsulfanyl".

[0071] An illustrative example of "C_{4-6} alkylsulfanyl" includes sulfanyl which attaches to the "C_{4-6} alkyl". A preferable one is isobutylsulfanyl or isopentylsulfanyl.

[0072] "Alkylsulfinyl" means "alkyl"-attached sulfinyl, and includes "C_{4-6} alkylsulfinyl".

[0073] An illustrative example of "C_{4-6} alkylsulfinyl" includes sulfinyl which attaches to the "C_{4-6} alkyl". A preferable one is isobutylsulfinyl or isopentylsulfinyl.

[0074] "Alkylsulfonyl" means "alkyl"-attached sulfonyl, and includes "C_{1-3} alkylsulfonyl", "C_{1-4} alkylsulfonyl", and "C_{4-6} alkylsulfonyl".

[0075] An illustrative example of "C_{1-3} alkylsulfonyl" includes sulfonyl which attaches to the "C_{1-3} alkyl". A preferable one is methylsulfonyl.

[0076] An illustrative example of "C_{1-4} alkylsulfonyl" includes sulfonyl which attaches to the "C_{1-4} alkyl". A preferable one is methylsulfonyl.

[0077] An illustrative example of "C_{4-6} alkylsulfonyl" includes sulfonyl which attaches to the "C_{4-6} alkyl". A preferable one is isobutylsulfonyl or isopentylsulfonyl.

[0078] "C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkylsulfonyl" means "alkyl", with 1 to 6 of carbon atom(s), substituted at any position with one C_{1-4} alkylsulfonyl. In particular, it includes, for example, 2-methylsulfonylethyl.

[0079] "Alkoxycarbonyl" means carbonyl which attaches to "alkoxy", and includes, for example, "C_{1-3} alkoxycarbonyl".

[0080] An illustrative example of "C_{1-3} alkoxycarbonyl" includes, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and propoxycarbonyl. A preferable one is ethoxycarbonyl.

[0081] "Cycloalkylsulfanyl" means "cycloalkyl"-attached sulfanyl, and includes "C_{3-6} cycloalkylsulfanyl".

[0082] An illustrative example of "C_{3-6} cycloalkylsulfanyl" includes sulfanyl which attaches to the "C_{3-6} cycloalkyl". A preferable one is cyclopentylsulfanyl.

[0083] "Cycloalkylsulfinyl" means "cycloalkyl"-attached sulfinyl, and includes "C_{3-6} cycloalkylsulfinyl".

[0084] An illustrative example of "C_{3-6} cycloalkylsulfinyl" includes, for example, sulfinyl which attaches to the "C_{3-6} cycloalkyl". A preferable one is cyclopentylsulfinyl.

[0085] "Cycloalkylsulfonyl" means "cycloalkyl"-attached sulfonyl, and includes "C_{3-6} cycloalkylsulfonyl".

[0086] An illustrative example of "C_{3-6} cycloalkylsulfanyl" includes sulfonyl which attaches to the "C_{3-6} cycloalkyl". A preferable one is cyclopentylsulfonyl.

[0087] "Alkylene" means a divalent group derived from straight or branched chain saturated hydrocarbon, and includes, for example, "C_{1-3} alkylene" and "C_{1-6} alkylene", each of which means alkylene with 1 to 3 of carbon atom(s) and 1 to 6 of carbon atom(s), respectively.

[0088] An illustrative example of "C_{1-3} alkylene" includes, for example, methylene, ethylene, trimethylene, and $-C(CH_3)_2-$. A preferable one is methylene or ethylene.

[0089] An illustrative example of "C_{1-6} alkylene" includes, for example, methylene, ethylene. trimethylene, butylene, pentylene, hexylene, $-C(CH_3)_2-$. $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$, and $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$. A preferable one is methylene, ethylene, trimethylene, butylene, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$ or $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$.

[0090] "C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy" means "C_{1-6} alkylene substituted with one hydroxy" or "unsubstituted C_{1-6} alkylene".

[0091] "Cycloalkylene" means a divalent group derived from monocyclic saturated hydrocarbon, and includes, for

example, "C_{3-6} cycloalkylene", which means cycloalkylene with 3 to 6 of carbon atoms.

[0092] An illustrative example of "C_{3-6} cycloalkylene" includes, for example, cyclopropylene, cyclobutylene, cyclopentylene, and cyclohexylene. A preferable "C_{3-6} cycloalkylene" is "C_{4-6} cycloalkylene".

[0093] "Cross-linked cycloalkylene" means a divalent group derived from polycyclic saturated hydrocarbon with a cross-linked structure of carbon atoms, and includes, for example, "cross-linked C_{5-8} cycloalkylene", which means cross-linked cycloalkylene with 5 to 8 of carbon atoms.

[0094] An illustrative example of "cross-linked C_{5-8} cycloalkylene" includes, for example, bicyclo[1.1.1]pentylene bicyclo[2.1.1]hexylene, bicyclo[2.2.1]heptylene, and bicyclo[2.2.2]octylene. A preferable "cross-linked C_{5-8} cycloalkylene" is "cross-linked C_{5-6} cycloalkylene", in paricular bicyclo[1.1.1]pentylene or bicyclo[2.1.1]hexylene.

[0095] "Phenylene substituted with one halogen" means phenylene substituted at any position with one halogen. In particular, it includes, for example, 2-fluorophenylene and 4-fluorophenylene.

[0096] "Phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl" means phenylene substituted at any position with one C_{1-3} alkyl. In particular, it includes, for example, 2-methylphenylene and 3-methylphenylene.

[0097] "Phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy" means phenylene substituted at any position with one C_{1-3} alkoxy. In particular, it includes, for example. 2-methoxyphenylene and 3-methoxyphenylene.

[0098] "Phenylene substituted with one trifluoromethyl" means phenylene substituted at any position with one trifluoromethyl. In particular, it includes, for example, 3-trifluorophenylene.

[0099] "Pyrrolidinediyl substituted with one carboxy" means pyrrolidinediyl substituted at any position with one carboxy. In particular, it includes, for example, 3-carboxypyrrolidine-1,4-diyl.

[0100] "Pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylcarbonyl" means pyrrolidinediyl substituted at any position with one C_{1-3} alkylcarbonyl. In particular, it includes, for example, 1-methylcarbonylpyrrolidine-3,4-diyl.

[0101] "Pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylsulfonyl" means pyrrolidinediyl substituted at any position with one C_{1-3} alkylsulfonyl. In particular, it includes, for example, 1-methylsulfonylpyrrolidine-3,4-diyl.

[0102] "Pyrazolediyl substituted with one C_{1-3} alkyl" means pyrazolediyl substituted at any position with one C_{1-3} alkyl. In particular, it includes, for example, 1-methylpyrazole-3,5-diyl.

[0103] Embodiments of each group in the above formulae are illustrated as below.

[0104] A preferable "C_{4-8} alkyl" in R^1 particularly includes butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl. 1-methylpropyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, 1-methyl-3,3-dimethylbutyl, octyl, and 2-propylpentyl. A further preferable one is butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, 1-methyl-3,3-dimethylbutyl or 2-propylpentyl.

[0105] A preferable "C_{4-8} alkenyl" in R^1 is "C_{4-6} alkenyl", and particularly includes 2-methyl-propenyl, 3,3-dimethyl-but-1-enyl, and 3-methyl-but-2-enyl. A further preferable one is 2-methyl-propenyl or 3,3-dimethyl-but-1-enyl.

[0106] A preferable "C_{4-8} alkynyl" in R^1 is "C_{4-6} alkynyl", and particularly includes 3,3-dimethyl-but-1-ynyl, and 3-methyl-but-1-ynyl. A further preferable one is "C_6 alkynyl", in particular 3,3-dimethyl-but-1-ynyl.

[0107] A preferable "C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl" in R^1 is "C_{3-5} alkyl substituted with one trifluoromethyl", and particularly includes 4,4,4-trifluorobutyl, 5,5,5-trifluoropentyl, 6,6,6-trifluorohexyl, and 4,4,4-trifluoro-3,3-dimethylbutyl. A further preferable one is 4,4,4-trifluorobutyl or 4,4,4-trifluoro-3,3-dimethylbutyl.

[0108] A preferable "C_{1-4} alkyl" in "C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1}" in R^1 is "C_{1-2} alkyl", in particular methyl or ethyl.

[0109] A preferable "C_{3-6} alkoxy" in R^1 is "C_{4-6} alkoxy", and particularly includes propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, 2-methylbutoxy, 1,1-dimethylpropoxy, neopentyloxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylpropoxy, and hexyloxy. A further preferable one is isobutoxy, isopentyloxy, neopentyloxy or 3,3-dimethylbutoxy.

[0110] A preferable "C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl" in R^1 is "C_2 alkoxy substituted with one trifluoromethyl", in particular 3,3,3-trifluoropropoxy.

[0111] A preferable "C_{1-3} alkoxy" in "C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2}" in R^1 is "C_{1-2} alkoxy", in particular methoxy or ethoxy.

[0112] A preferable "C_{4-6} cycloalkyl" in R^1 is in particular cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

[0113] A preferable "C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to two C_{1-4} alkyl" in R^1 is "C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one or two C_{1-4} alkyl", more preferably "cyclopropyl or cyclohexyl substituted with the same or different one or two methyl, isopropyl or tert-butyl". In particular, it is 2-isopropylcyclopropyl, 2-tert-butylcyclopropyl or 3.3-dimethylcyclohexyl.

[0114] A preferable "C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with one to two C_{1-4} alkyl" in R^1 is "C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with the same or different two C_{1-4} alkyl", more preferably "1-cyclopentenyl or 1-cyclohexenyl, optionally substituted with the same or different two methyl". In particular, it is 1-cyclopentenyl, 1-cyclohexenyl, 3,3-dimethylcyclohex-1-enyl or 4,4-dimethylcyclohex-1-enyl.

[0115] A preferable "spiro C_{6-11} cycloalkyl" in R^1 is "spiro C_{6-8} cycloalkyl", more preferably "spiro C_7 cycloalkyl". In

particular, it is spiro [3.3]heptyl.

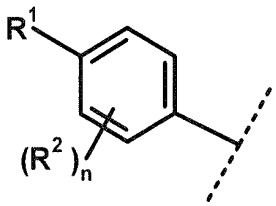
[0116] A preferable "C_{1-3} alkoxycarbonyl" in R^1 is "C_{1-2} alkoxycarbonyl", more preferably ethoxycarbonyl.

[0117] A preferable "halogen" in R^2 is fluoro or chloro.

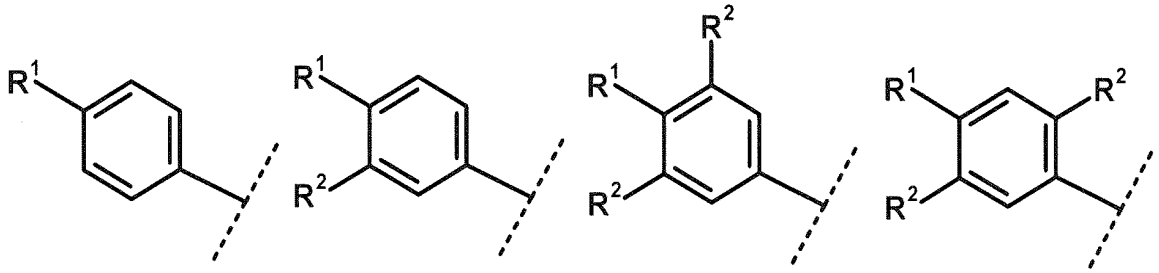
[0118] A preferable "C_{1-6} alkyl" in R^2 is "C_{1-2} alkyl", more preferably methyl.

[0119] A preferable "C_{1-3} alkoxy optionally substituted with phenyl" in R^2 is "C_{1-2} alkoxy optionally substituted with phenyl", more preferably benzyloxy.

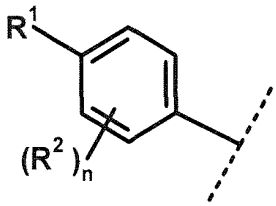
[0120] A preferable "n" is an integer of 0 to 2. In Formula [I], the following partial structure:



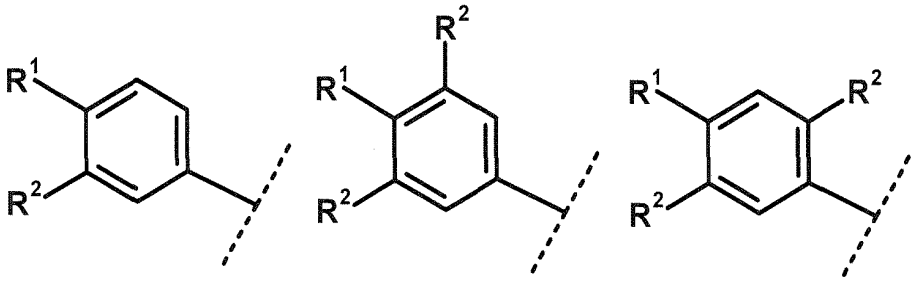
includes the following embodiments.



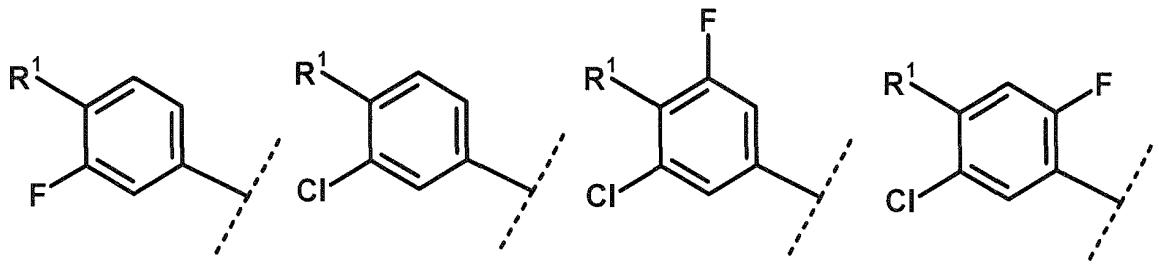
[0121] A further preferable "n" is an integer of 1 or 2. In Formula [I], the following partial structure:



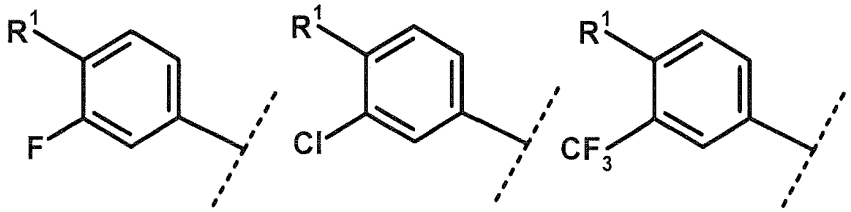
includes the following embodiments.



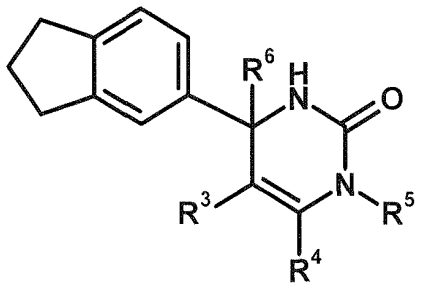
[0122] In the above embodiments, when R^2 is halogen, the following moieties are illustrated.

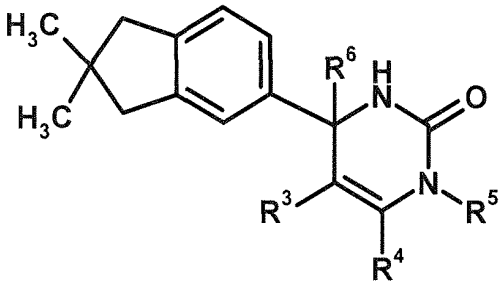


[0123] The above structure also includes the following embodiments.



[0124] An embodiment of "R^1 and R^2 may combine together with the benzene ring to which they attach to form indanyl where the indanyl may be substituted with the same or different one to two C_{1-6} alkyl" includes, when "n" is 1, the following embodiments.



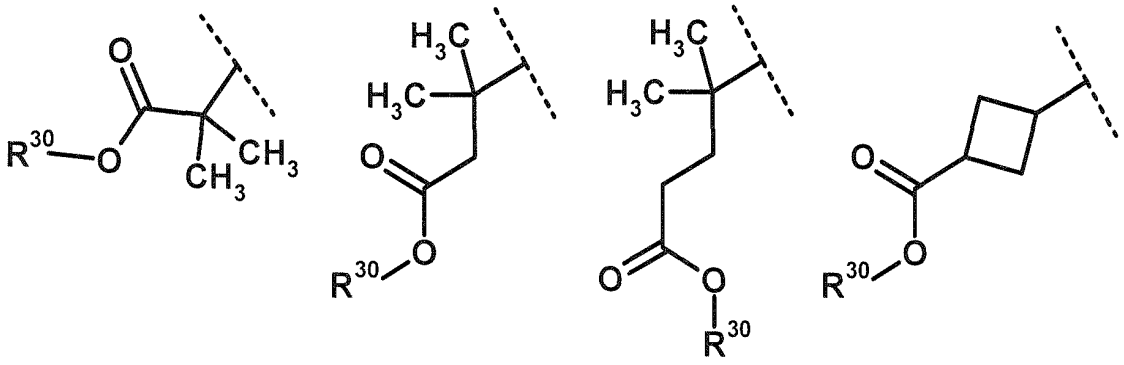


[0125] A preferable "-Y^b-COO-R^{30}" in R^3 is -(C_{3-5} alkylene)-COOH or -C_4 cycloalkylene-COOH, in particular -$C(CH_3)_2$-COOH, -$C(CH_3)_2$-CH_2-COOH, -$C(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-COOH or - cyclobutylene-COOH.

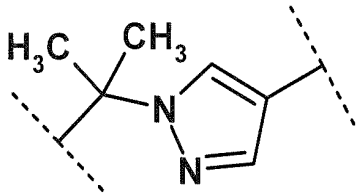
[0126] "C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy" in R^3 is "C_{1-6} alkyl substituted with one hydroxy" or "unsubstituted C_{1-6} alkyl". A preferable "C_{1-6} alkyl substituted with one hydroxy" is "C_6 alkyl substituted with one hydroxy". An illustrative example of "C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy" includes methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, 1-methylpropyl, isopentyl, neopentyl or 4-hydroxy-1,1-dimethylbutyl.

[0127] A preferable "C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b" in R^3 is "C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to two substituent(s) selected from fluoro or methyl", in particular cyclopropyl, cyclobutyl, 1-methylcyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl or cyclohexyl.

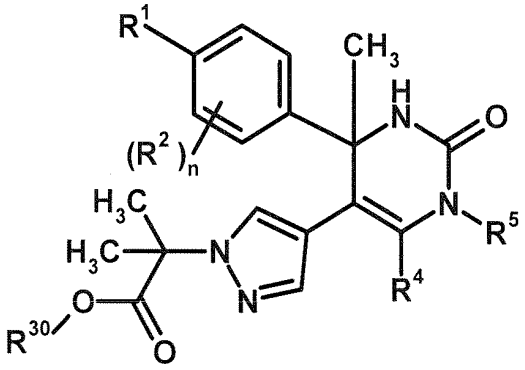
[0128] One preferable embodiment of R^3 is -Y^b-COO-R^{30}, and includes any of the following structures.



[0129] Another preferable embodiment of R^3 is $-Y^b-COO-R^{30}$ wherein Y^b is



and in this case, one preferable embodiment of Formula [I] includes an embodiment having the following structure.



[0130] A preferable R^4 is hydrogen.

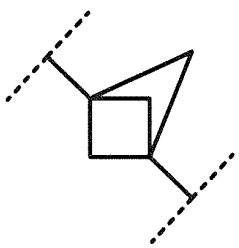
[0131] An illustrative example of "C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy" in Y^c in "$-Y^c-COO-R-^{50}$" in R^5 includes, for example, methylene, ethylene, trimethylene, butylene, $(CH_2)_2$-$CH(CH_3)$, $CH(CH_3)$-$(CH_2)_2$, $(CH_2)_2$-$C(CH_3)_2$, CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2, $C(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$-$C(CH_3)_2$, and $(CH_2)_2$-$CH(OH)$.

[0132] A preferable m is an integer of 0 to 2, and a preferable w is an integer of 0 to 1.

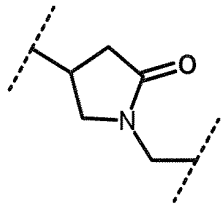
[0133] A preferable "$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$" in Y^c in "$-Y^c-COO-R^{50}$" in R^5 is Y^{c1}, Y^{c1}-CH_2, CH_2-Y^{c1}, CH_2-Y^{c1}-CH_2, $(CH_2)_2$-Y^{c1} or $(CH_2)_2$-Y^{c1}-CH_2.

[0134] A preferable "C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl" in Y^{c1} is "cyclopropylene, cyclobutylene, cyclopentylene or cyclohexylene, optionally substituted with one methyl".

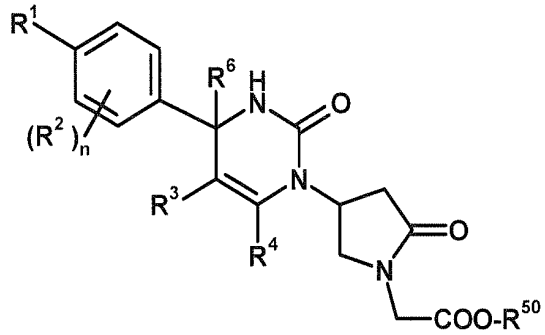
[0135] A preferable "cross-linked C_{5-8} cycloalkylene" in Y^{c1} is "cross-linked C_5 cycloalkylene", and for example has the following structure.

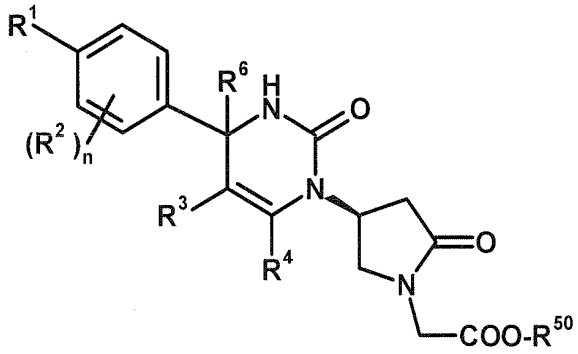


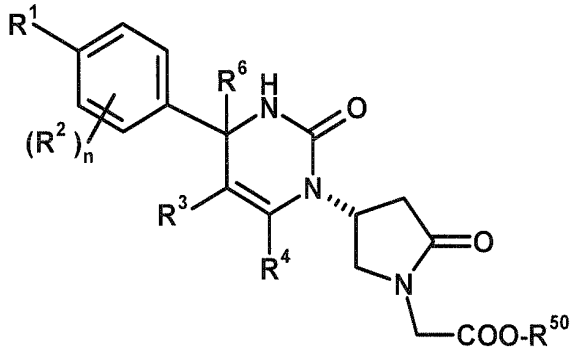
[0136] When Y^{c1} is



one preferable embodiment of Formula [I] includes embodiments having the following structures in the case where m is 0 and w is 0.

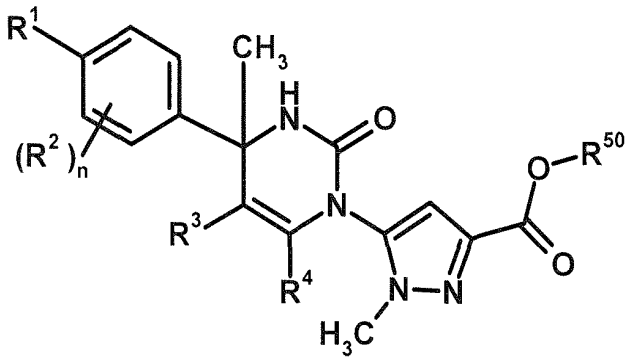






[0137] In this case, a preferable R^{50} is hydrogen or methyl.

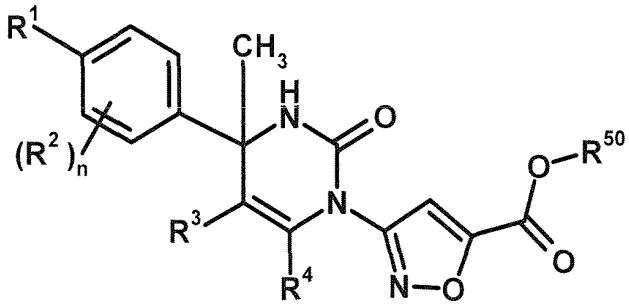
[0138] When Y^{c1} is "pyrazolediyl substituted with one C_{1-3} alkyl", one preferable embodiment of Formula [I] includes an embodiment having the following structure in the case where m is 0 and w is 0.



[0139] In this case, a preferable R^{50} is hydrogen or methyl.

[0140] When Y^{c1} is "isoxazolediyl", one preferable embodiment of Formula [I] includes an embodiment having the

following structure in the case where m is 0 and w is 0.

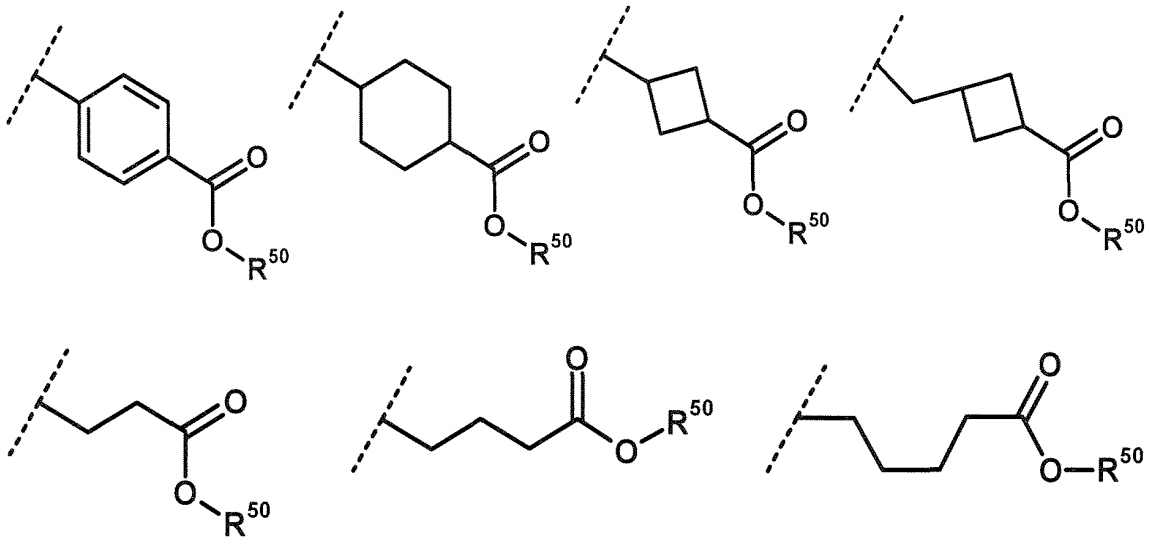


[0141] In this case, a preferable R^{50} is hydrogen or methyl.

[0142] A preferable "C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy" in R^5 is "C_{1-3} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy", more preferably "ethyl or isopropyl, optionally substituted with one methoxy". In particular, it is methoxyethyl or isopropyl.

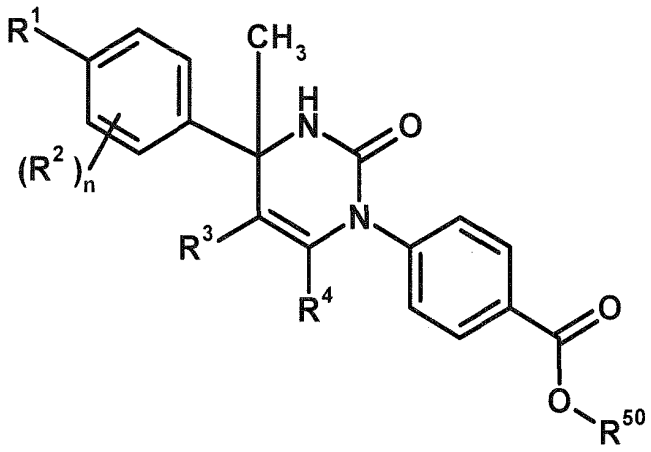
[0143] A preferable "C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl" in R^5 is "cyclobutyl optionally substituted with one hydroxymethyl". In particular, it is cyclobutyl or 3-hydroxymethylcyclobutyl.

[0144] One preferable embodiment of R^5 is -Y^c-COO-R^{50}, and includes any of the following structures.



[0145] A preferable R^6 is methyl.

[0146] In [01], the expression "when R^5 is -Y^c-COO-R^{50}, Y^c is $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$, m and w are 0, and Y^{c1} is phenylene, then R^6 is methyl" means an embodiment where R^6 is methyl when R^5 moiety attaches to a dihydropyrimidine ring via phenylene. An illustrative example includes the following embodiment.

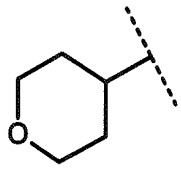


[0147] In [01], the expression "either R^3 or R^5 or both of them have "-COO-" includes the following embodiments.

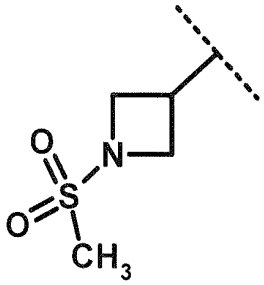
[0148] An embodiment where when R^3 is (1) -Y^b-COO-R^{30}, then R^5 is

(1) Y^c-COO-R^{50},
(2) hydrogen,
(3) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or
(4) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl; or
an embodiment where when R^3 is

(1) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(2) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(3)

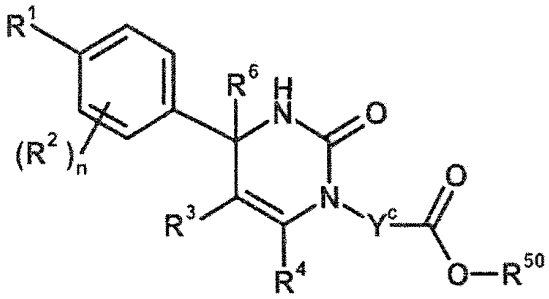


or
(4)

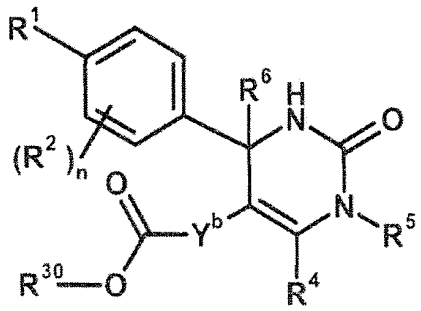


then R^5 is (1) -Y^c-COO-R^{50}.

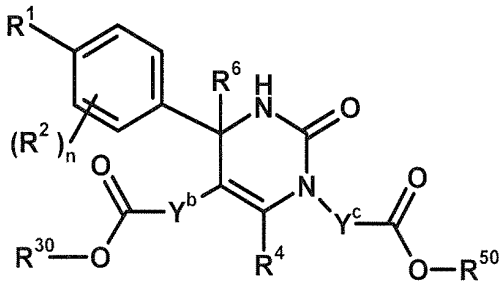
[0149] A compound of Formula [I] includes any compound of the following Formula [II], [III] or [VI].



[II]



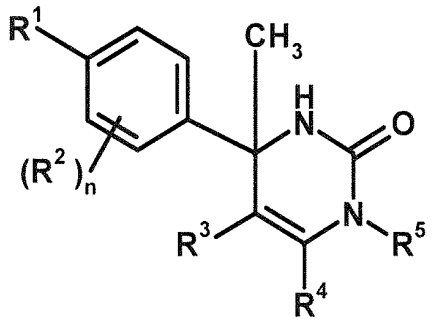
[III]



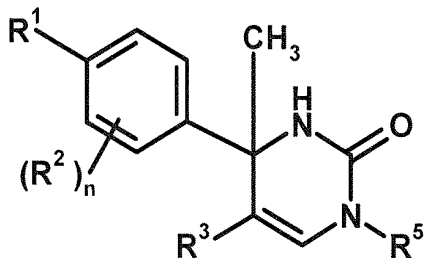
[VI]

[0150] One preferable embodiment of the compound of Formula [I] includes the compounds of the following general formulae.

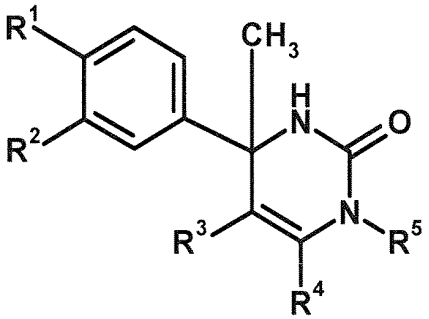
[0151] Each symbol in the following each formula has the same meaning as defined in the above [01] unless otherwise specified.



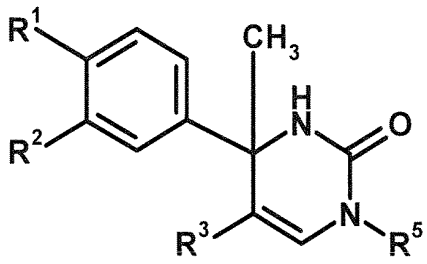
[I-A]



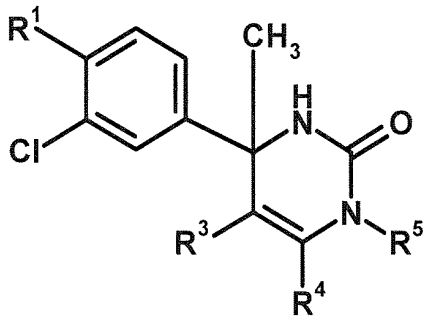
[I-B]



[I-C]



[I-D]



[I-Ca]

[0152] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [I], wherein R^1 is

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{4-6} alkenyl,
(3) C_{4-6} alkynyl,
(4) C_{3-5} alkyl substituted with one trifluoromethyl,
(5) C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
(6) C_{3-6} alkoxy,
(7) C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl,
(8) C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2},
(9) C_{4-6} cycloalkyl,
(10) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to two C_{1-4} alkyl,
(11) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with one to two C_{1-4} alkyl,
(12) spiro C_{6-8} cycloalkyl or
(13) C_{1-3} alkoxycarbonyl;

Group X^{a1} is

(a) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three C_{1-5} alkyl,
(b) phenyl,
(c) C_{2-4} alkoxy, and
(d) trimethylsilyl;

Group X^{a2} is

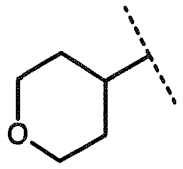
(a) C_{3-6} cycloalkyl,
(b) phenyl, and
(c) C_{1-4} alkoxy;

R^2 is

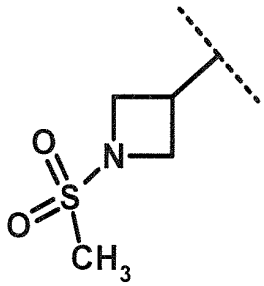
(1) halogen,
(2) C_{1-6} alkyl or
(3) C_{1-3} alkoxy optionally substituted with phenyl;

n is an integer of 0, 1 or 2, provided that when n is 2, each R^2 may be different with each other; or
R^1 and R^2 may combine together with the benzene ring to which they attach to form indanyl where the indanyl may be substituted with the same or different one to two C_{1-6} alkyl;
R^3 is

(1) $-Y^b-COO-R^{30}$,
(2) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(3) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(4)



or
(5)



;

Y^b is

(a) C_{1-6} alkylene or (b) C_{4-6} cycloalkylene;

R^{30} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

Group X^b is

(a) halogen and
(b) C_{1-6} alkyl;

R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

R^5 is

(1) $-Y^c-COO-R^{50}$,
(2) hydrogen,

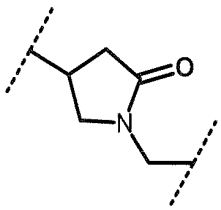
(3) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or
(4) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl;

Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy,
(b) CH_2-CH_2-O-CH_2 or
(c) $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;

m is an integer of 0, 1 or 2;
w is an integer of 0, 1 or 2;
Y^{c1} is

(a) C_{4-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) cross-linked C_{5-6} cycloalkylene or
(d)



;

R^{50} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

R^6 is

(1) hydrogen or (2) methyl,

provided that
when R^5 is -Y^c-COO-R^{50}, Y^c is $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$, m and w are 0, and Y^{c1} is phenylene, then R^6 is methyl; and either R^3 or R^5 or both of them have "-COO-".

[0153] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [I], wherein R^1 is

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{4-6} alkenyl,
(3) C_6 alkynyl,
(4) trifluoromethyl-C_{3-5} alkyl,
(5) C_{1-2} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
(6) C_{4-6} alkoxy,
(7) trifluoromethyl-C_2 alkoxy,
(8) C_{1-2} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2},
(9) C_{4-6} cycloalkyl,
(10) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to two C_{1-4} alkyl,
(11) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with one to two C_{1-4} alkyl,
(12) spiro C_7 cycloalkyl or
(13) ethoxycarbonyl;

Group X^{a1} is

(a) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one to two methyl.

(b) phenyl,
(c) C_{3-6} alkoxy, and
(d) trimethylsilyl;

Group X^{a2} is

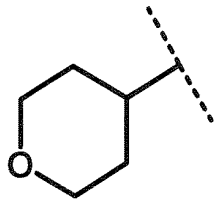
(a) cyclohexyl,
(b) phenyl, and
(c) methoxy;

R^2 is

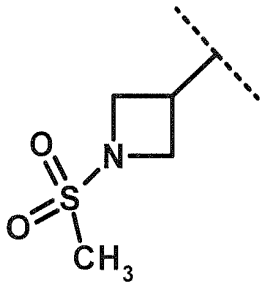
(1) fluoro or chloro,
(2) C_{1-6} alkyl or
(3) methoxy optionally substituted with phenyl;

n is an integer of 0, 1 or 2, provided that n is 2, each R^2 may be different with each other; or
R^1 and R^2 may combine together with the benzene ring to which they attach to form indanyl optionally substituted with two methyl;
R^3 is

(1) $-Y^b-COO-R^{30}$,
(2) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(3) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to two substituent(s) selected from Group X^b,
(4)



or
(5)



;

Y^b is

(a) C_{3-5} alkylene or (b) C_4 cycloalkylene;

R^{30} is hydrogen:
Group X^b is

(a) fluoro and
(b) methyl;

R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

R^5 is

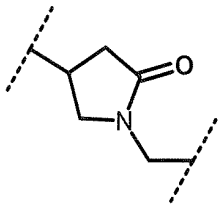
(1) $-Y^c-COO-R^{50}$,
(2) hydrogen,
(3) C_{2-3} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or
(4) C_4 cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl;

Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy,
(b) $CH_2-CH_2-O-CH_2$ or
(c) $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$;

m is an integer of 0, 1 or 2;
w is an integer of 0 or 1;
Y^{c1} is

(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one methyl,
(b) phenylene,
(c) cross-linked C_5 cycloalkylene or
(d)



;

R^{50} is

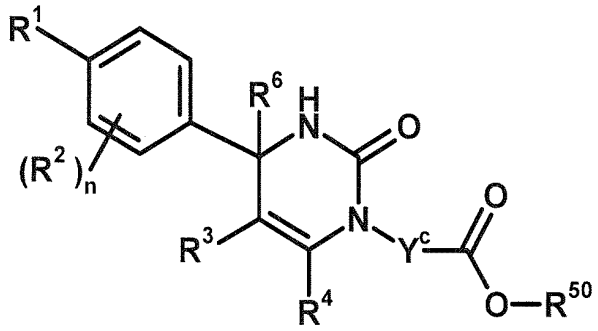
(a) hydrogen or (b) methyl;

R^6 is

(1) hydrogen or (2) methyl,

provided that
when R^5 is $Y^c-COO-R^{50}$, Y^c is (ethylene)-Y^{c1}-(methylene), and Y^{c1} is phenylene, then R^6 is methyl; and
either R^3 or R^5 or both of them have "-COO-".

[0154] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of the following Formula [II]:



[II]

wherein

R^1 is

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{3-6} alkoxy or
(3) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with one to two C_{1-4} alkyl;

R^2 is fluoro or chloro;
n is 1;
R^3 is C_{1-6} alkyl;
R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

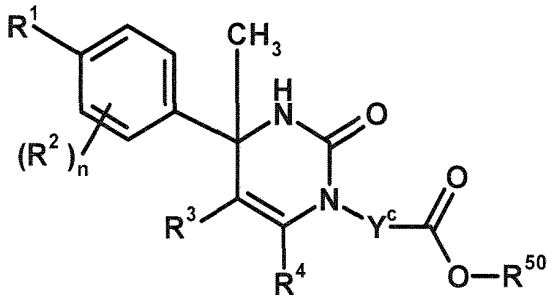
Y^c is C_{1-6} alkylene;
R^{50} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

R^6 is

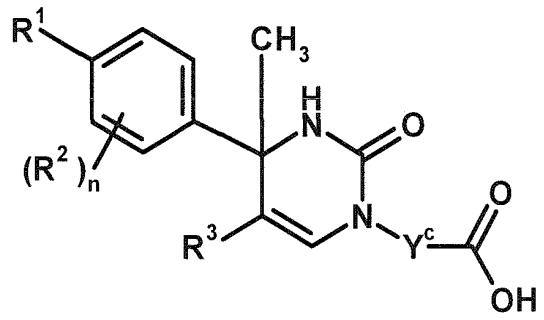
(1) hydrogen or (2) methyl.

[0155] A more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [II-A] which R^6 is methyl in Formula [II]:



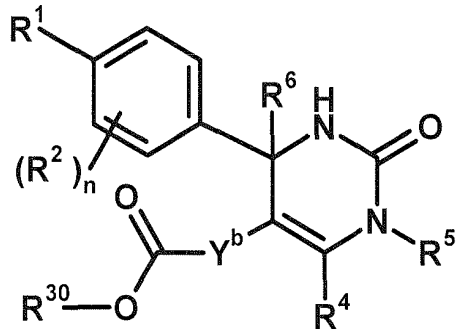
[II-A]

[0156] Another more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [II-B] which R^4 is hydrogen and R^6 is methyl in Formula [II]:



[II-B]

[0157] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [III]:



[III]

wherein

R^1 its

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{3-6} alkoxy or
(3) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with one to two C_{1-4} alkyl;

R^2 is fluoro or chloro;
n is 1;
Y^b is C_{1-6} alkylene;
R^{30} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

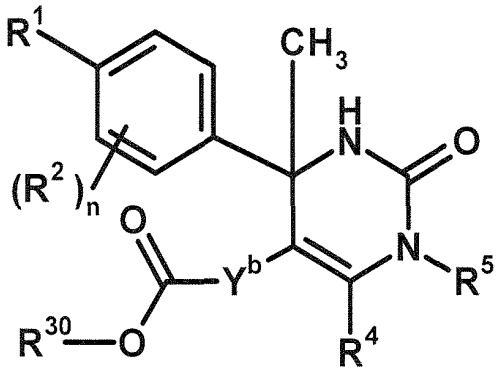
R^5 is

(1) hydrogen,
(2) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or
(3) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl;

R^6 is

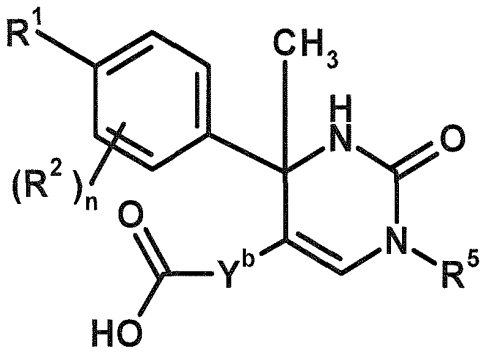
(1) hydrogen or (2) methyl.

[0158] A more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [III-A] which R^6 is methyl in Formula [III]:



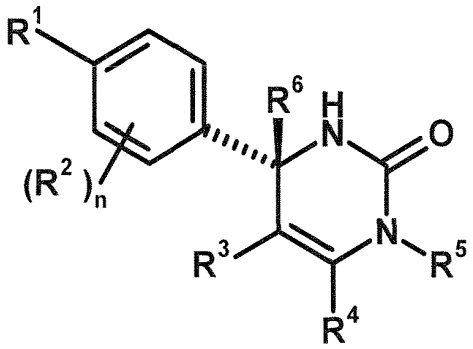
[III-A]

[0159] Another more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [III-B] which R^4 is hydrogen and R^6 is methyl in Formula [III]:



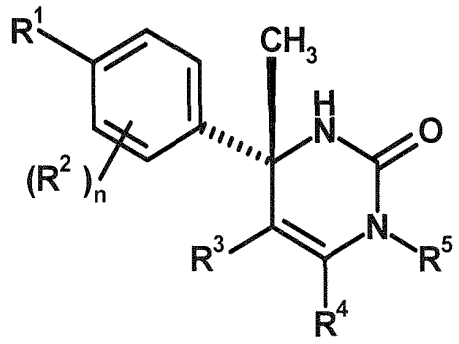
[III-B]

[0160] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of the following Formula [IV]:



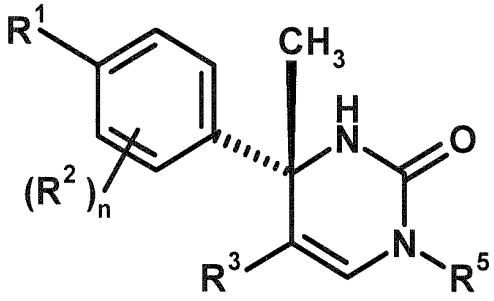
[IV]

[0161] A more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [IV-A] which R^6 is methyl in Formula [IV]:



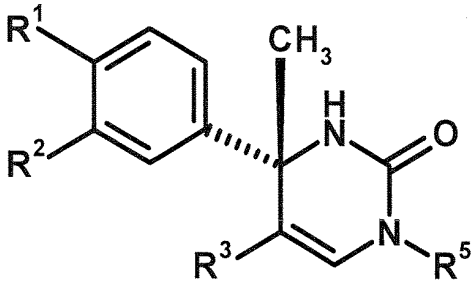
[IV-A]

[0162] Another more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [IV-B] which R^4 is hydrogen and R^6 is methyl in Formula [IV]:



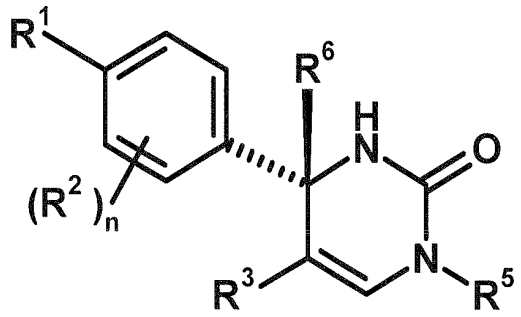
[IV-B]

[0163] Another more preferable embodiment is a compound of the following formula:



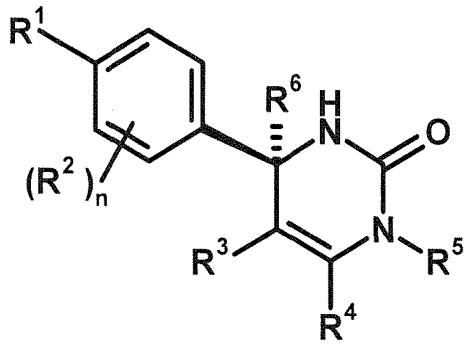
[IV-C]

[0164] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [IV-D] which R^4 is hydrogen in Formula [IV]:



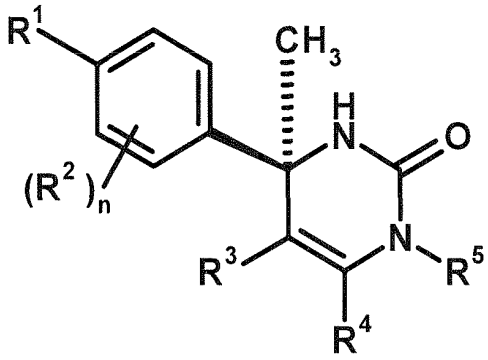
[IV-D]

[0165] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of the following Formula [E-IV]:



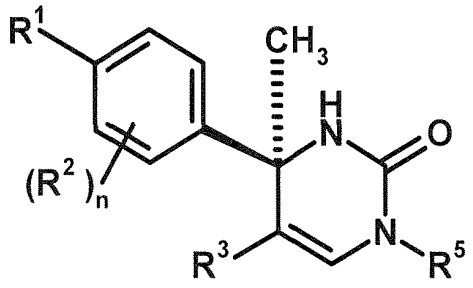
[E-IV]

[0166] A more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [E-IV-A] which R^6 is methyl in Formula [E-IV]:



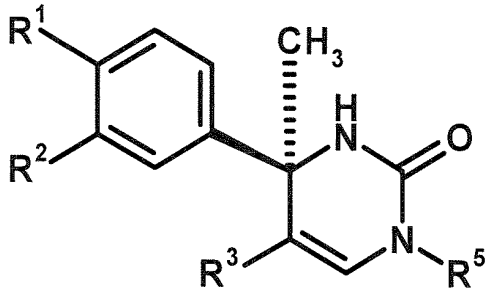
[E-IV-A]

[0167] Another more preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of Formula [E-IV-B] which R^4 is hydrogen in Formula [E-IV-A]:



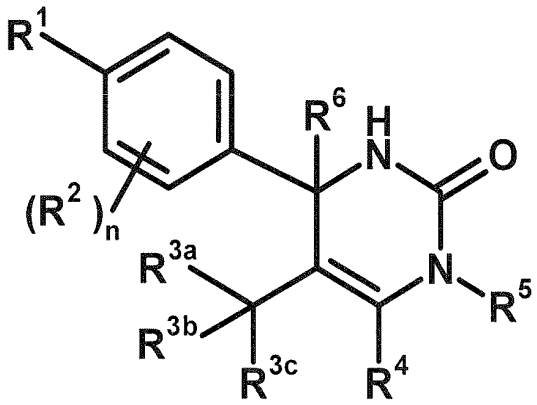
[E-IV-B]

[0168] A particularly preferable embodiment of the compound of Formula [E-IV] is a compound of the following formula:



[E-IV-C]

[0169] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of the following Formula [V]:



[V]

wherein

R^{3a} is

(1) hydrogen or
(2) C_{1-6} alkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, halogen, hydroxycarbonyl, and C_{1-3} alkoxycarbonyl;

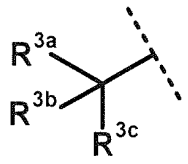
R^{3b} is

(1) hydrogen or (2) C_{1-6} alkyl;

R^{3c} is

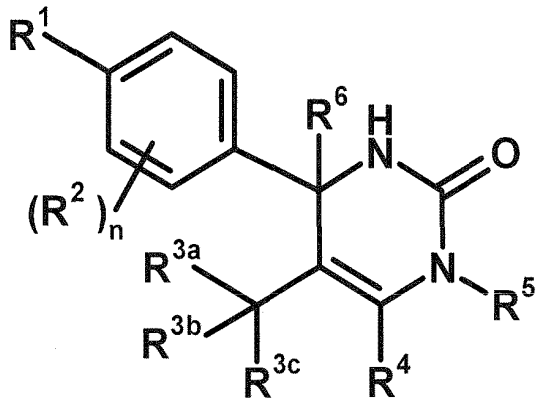
(1) hydrogen or (2) C_{1-6} alkyl; and the other symbols have the same meanings as defined in [01], provided that

when R^5 is $-Y^c-COO-R^{50}$. Y^c is $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$, m and w are 0. and Y^{c1} is phenylene, then R^6 is methyl; and either a structure of the formula:



or R^5 or both of them have "-COO-".

[0170] Another embodiment of the compound of Formula [V] is the following compound:



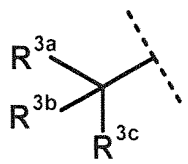
[V]

wherein

R^{3a} and R^{3b} may combine together with the carbon atom to which they attach to form

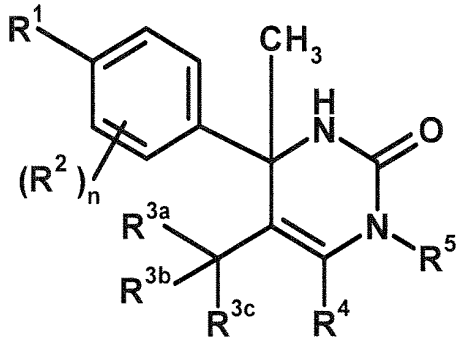
(1) a C_{3-6} cycloalkane ring optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from the group consisting of hydroxy, halogen, hydroxycarbonyl, and C_{1-3} alkoxycarbonyl,
(2) a tetrahydropyran ring or
(3) a 1-methanesulfonylaretidine ring;

R^{3c} is (1) hydrogen or (2) C_{1-6} alkyl; and the other symbols have the same meanings as defined in [01], provided that
when R^5 is $-Y^c-COO-R^{50}$, Y^c is $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$, m and w are 0, and Y^{c1} is phenylene, then R^6 is methyl; either a structure of the formula:

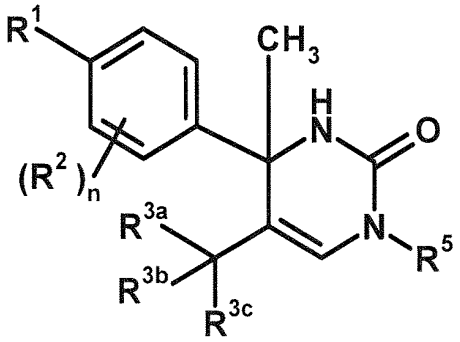


or R^5 or both of them have "-COO-".

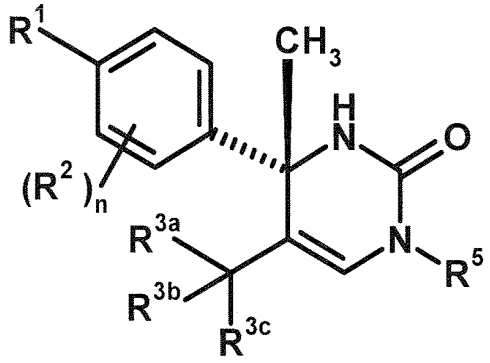
[0171] A more preferable embodiment of the compound of Formula [V] includes the compounds of the following general formulae.



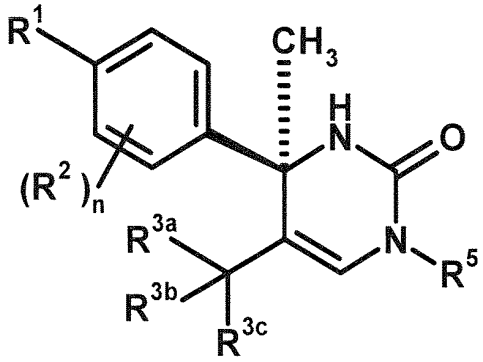
[V-A]



[V-B]

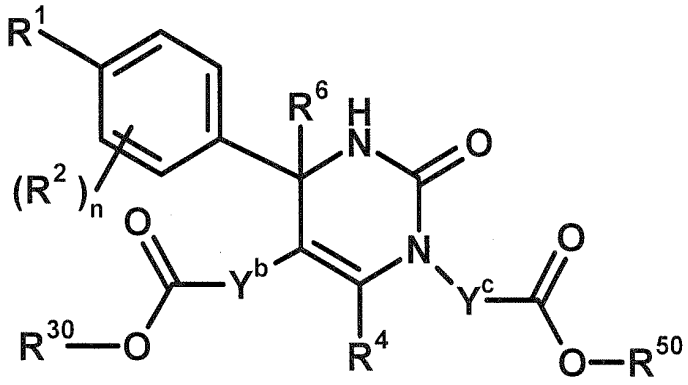


[V-C]



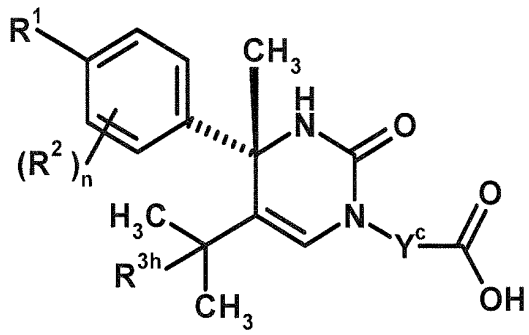
[E-V-C]

[0172] Another preferable embodiment of the compound of Formula [I] is a compound of the following Formula [VI]:

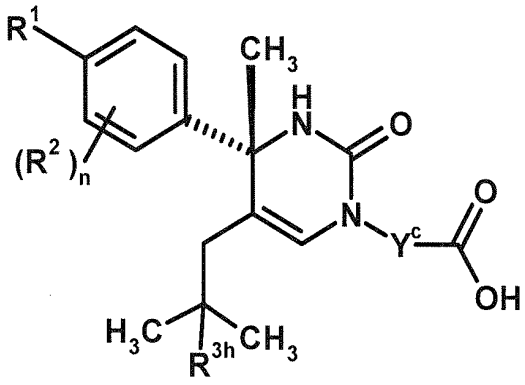


[VI]

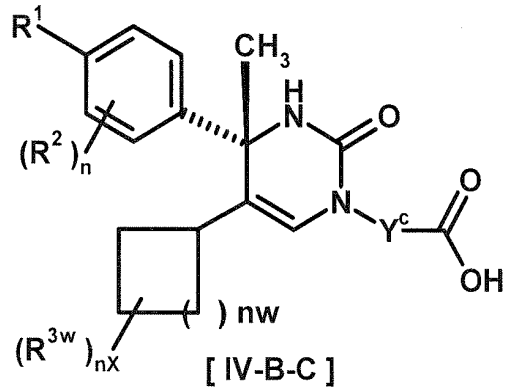
[0173] A further preferable embodiment of a compound of Formula [I] is any one of compounds of the following formulae:



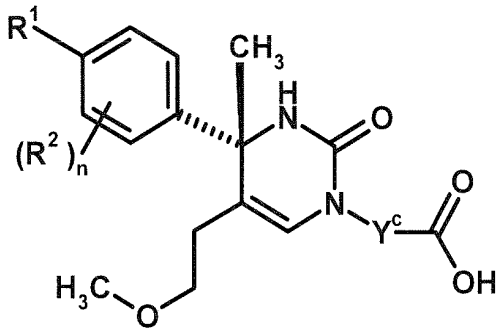
[IV-B-A]



[IV-B-B]



[IV-B-C]



[IV-B-D]

wherein

R^{3h} is hydrogen or methyl;
R^{3w} is methyl or fluoro;
n^x is an inter of 0 or 2;
n^w is an integer of 0, 1, 2 or 3; and
the other symbols have the same meanings as defined in [01].

[0174] In the Formulae [IV-B-A] to [IV-B-D], a more preferable one is any one of compounds wherein R^2 is chloro or trifluoromethyl.

[0175] In the Formulae [IV-B-A] to [IV-B-D], a still more preferable one is any one of compounds wherein Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy or
(b) $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;

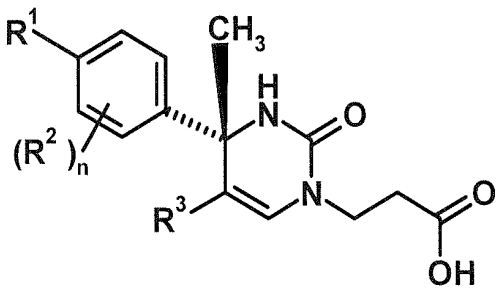
m is an integer of 0, 1 or 2;
w is an integer of 0, 1 or 2; and
Y^{c1} is

(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) phenylene substituted with one halogen,
(d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl,
(e) phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(f) phenylene substituted with one trifluoromethyl.
(g) cross-linked C_{5-8} cycloalkylene,
(h) pyrrolidinediyl,

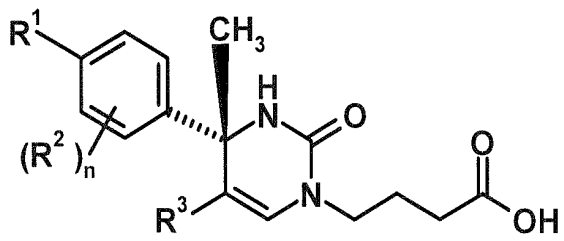
(i) pyrrolidinediyl substituted with one carboxy,
(j) pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylcarbonyl,
(k) pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylsulfonyl or
(l) pyridinediyl.

[0176] A still more preferable one is any one of compounds of Formula [IV-B-A] to [IV-B-D] wherein Y^c is C_{1-6} alkylene, phenylene, cross-linked C_{5-8} cycloalkylene or pyridinediyl.

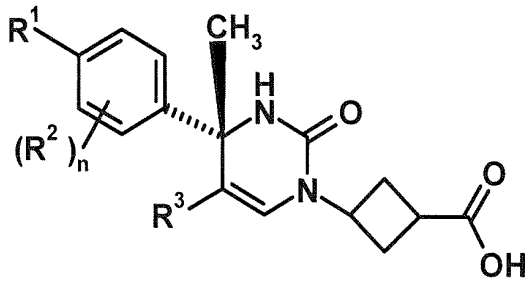
[0177] Another further preferable embodiment of a compound of Formula [I] is any one of compounds of the following formulae:



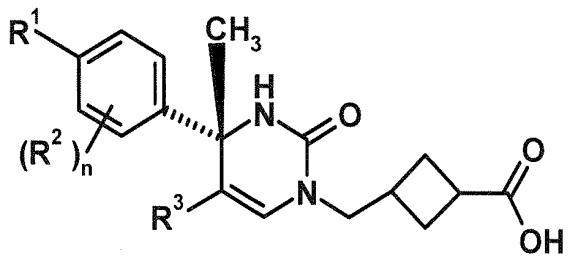
[IV-B-E]



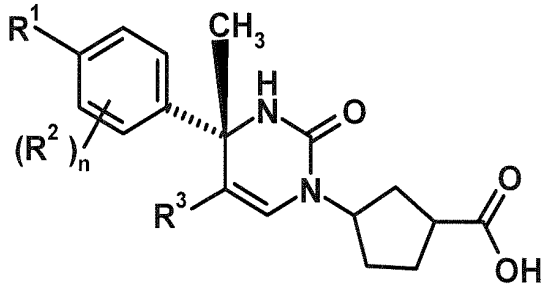
[IV-B-F]



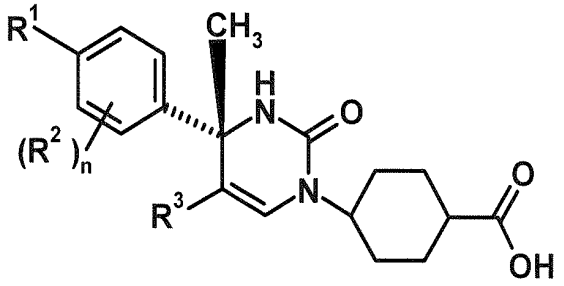
[IV-B-G]



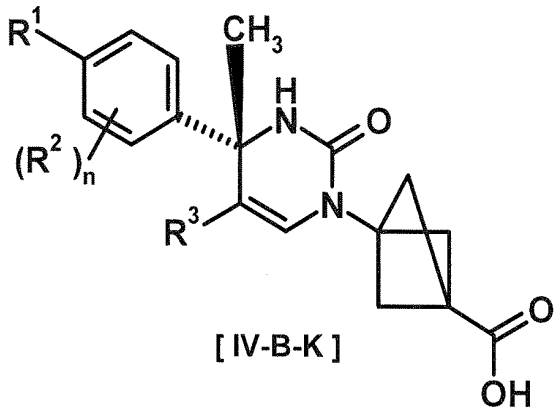
[IV-B-H]



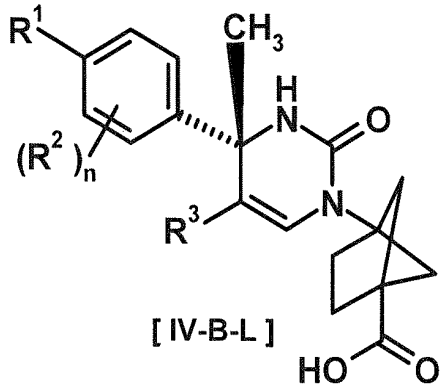
[IV-B-I]



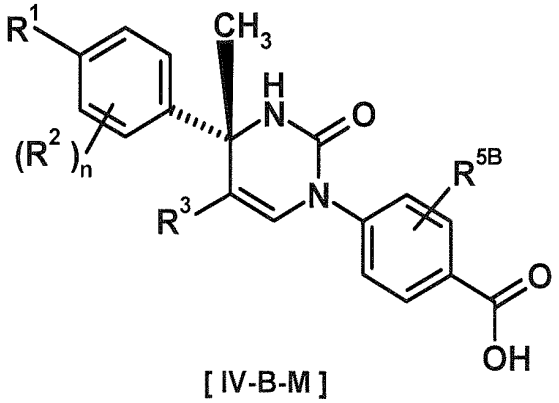
[IV-B-J]



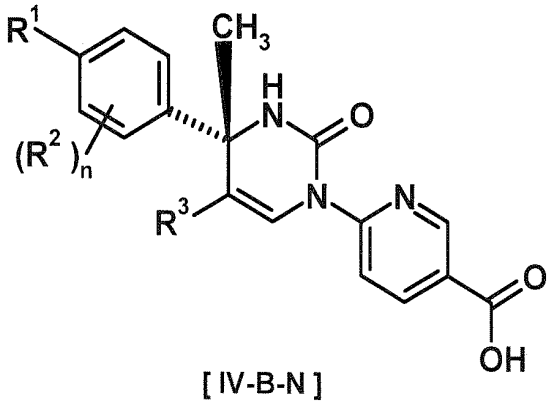
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]



[IV-B-N]

wherein

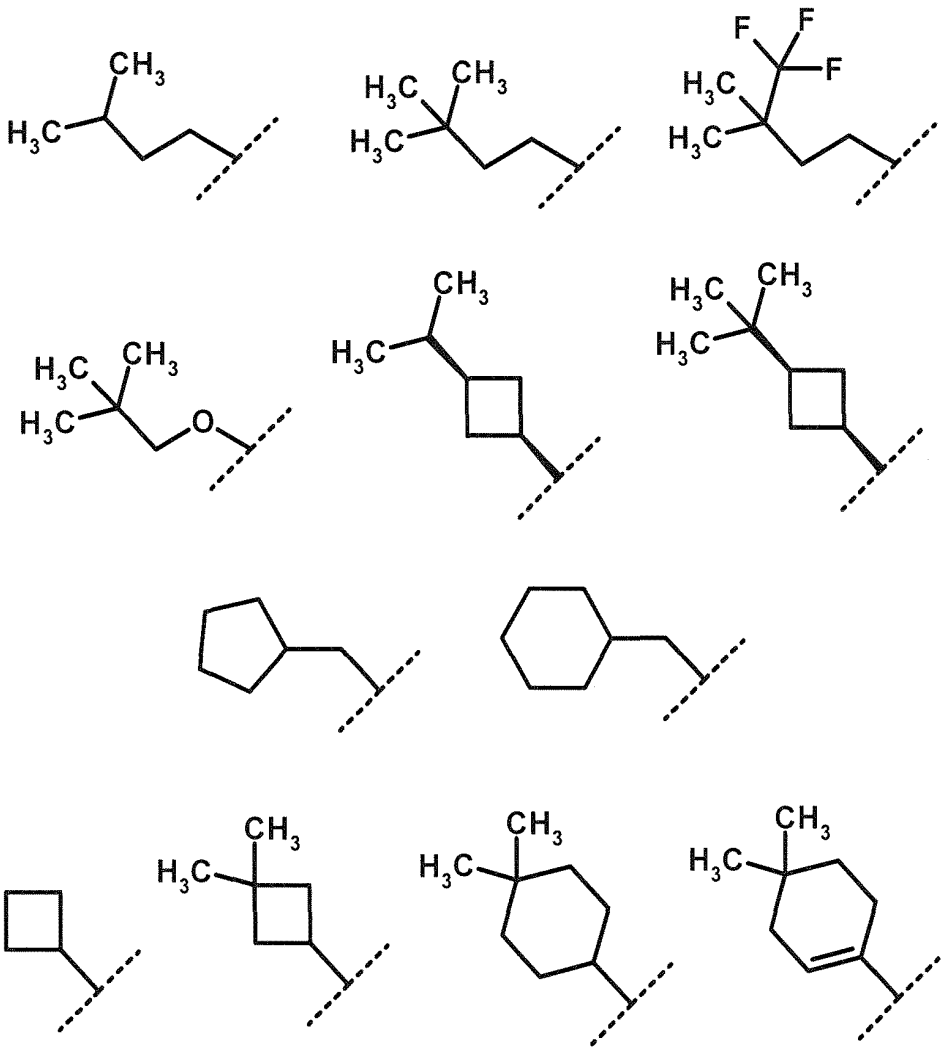
R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy.
C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy or
C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b;
R^{5B} is hydrogen, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy or trifluoromethyl; and
the other symbols have the same meanings as defined in [01].

[0178] In the Formulae [IV-B-A] to [IV-B-N], a more preferable one is any one of compounds wherein
R^1 is
C_{4-8} alkyl,
C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl,
C_{1-5} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
C_{3-6} alkoxy,
C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl,
C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2},
C_{4-6} cycloalkyl,
C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-5} alkyl,
C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-4} alkyl,
cyclohexylidenemethyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl, tetrahydropyran-4-ylidenemethyl,
C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to the same two halogen or
C_{5-6} cycloalkenyl substituted with one to the same two halogen; and
R^2 is fluoro, chloro or trifluoromethyl.

[0179] In the Formulae [IV-B-A] to [IV-B-N], a still more preferable one is any one of compounds wherein
R^1 is
C_{4-8} alkyl,
C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl,

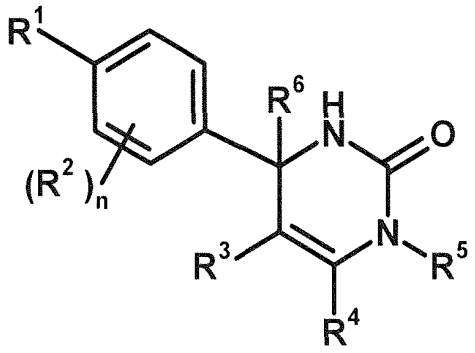
C_{1-5} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
C_{3-6} alkoxy,
C_{4-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-5} alkyl,
C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-4} alkyl.
C_6 cycloalkyl substituted with one to the same two halogen or
C_6 cycloalkenyl substituted with one to the same two halogen; and
R^2 is chloro or trifluoromethyl.

[0180] In a still more preferable embodiment of the Formulae [IV-B-A] to [IV-B-N], R^1 is any one of the following substituents.



[0181] Another embodiment of the present invention also includes the following embodiments.

[01a] A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[I]

wherein

R^1 is

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{4-8} alkenyl,
(3) C_{4-8} alkynyl,
(4) C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl,
(5) C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
(6) C_{3-6} alkoxy,
(7) C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl,
(8) C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2},
(9) C_{4-6} cycloalkyl,
(10) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to two C_{1-4} alkyl,
(11) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with one to two C_{1-4} alkyl,
(12) spiro C_{6-11} cycloalkyl or
(13) C_{1-3} alkoxycarbonyl;

Group X^{a1} is

(a) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three C_{1-5} alkyl,
(b) phenyl,
(c) C_{2-4} alkoxy, and
(d) trimethylsilyl;

Group X^{a2} is

(a) C_{3-6} cycloalkyl,
(b) phenyl, and
(c) C_{1-4} alkoxy;

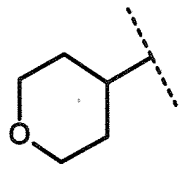
R^2 is

(1) halogen,
(2) C_{1-6} alkyl, or
(3) C_{1-3} alkoxy optionally substituted with phenyl;

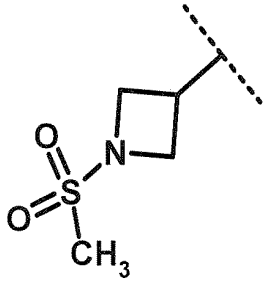
n is an integer of 0, 1 or 2, provided that when n is 2, each R^2 may be different with each other; or
R^1 and R^2 may combine together with the benzene ring to which they attach to form indanyl where the indanyl may be substituted with the same or different one to two C_{1-6} alkyl;
R^3 is

(1) $-Y^b-COO-R^{30}$,

(2) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(3) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(4)



or
(5)



;

Y^b is

(a) C_{1-6} alkylene or (b) C_{3-6} cycloalkylene;

R^{30} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

Group X^b is

(a) halogen and
(b) C_{1-6} alkyl;

R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

R^5 is

(1) $-Y^c-COO-R^{50}$,
(2) hydrogen,
(3) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or
(4) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl:

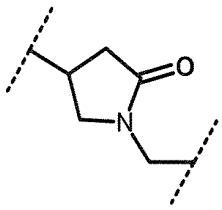
Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy,
(b) CH_2-CH_2-O-CH_2 or
(c) $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;

m is an integer of 0, 1 or 2;
w is an integer of 0, 1 or 2;

Y^{c1} is

(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) cross-linked C_{5-8} cycloalkylene or
(d)



;

R^{50} is

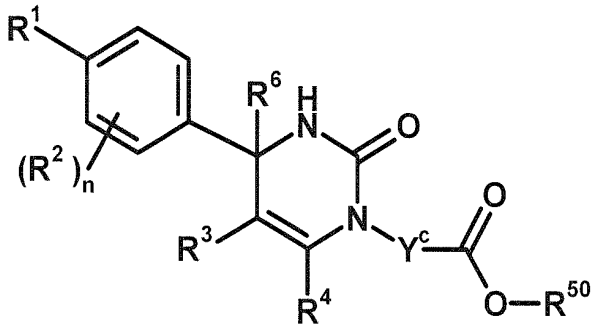
(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

R^6 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

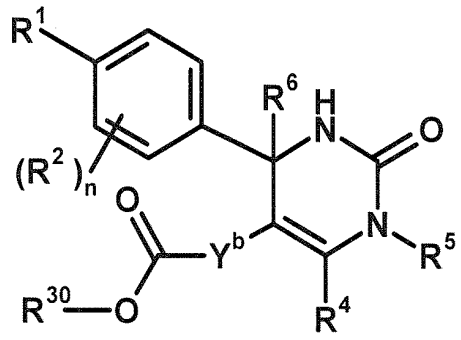
provided that
when R^5 is $-Y^c-COO-R^{50}$, Y^c is $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$, m and w are 0, and Y^{c1} is phenylene, then R^6 is methyl; and either R^3 or R^5 or both of them have "-COO-".

[02a] The compound of [01a], wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [II], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



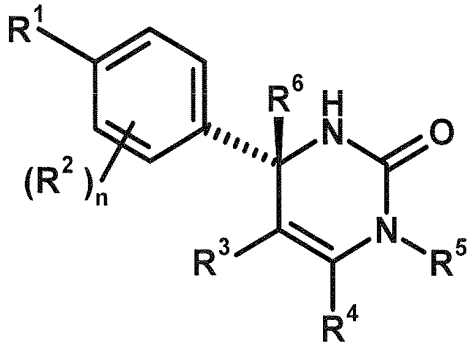
[II]

[03a] The compound of [01a], wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [III], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



[III]

[04a] The compound of [01a], wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [IV], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



[IV]

[05a] The compound of any one of [01a] to [04a], wherein R^6 is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[06a] The compound of any one of [01a] to [05a], wherein R^4 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[07a] The compound of any one of [01a] to [06a], wherein n is an integer of 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[08a] The compound of any one of [01a] to [07a], wherein R^2 is halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[09a] The compound of [08a], wherein R^2 is chloro or fluoro, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[10a] The compound of [02a], wherein R^{50} is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[11a] The compound of [03a], wherein R^{30} is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[12a] A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

[13a] An RORγ antagonist comprising the compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

[14a] An agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease, comprising the compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[15a] The agent of [14a], wherein the disease is autoimmune disease.

[16a] The agent of [15a], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, and type I diabetes.

[17a] The agent of [14a], wherein the disease is metabolic disease.

[18a] The agent of [17a], wherein the metabolic disease is diabetes.

[19a] A method of inhibiting RORγ, comprising administering to a mammal a therapeutically effective amount of the compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[20a] A method of treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease, comprising administering to a mammal an effective amount

of the compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[21a] The method of [20a], wherein the disease is autoimmune disease.

[22a] The method of [21a], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, anlcylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, and type I diabetes.

[23a] The method of [20a], wherein the disease is metabolic disease.

[24a] The method of [23a], wherein the metabolic disease is diabetes.

[25a] Use of the compound of any one of [01a] to [11 a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of an RORγ antagonist.

[26a] Use of the compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of an agent for treatment or prevention of a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease.

[27a] The use of [26a], wherein the disease is autoimmune disease.

[28a] The use of [27a], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, and type I diabetes.

[29a] The use of [26a], wherein the disease is metabolic disease.

[30a] The use of [29a], wherein the metabolic disease is diabetes.

[31 a] A compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an RORγ antagonist.

[32a] A compound of any one of [01a] to [11a] or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an agent for treatming or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease.

[33a] The compound of [32a], wherein the disease is autoimmune disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[34a] The compound of [33a], wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, and type I diabetes, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[35a] The compound of [32a], wherein the disease is metabolic disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[36a] The compound of [35a], wherein the metabolic disease is diabetes, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "pharmaceutically acceptable salt" may be any salts without excess toxicity known in the art. In particular, it includes, for example, a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid, a salt with an inorganic base, and a salt with an organic base. Various forms of pharmaceutically acceptable salts are well known in the art, and are listed in the following references, for example.

(a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977),
(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),
(c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007)

The salt with an organic acid or inorganic acid includes a salt with acetic acid, adipic acid, alginic acid, 4-aminosalicylic acid, anhydromethylenecitric acid, benzoic acid, benzenesulfonic acid, calcium edetate, camphor acid, camphor-10-sulfonic acid, carbonic acid, citric acid, edetic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, dodecylsulfonic acid, ethanesulfonic acid, fumaric acid, glucoheptonic acid, gluconic acid, glucuronic acid, glucoheptonic acid, glycollylarsanilic acid, hexylresorcylic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, hydrofluoric acid, hydroiodic acid, hydroxynaphthoic acid, 2-hydroxy-1-ethanesulfonic acid, lactic acid, lactobionic acid, malic acid, maleic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, methylsulfuric acid, methylnitric acid, methylenebis(salicylic acid), galactaric acid, naphthalene-2-sulfonic acid, 2-naphthoic acid, 1,5-naphthalenedisulfonic acid, nitric acid, oleic acid, oxalic acid, pamoic acid, pantothenic acid, pectic acid, phosphoric acid, picric acid, propionic acid, polygalacturonic acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfuric acid, tannic acid, tartaric acid, teoclic acid, thiocyanic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, undecanoic acid, asparaginic acid or glutamic acid.

[0182] A preferable salt with an organic acid includes a salt with oxalic acid, maleic acid, citric acid, fumaric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, benzoic acid, glucuronic acid, oleic acid or pamoic acid. Alternatively, a salt with methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid or 2-hydroxy-1-ethanesulfonic acid is illustrated.

[0183] A preferable salt with an inorganic acid includes a salt with hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or hydrobromic acid.

[0184] The salt with an organic base includes a salt with arecoline, betaine, choline, clemizole, ethylenediamine, N-methylglucamine, N-benzylphenethylamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, arginine or lysine.

[0185] A preferable salt with an organic base includes a salt with tris(hydroxymethyl)methylamine, N-methylglucamine or lysine.

[0186] The salt with an inorganic base includes a salt with ammonium, aluminum, barium, bismuth, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium or zinc.

[0187] A preferable salt with an inorganic base includes a salt with sodium, potassium, calcium, magnesium or zinc.

[0188] According to known methods, each pharmaceutically acceptable salt may be obtained by reacting a compound of Formula [I] with an inorganic base, an organic base, an inorganic acid or an organic acid.

[0189] A preferable salt of a compound of Formula [I] includes a salt with sodium, potassium or calcium.

[0190] Another preferable salt of a compound of Formula [I] includes a salt with sodium, potassium, L-lysine, tris(hydroxymethyl)methylamine, diethylamine, piperazine or dicyclohexylamine.

[0191] A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof may exist in its solvate.

[0192] The term "solvate" means a compound where a solvent molecule is coordinated with a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and includes a hydrate.

[0193] A pharmaceutically acceptable solvate is preferred as the solvate, and includes, for example, a hydrate, an ethanolate, and a dimethylsulfoxidate of a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0194] In particular, it includes, for example, a hemihydrate, 1 hydrate, 2 hydrate or 1 ethanolate of a compound of Formula [I], or a monohydrate of a sodium salt of a compound of Formula [I] or a 1/2 ethanolate of dihydrochloride thereof.

[0195] According to known methods, the solvates may be obtained.

[0196] A compound of Formula [I] may exist as a tautomer. In that case, a compound of Formula [I] may exist as an individual tautomer or a mixture of tautomers.

[0197] A compound of Formula [I] may have a carbon-carbon double bond. In that case, a compound of Formula [I] may exist as an E-isomer, a Z-isomer or a mixture of E- and Z-isomers.

[0198] A compound of Formula [I] may exist as a stereoisomer which should be recognized as a cis/trans isomer. In that case, a compound of Formula [I] may exist as a cis-isomer, a transisomer or a mixture of cis- and trans-isomers.

[0199] A compound of Formula [I] may have one or more asymmetric carbon atom(s). In that case, a compound of Formula [I] may exist as a single enantiomer, a single diastereomer, a mixture of enantiomers or a mixture of diastereomers.

[0200] A compound of Formula [I] may exist as an atropisomer. In that case, a compound of Formula [I] may exist as an individual atropisomer or a mixture of atropisomers.

[0201] A compound of Formula [I] may simultaneously have multiple structural features which can provide the above isomers. A compound of Formula [I] may also contain the above isomers in any ratios.

[0202] Formulae, chemical structures or chemical names without specifying a stereochemistry herein include all the above isomers which may exist, unless otherwise specified.

[0203] Diastereomer mixtures may be isolated into each diastereomer by a conventional method such as chromatography or crystallization. Each diastereomer may be also prepared by using a starting material which is a single isomer in terms of stereochemistry or by a synthetic method using a stereoselective reaction.

[0204] A mixture of enantiomers may be isolated into each single enantiomer by a well known method in the art.

[0205] For example, a mixture of enantiomers may be reacted with a substantially pure enantiomer which is known as a chiral auxiliary to form a mixture of diastereomers, which may be then isolated into a diastereomer with an enhanced isomeric ratio or a substantially pure single diastereomer by a common method such as fractionated crystallization or chromatography. The added chiral auxiliary may be removed from the isolated diastereomer by a cleavage reaction to give a desirable enantiomer.

[0206] A mixture of enantiomers may be also directly separated by a well known chromatography in the art using a chiral stationary phase.

[0207] Alternatively, either of enantiomers may be also obtained by using a substantially pure and optically active starting material or a stereoselective synthesis (i.e., asymmetric induction) from a prochiral intermediate with a chiral auxiliary or asymmetric catalyst.

[0208] An absolute configuration may be determined by X-ray crystallographic analysis of a crystalline product or intermediate. In that case, a crystalline product or intermediate which is induced by an agent having an asymmetric center with a known configuration may be used if needed.

[0209] A compound of Formula [I] may be labeled with an isotope atom such as ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, and ^{35}S.

[0210] A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof is preferably a substantially purified compound of Formula [I] or pharmaceutically acceptable salt thereof. A more preferable one is a compound of Formula [I] or a phamaceutically acceptable salt thereof purified in an 80% or more purity.

[0211] According to known methods in the art of pharmaceutical formulation, a pharmaceutical composition in the present invention may be prepared by optionally mixing a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof with at least one or more pharmaceutically acceptable carrier(s) in any amount. A content of a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the pharmaceutical composition depends on dosage forms and doses, and is for example 0.1 to 100% by weight of the composition.

[0212] A dosage form of a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof includes an oral preparation such as a tablet, a capsule, a granule, a powder, a lozenge, a syrup, an emulsion, and a suspension or an parenteral preparation such as an external preparation, a suppository, an injection, an eye drop, a nasal preparation, and a pulmonary preparation.

[0213] The term "pharmaceutically acceptable carrier" includes various common organic or inorganic carrier substances as a formulation material, and includes excipients, disintegrants, binders, fluidizers, and lubricants in a solid formulation, solvents, solubilizing agents, suspending agents, tonicity agents, buffers, and soothing agents in a liquid formulation, and bases, emulsifying agents, wetting agents, stabilizers, stabilizing agents, dispersants, plasticizers, pH regulators, absorption promoters, gelators, preservatives, fillers, solubilizers, solubilizing agents, and suspending agents in a semisolid formulation.

[0214] A preserving agent, an antioxidant agent, a colorant or a sweetening agent may be also optionally used as an additive.

[0215] The term "excipient" includes, for example, lactose, white soft sugar, D-mannitol, D-sorbitol, cornstarch, dextrin, microcrystalline cellulose, crystalline cellulose, carmellose, carmellose calcium, sodium carboxymethylstarch, low substituted hydroxypropylcellulose, and gum arabic.

[0216] The term "disintegrant" includes, for example, carmellose, carmellose calcium, carmellose sodium, sodium carboxymethylstarch, croscarmellose sodium, crospovidone, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and crystalline cellulose.

[0217] The term "binder" includes, for example, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone, crystalline cellulose, white soft sugar, dextrin, starch, gelatin, carmellose sodium, and gum arabic.

[0218] The term "fluidizer" includes, for example, light anhydrous silicic acid and magnesium stearate.

[0219] The term "lubricant" includes, for example, magnesium stearate, calcium stearate, and talc.

[0220] The term "solvent" includes, for example, purified water, ethanol, propyleneglycol, macrogol, sesame oil, corn oil, and olive oil.

[0221] The term "solubilizing agent" includes, for example, propyleneglycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, triethanolamine, sodium carbonate, and sodium citrate.

[0222] The term "suspending agent" includes, for example, benzalkonium chloride, carmellose, hydroxypropylcellulose, propyleneglycol, povidone, methylcellulose, and glyceryl monostearate.

[0223] The term "tonicity agent" includes, for example, glucose, D-sorbitol, sodium chloride, and D-mannitol.

[0224] The term "buffer" includes, for example, sodium hydrogen phosphate, sodium acetate, sodium carbonate, and sodium citrate.

[0225] The term "soothing agent" includes, for example, benzyl alcohol.

[0226] The term "base" includes, for example, water, animal or vegetable oils such as olive oil, corn oil, arachis oil, sesame oil, and castor oil, lower alcohols such as ethanol, propanol, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, and phenol, higher fatty acid and an ester thereof, waxes, higher alcohols, polyalcohols, hydrocarbons such as white petrolatum, liquid paraffin, and paraffin, hydrophilic petrolatum, purified lanolin, absorptive ointment, hydrous lanolin, hydrophilic ointment, starch, pullulan, gum arabic, tragacanth gum, gelatin, dextran, cellulose derivatives such as methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, and hydroxypropylcellulose, synthetic polymers such as carboxyvinyl polymer, sodium polyacrylate, polyvinyl alcohol, and polyvinylpyrrolidone, propylene glycol, macrogol such as macrogol 200 to 600, and a combination of two or more of them.

[0227] The term "preserving agent" includes, for example, ethyl parahydroxybenzoate, chlorobutanol, benzyl alcohol, sodium dehydroacetate, and sorbic acid.

[0228] The term "antioxidant agent" includes, for example, sodium sulfite and ascorbic acid.

[0229] The term "colorant" includes, for example, food dye such as Food Red No. 2 and No. 3, and Food Yellow No. 4 and No. 5, and β-carotene.

[0230] The term "sweetening agent" includes, for example saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizate, and aspartame.

[0231] A pharmaceutical composition in the present invention may be administered to human as well as mammals other than human such as mice, rats, hamsters, guinea pigs, rabbits, cats, dogs, pigs, cattle, horses, sheep, and monkeys orally or parenterally such as locally, rectally, intravenously, intramuscularly, and subcutaneously. While a dose may vary depending on subjects, diseases, symptoms, dosage forms, routes of administration and the like, for example when it is administered orally to an adult patient the dose of a compound of Formula [I] as the active ingredient ranges generally from about 0.01 mg to about 1 g per day, which may be administered once to several times in a divided amount.

[0232] A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof has an inhibitory activity of Retinoid-related Orphan Receptor γ (RORγ), and is useful for treating or preventing various diseases or conditions which are expected to be improved by adjusting the RORγ inhibitory activity, e.g. autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease, allergic diseases such as asthma, dry eye, fibrosis such as lung fibrosis and primary biliary cirrhosis, and metabolic diseases such as diabetes.

[0233] The term "RORγ antagonist" means a compound having an ability which inhibits the function of Retinoid-related Orphan Receptor γ (RORγ) to make the activity thereof disappear or reduced.

[0234] To "inhibit RORγ" means that a function of RORγ is inhibited to make the activity thereof disappear or reduced, which includes, for example, the function of RORγ is inhibited according to Test Example 1 described hereafter. To "inhibit RORγ" preferably includes "inhibiting human RORγ". Inhibiting the function or disappearing or reducing the activity may be preferably carried out during clinical indication in human.

[0235] The term "RORγ inhibitor" means any substance which inhibits RORγ, and may be a low molecular compound, a nucleic acid, polypeptide, protein, antibody, vaccine and the like. A preferable "RORγ inhibitor" is "human RORγ inhibitor".

[0236] The term "treating" used herein includes improving symptoms, preventing severe diseases, maintaining a remission, preventing exacerbation as well as preventing relapse.

[0237] The term "preventing" used herein means suppressing pathogenesis of symptoms.

[0238] The term "autoimmune disease" means a genric name of diseases where an immune system overreacts to and attacks normal cells and tissues thereof to cause symptoms, and in particular, includes rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, Behcet's disease, sarcoidosis, Harada disease, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.

[0239] The term "allergic disease" means a disease derived from the condition where an immune reaction excessively occurs against a certain antigen, and in particular, includes atopic dermatitis, allergic rhinitis such as pollen allergy, allergic conjunctivitis, allergic gastroenteritis, bronchial asthma, infantile asthma, food allergy, medication allergy, and hives.

[0240] The term "fibrosis" means a condition with increased fibroconnective tissues, and in particular, includes lung fibrosis and primary biliary cirrhosis.

[0241] The term "metabolic disease" means a disease caused by abnormity of metabolic turnover or a disease which includes metabolic abnormality as an element that constitutes pathogenesis, and includes, for example, diabetes such as type I diabetes or type II diabetes.

[0242] Herein, the proposal of preferences and options in respect of different features of the compounds, methods, uses, and compositions comprises the proposal of combinations of those preferences and options for the different features, insofar as they are combinable and compatible.

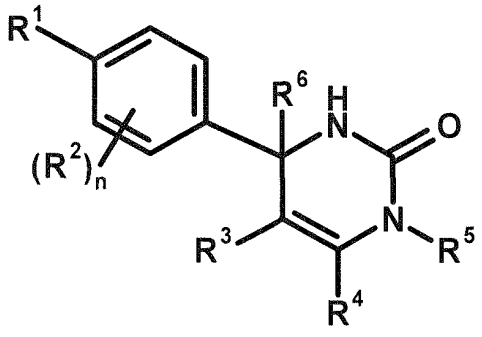
[0243] Methods for preparing a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof are illustrated as below. A method for preparing a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof is not however intended to be limited thereto.

[0244] Each compound obtained in each step may be isolated and/or purified by known methods such as distillation, recrystallization, and column chromatography, if necessary, but a reaction may optionally proceed to a sequential step without isolation and purification.

[0245] In particular, a compound of Formula [I] may be prepared according to the following

Preparation Methods 1 to 5, for example:

[0246]

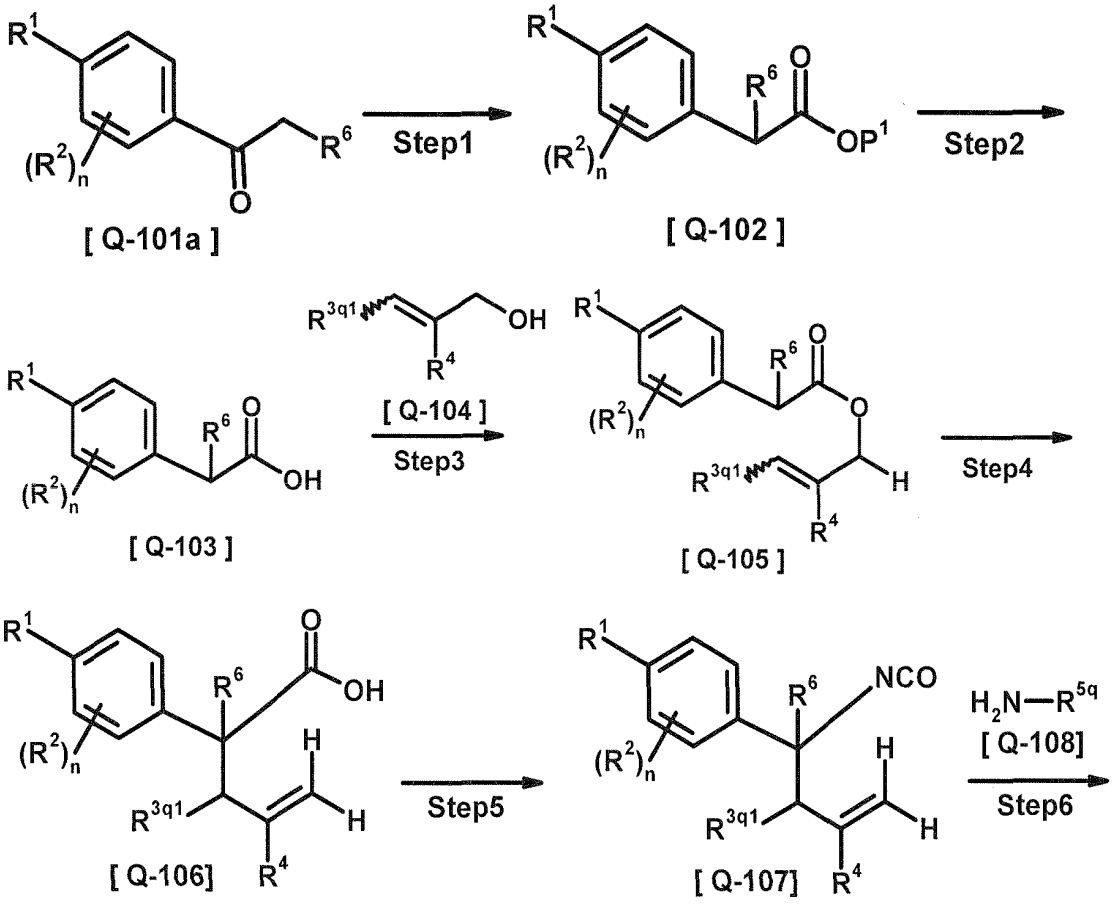


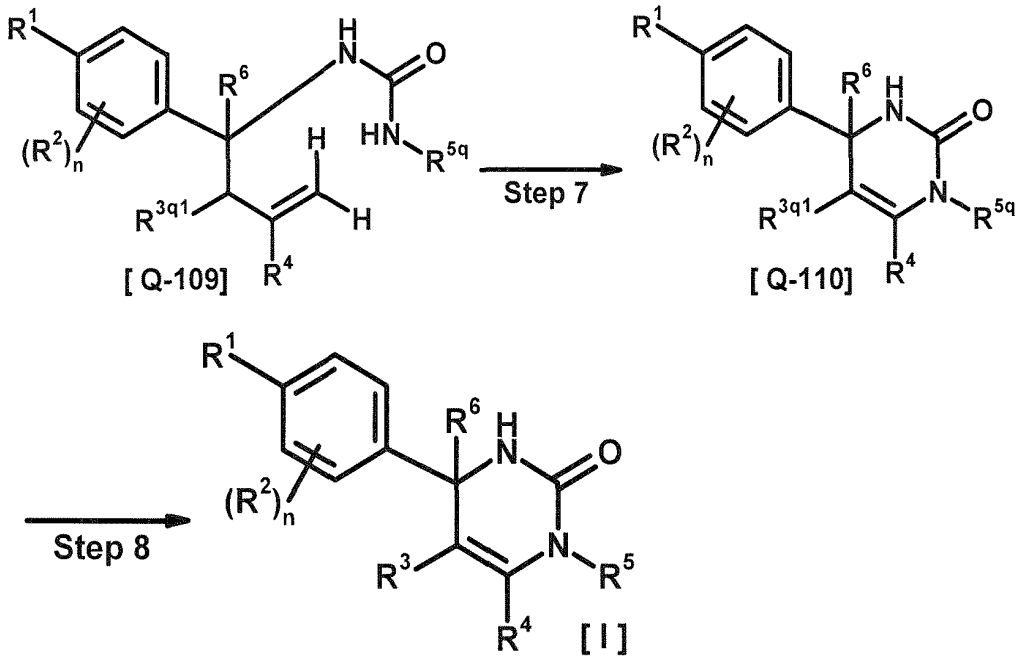
[I]

Each definition of each substituent in schemes in each Preparation Method is illustrative and is not limited thereto.

Preparation Method 1

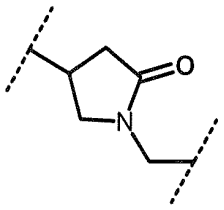
[0247] A method for preparing dihydropyrimidin-2-one compounds via Claisen reaction (1)





In the formula,

P^1 is for example C_{1-4} alkyl;
R^{3q1} is for example $-Y^b-CH_2OP^2$ (in which P^2 is a protective group such as trimethylsilyl (TMS) and tert-butyldimethylsilyl (TBDMS)), C_{1-6} alkyl optionally substituted with hydroxy protected with one P^2, C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b, 4-tetrahydropyranyl or 1-methanesulfonyl-3-azetidinyl;
Y^b is for example C_{1-6} alkylene or C_{3-6} cycloalkylene;
Group X^b is for example halogen or C_{1-6} alkyl;
R^{5q} is for example Y^c-COO-R^{q50} (in which R^{q50} is C_{1-4} alkyl), hydrogen, C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with hydroxy-C_{1-4} alkyl protected with one P^2;
Y^c is C_{1-6} alkylene optionally substituted with hydroxy protected with one P^2, CH_2-CH_2-O-CH_2 or $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;
m is an integer of 0, 1 or 2;
w is an integer of 0, 1 or 2;
Y^{c1} is for example C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl, phenylene, cross-linked C_{5-8} cycloalkylene or



;

and the other symbols have the same meanings as defined in [01].

Step 1

[0248] A compound of Formula [Q-102] may be prepared from a compound of Formula [Q-101a] by a rearrangement reaction with diacetoxyiodobenzene (e.g. a method described in Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 1097-1103).

[0249] A compound of Formula [Q-101a] may be prepared by Preparation Method 6 described below.

Step 2

[0250] A compound of Formula [Q-103] may be prepared from a compound of Formula [Q-102] by hydrolysis with a base.

[0251] The base includes sodium hydroxide, potassium hydroxide, and lithium hydroxide. A preferable base is sodium hydroxide.

[0252] A solvent includes methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, and water, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is a mixed solvent with ethanol and water.

[0253] A reaction temperature includes from room temperature to 100°C. A preferable reaction temperature is room temperature.

Step 3

[0254] A compound of Formula [Q-105] may be prepared by a condensation reaction of a compound of Formula [Q-103] with a compound of Formula [Q-104].

[0255] A condensation agent includes aqueous carbodiimide (WSC•HCl: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), and carbonyldiimidazole (CDI). For example, 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (HOBt•H_2O) or 4-dimethylaminopyridine (DMAP) may be optionally added thereto. A preferable condensation agent is a mixture of aqueous carbodiimide (WSC•HCl: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP).

[0256] A solvent includes toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, dioxane, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile, and acetone, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is dichloromethane.

[0257] A reaction temperature includes from 0°C to 100°C. A preferable reaction temperature is room temperature.

[0258] A compound of Formula [Q-104] may be prepared by Preparation Method 7-1 described below.

Step 4

[0259] A compound of Formula [Q-106] may be prepared from a compound of Formula [Q-105] in the presence of a base and a chlorosilane compound by Ireland Claisen rearrangement reaction (e.g. a method described in Org. Lett., 2007, 9, 4431-4434).

[0260] The base includes lithium diisopropylamide (LDA), lithium hexamethyldisilazide (LHMDS), and lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LiTMP). A preferable base is lithium diisopropylamide (LDA).

[0261] The chlorosilane compound includes trimethylsilyl chloride and tert-butyldimethylsilyl chloride. A preferable chlorosilane compound is trimethylsilyl chloride.

[0262] Hexamethylphosphoric triamide (HMPA) or N,N'-dimethylpropyleneurea (DMPU) may be added as an additive.

[0263] A solvent includes an ether type solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

[0264] A reaction temperature includes from -78°C to 80°C. A preferable reaction temperature is from -78°C to room temperature.

Step 5

[0265] A compound of Formula [Q-107] may be prepared from a compound of Formula [Q-106] in the presence of a base by an azidation reaction followed by Curtius rearrangement reaction.

[0266] An azidation agent includes DPPA.

[0267] The base includes triethylamine and diisopropylethylamine. A preferable base is triethylamine.

[0268] A solvent includes benzene, toluene, and xylene. A preferable solvent is toluene.

[0269] A reaction temperature includes from 0°C to 140°C. A preferable reaction temperature is 110°C.

Step 6

[0270] A compound of Formula [Q-109] may be prepared from a compound of Formula [Q-107] and a compound of Formula [Q-108]. When a compound of Formula [Q-108] is hydrochloride, one or more equivalent(s) of a base such as triethylamine may be optionally added.

[0271] A solvent inludes benzene, toluene, dichloromethane, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile, and acetone, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

[0272] A reaction temperature includes from 0°C to 80°C. A preferable reaction temperature is from 0°C to room

temperature.

[0273] A compound of Formula [Q-108] may be prepared by Preparation Method 8-2 described below.

Step 7

[0274] A compound of Formula [Q-110] may be prepared by an oxidative cleavage reaction of exo-olefin of a compound of Formula [Q-109], followed by a cyclization reaction with an acid.

[0275] The oxidative cleavage reaction includes ozone oxidation by reductive treatment. A reducing agent used in the oxidative cleavage reaction includes dimethyl sulfide and triphenylphosphine. A preferable reducing agent is dimethyl sulfide.

[0276] The acid used in the cyclization reaction includes hdyrochloric acid, acetic acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, and p-toluenesulfonic acid. A preferable acid is hdyrochloric acid. The acid used in the cyclization reaction may be mixed with reactants from the beginning or may be added to the reaction system after completion of the oxidative cleavage reaction.

[0277] A solvent includes methanol, ethanol, isopropyl alcohol, tert-butanol, dichloromethane, and chloroform, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is methanol, or a mixed solvent of methanol with dichloromethane.

[0278] A reaction temperature includes from -100°C to 80°C. A preferable reaction temperature is from -78°C to room temperature.

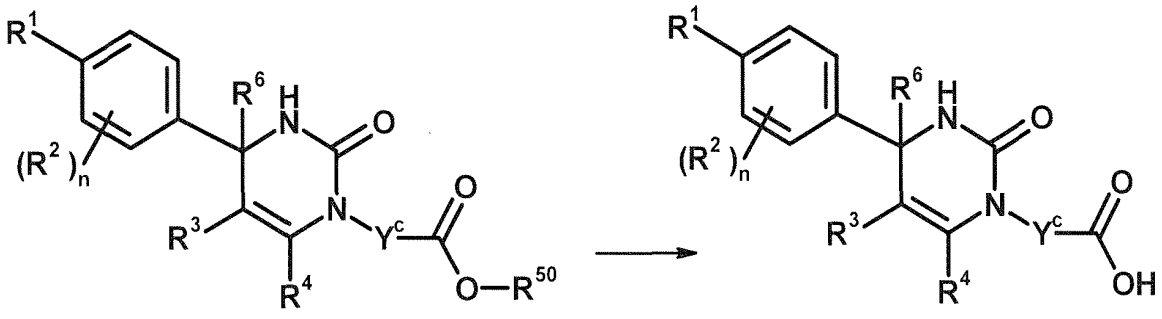
Step 8

[0279] A compound of Formula [I] may be prepared from a compound of Formula [Q-110] by the following method. For example, a compound which R^3 or R^5 has a hydroxyl group as a substituent in a compound of Formula [I] and the hydroxyl group is protected with P^2 may be prepared by a deprotection reaction of P^2. The deprotection reaction may be carried out from the compound obtained in the cyclization reaction by a method described in a reference (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 165-215). Alternatively, the reaction may be carried out under an acidic condition simultaneously with the cyclization reaction.

[0280] A compound which R^3 has a carboxyl group as a substituent in a compound of Formula [I] may be prepared by oxidizing a compound which R^{3q1} has a primary hydroxyl group as a substituent with Dess-Martin reagent to an aldehyde (e.g. a method described in J. Org. Chem., 2000, 65, 5498-5505), followed by an oxidation reaction of the aldehyde with 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO) and chlorous acid (e.g. a method described in J. Org. Chem., 1999, 64, 2564-2566). Alternatively, a compound which R^3 has a carboxyl group as a substituent may be prepared from a compound which R^{3q1} has an ester as a substituent by a hydrolysis reaction. The hydrolysis reaction may be carried out by a method of the above Step 2 or a hydrolysis reaction with an acid such as trifluoroacetic acid.

[0281] A compound which R^5 has a carboxyl group as a substituent in a compound of Formula [I] may be prepared by an oxidation reaction of a hydroxyl group or a hydrolysis reaction of an ester according to the Preparation Method of the compound which R^3 has a carboxyl group as a substituent.

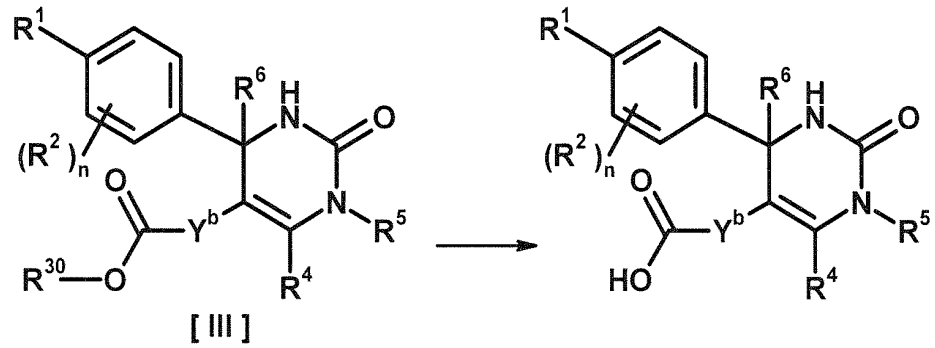
[0282] For example, when R^5 is "-Y^c-COO-R^{50}", the compound may be prepared by the following hydrolysis reaction:



[II]

wherein R^{50} is for example C_{1-4} alkyl and the other symbols have the same meanings as defined above.

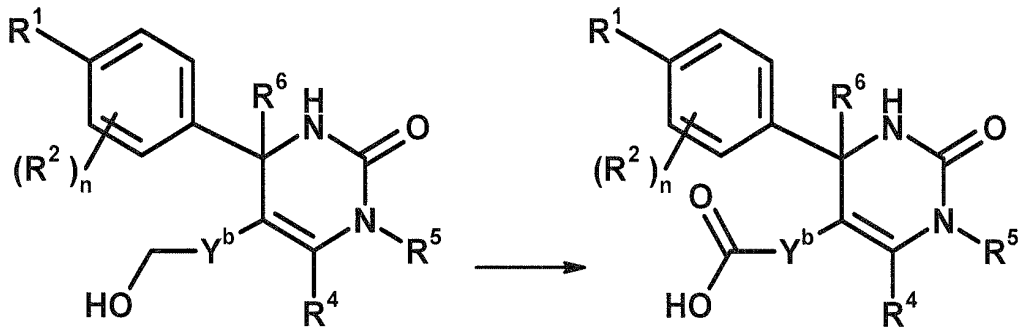
[0283] For example when R^3 is "-Y^b-COO-R^{30}", the compound may be prepared by the following hydrolysis reaction:



[III]

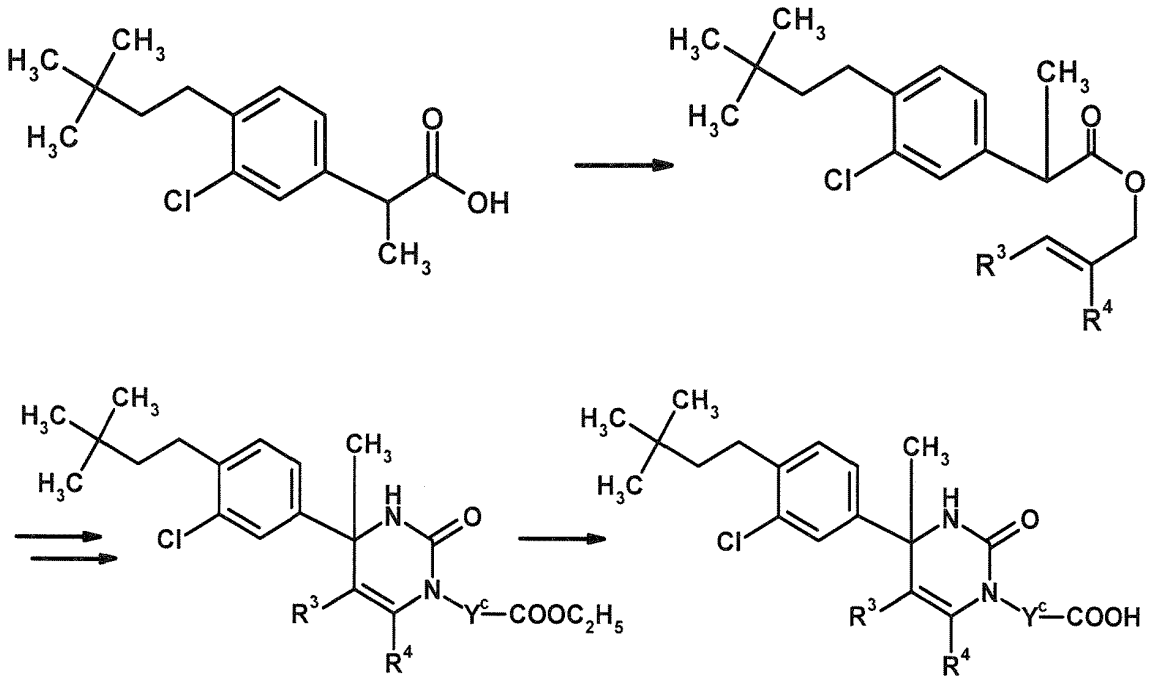
wherein R^{30} is for example C_{1-4} alkyl and the other symbols have the same meanings as defined above.

[0284] For example, when R^3 is "-Y^b-COO-R^{30}" in which R^{30} is hydrogen, the compound may be prepared by the following oxidation reaction:



wherein each symbol has the same meaning as defined above.

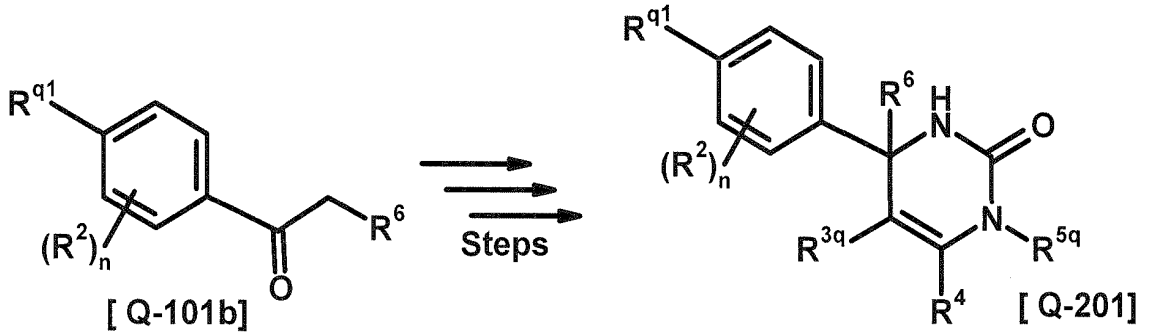
[0285] An example of Preparation Method 1 is as follows.



Preparation Method 2

A method for preparing dihydropyrimidin-2-one compounds via Claisen reaction (2)

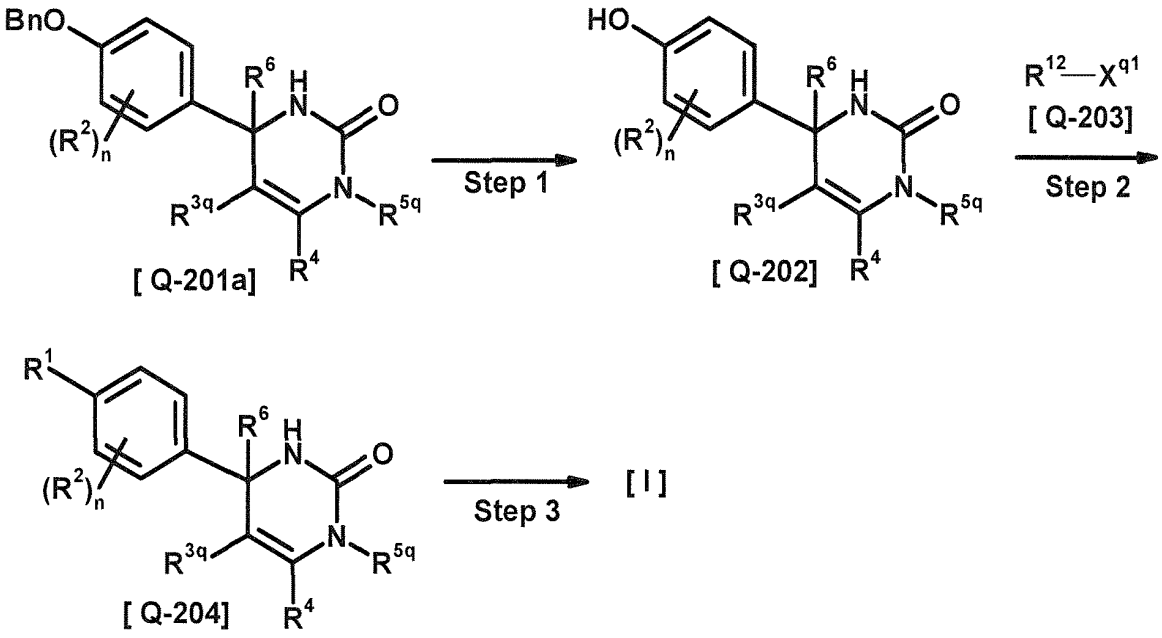
[0286] A compound of Formula [I] may be also prepared from a compound of Formula [Q-201] prepared from a compound of Formula [Q-101b] according to Preparation Method 1.



In the formula, R^{q1} is for example bromo, iodo or benzyloxy, R^{3q} is for example -Y^b-COO-R^{q30} (in which R^{q30} is C_{1-4} alkyl), C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy or C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with hydroxy-C_{1-4} alkyl protected with one P^2, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Preparation Method 2-1

[0287] A compound which R^1 is C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2} in Formula [I] may be prepared by the following method.



In the formula, Bn is benzyl, X^{q1} is a leaving group such as halogen or a hydroxyl group, R^{12} is a substituent (e.g. C_{3-6} alkyl) which combines together with the oxygen atom on the benzene ring to form C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2}, R^1 is for example C_{3-6} alkoxy or C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Step 1

[0288] A compound of Formula [Q-202] may be prepared by deprotecting the benzyl group of a compound of Formula [Q-201a] according to a method described in a reference (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts (2007) Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, p102-120). For example, the benzyl group may be removed by a reaction in the presence of Lewis acid in the step.

[0289] Lewis acid includes boron tribromide, boron trichloride, and trimethylsilyl iodide. A preferable Lewis acid is boron tribromide.

[0290] A solvent includes benzene, toluene, dichloromethane, and chloroform. A preferable solvent is dichloromethane.

[0291] A reaction temperature includes from -78°C to 80°C. A preferable reaction temperature is -78°C.

Step 2

[0292] A compound of Formula [Q-204] may be prepared from a compound of Formula [Q-202] and a compound of Formula [Q-203].

When X^{q1} is a leaving group such as halogen (alkylation reaction):

A compound of Formula [Q-202] may be coupled with a compound of Formula [Q-203] in the presence of a base to give a compound of Formula [Q-204].

[0293] The base includes sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, and sodium hydrogencarbonate. A preferable base is cesium carbonate.

[0294] A solvent includes diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, methylene chloride, chloroform, ethyl acetate, acetone, N,N-dimethylformamide, and dimethylsulfoxide. A preferable solvent is N,N-dimethylformamide.

[0295] A reaction temperature is from room temperature to 120°C. A preferable reaction temperature is 100°C.

[0296] When X^{q1} is a hydroxyl group (Mitsunobu reaction):

A compound of Formula [Q-202] may be subjected under Mitsunobu reaction with a compound of Formula [Q-203] in a solvent in the presence of bis(2-methoxyethyl)azodicarboxylate and triphenylphosphine to give a compound of Formula [Q-204].

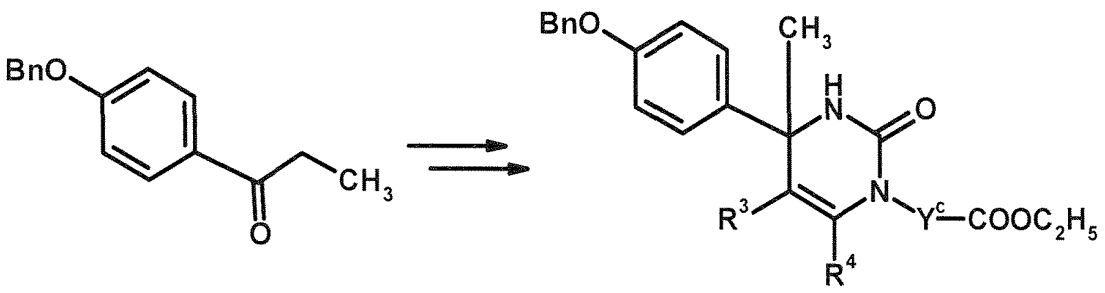
[0297] The solven includes methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran, and toluene. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

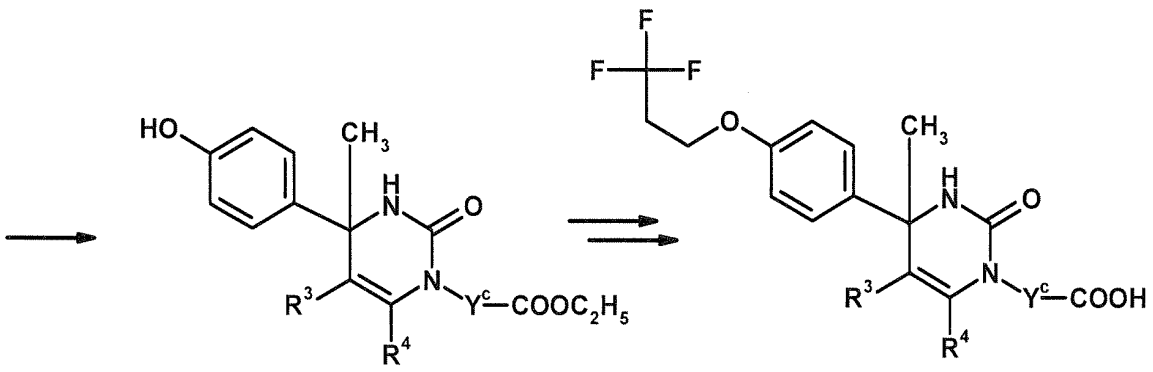
[0298] A reaction temperature includes from 0°C to 100°C. A preferable reaction temperature is from room temperature to 60°C.

Step 3

[0299] A compound of Formula [I] may be prepared from a compound of Formula [Q-204] according to Preparation Method 1 Step 8.

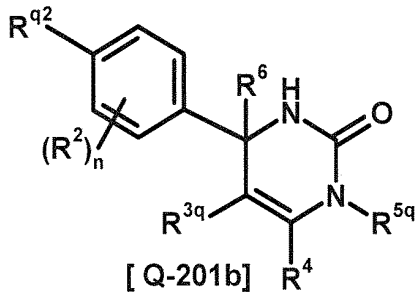
[0300] An example of Preparation Method 2-1 is as follows.





Preparation Method 2-2

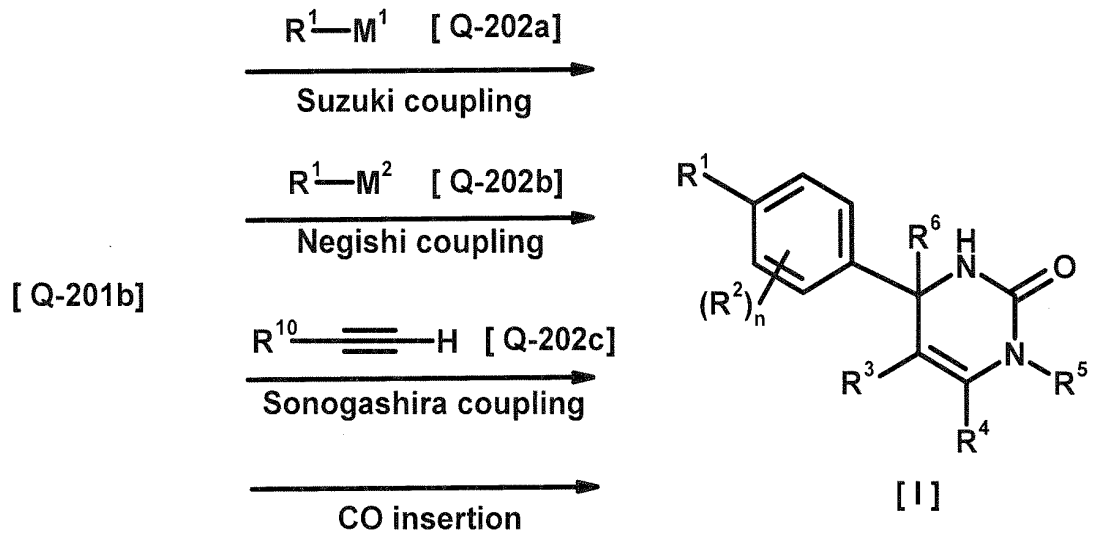
[0301] A compound which R^1 is, for example, C_{4-8} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1} in Formula [I] (provided that R^1 is not C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2}) may be prepared from a compound of Formula [Q-201b] by a cross coupling reaction or an insertion reaction of carbon monoxide:



[Q-201b]

wherein R^{q2} is for example bromo, iodo or trifluoromethane sulfonyloxy and the other symbols have the same meanings as defined above.

[0302] The cross coupling reaction includes a method described in a reference (e.g. a method described in F. Diederich, P. J. Stang (1998). Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Weinheim, Germany, Wiley-VCH), and the insertion reaction of carbon monoxide includes a method described in a reference (e.g. M. Schlosser (1994). Organometallics in Synthesis, Weinheim, Germany, Wiley-VCH).



In the formula, R^1 is for example C_{4-8} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1} (provided that R^1 is not C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent

selected from Group X^{a2}), R^{10} is for example C_{2-6} alkyl, M^1 is boronic acid, boronic acid ester or trifluoroborate salt, M^2 is zinc or zinc halide, and the other symbols have the same meanings as defined above.

[0303] For compounds of Formula [Q-202a], Formula [Q-202b], and Formula [Q-202c], a commercially available product (e.g. isobutylboronic acid, 1-hexylboronic acid pinacol ester, potassium (3,3-dimethylbutyl)trifluoroborate. butylzinc bromide, cyclohexylacetylene) may be used or they may be for example prepared from a commercially available R^1-X^{qq} (e.g. 1-chloro-3,3-dimethyl-butane, bromomethyl-cyclohexane; X^{qq} is chloro, bromo or iodo) according to known methods.

[0304] For example, a compound of Formula [Q-202a] may be prepared by the following method.

[0305] A compound which M^1 is boronic acid may be prepared by preparing Grignard reagent from a commercially available compound such as R^1-Br and magnesium to react with trimethyl borate, triisopropyl borate, for example.

[0306] A compound which M^1 is boronic acid ester may be prepared by reacting a boronic acid compound with pinacol.

[0307] A compound which M^1 is trifluoroborate salt may be prepared by reacting a boronic acid compound with potassium hydrogen fluoride.

[0308] For example, a compound of Formula [Q-202b] may be prepared from a commerically available compound such as R^1-I and zinc.

[0309] An activating agent of zinc includes iodine, trimethylsilyl chloride and 1.2-dibromoethane, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable activating agent is trimethylsilyl chloride or 1,2-dibromoethane.

[0310] A solvent includes tetrahydrofuran, N,N-dimethylfonnamide, and N,N-dimethylacetamide. A preferable solvent is tetrahydrofuran or dimethylacetamide.

[0311] A reaction temperature includes from room temperature to 80°C. A preferable reaction temperature is room temperature.

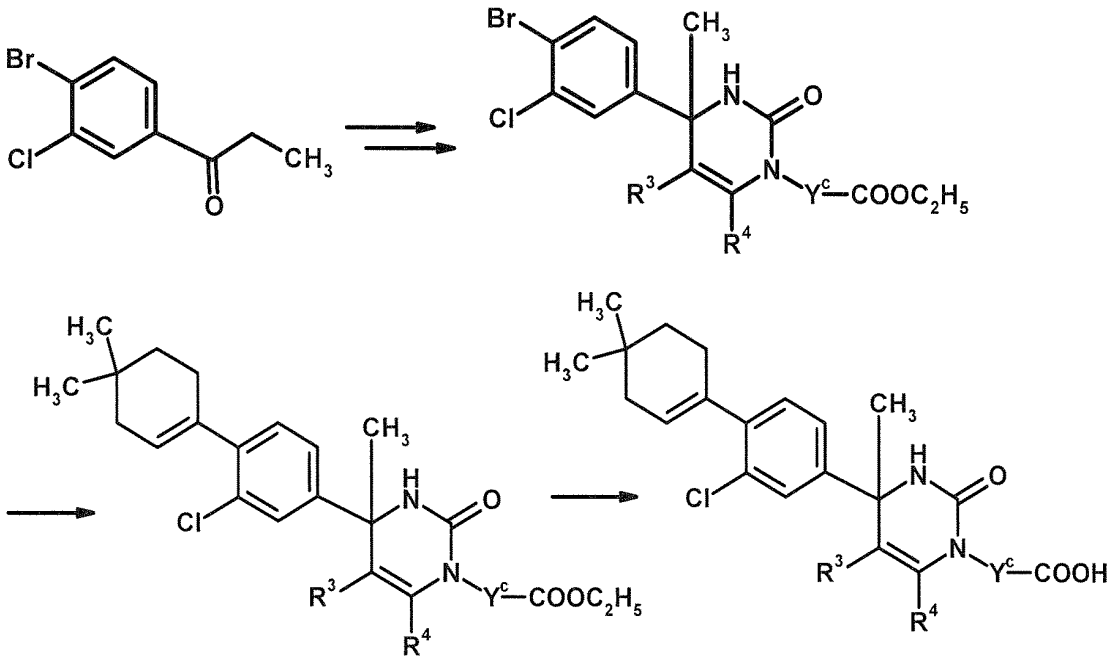
[0312] For example, a commerically available product such as 3,3-dimethyl-1-butyne, cyclohexylacetylene, and phenylacetylene may be used for a compound of Formula [Q-202c].

[0313] An alkynylene compound of Formula [I] obtained by Sonogashira reaction may be converted into an alkyl compound by a catalytic hydrogen addition reaction with a catalyst such as palladium on carbon, platinum on carbon, and rhodium-alumina.

[0314] In the insertion reaction of carbon monoxide, a compound of Formula [Q-201b] may be reacted in an alcohol solvent such as ethanol to convert into an ester corresponding to the alcohol.

[0315] In a compound of Formula [I], a compound which R^3 or R^5 has a hydroxyl group as a substituent, a compound which R^3 has a carboxyl group as a substituent or a compound which R^5 has a carboxyl group as a substituent may be prepared according to Preparation Method 2-1 Step 3.

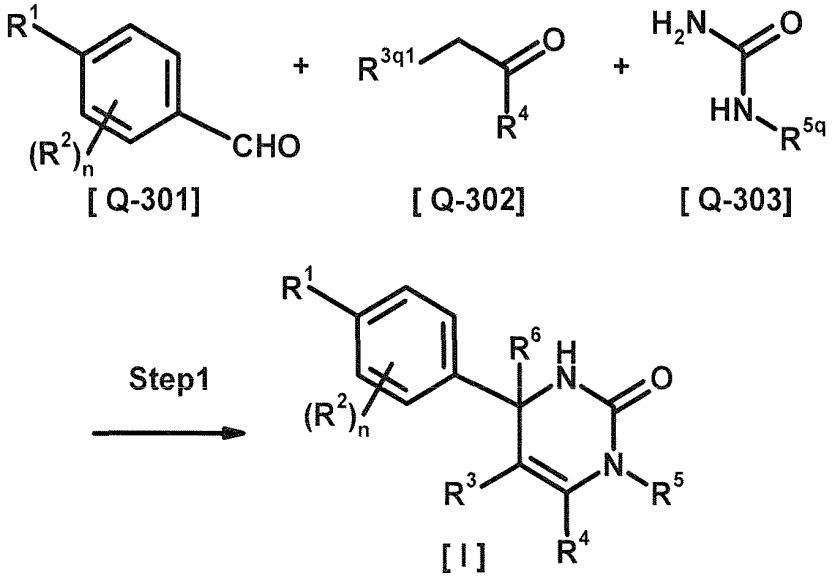
[0316] An example of Preparation Method 2-2 is as follows.



Preparation Method 3

A method for preparing dihydropyrimidin-2-one compounds via Biginelli Reaction

[0317] A compound which R^6 is hydrogen in a compound of Formula [I] may be prepared by Biginelli reaction.



In the formula, R^6 is hydrogen and each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

[0318] A compound of Formula [I] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-301], a compound of Formula [Q-302], and a compound of Formula [Q-303] in the presence of an acid.

[0319] The acid includes hdyrochloric acid, acetic acid, trimethylchlorosilane, and p-toluenesulfonic acid. A preferable acid is trimethylchlorosilane.

[0320] A solvent includes toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, dioxane, N.N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile, and acetone, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent in the reaction is a mixed solvent of acetonitrile and N,N-dimethylformamide.

[0321] A reaction temperature includes from 0°C to 140°C. A preferable reaction temperature is from room temperature to 120°C.

[0322] A compound of Formula [Q-301] may be prepared by Preparation Method 6 described below.

[0323] A compound of Formula [Q-302] may be prepared by Preparation Method 7-2 described below.

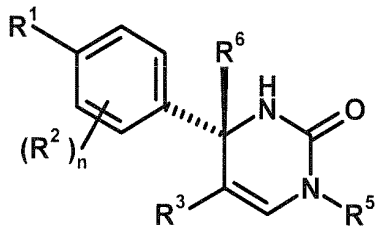
[0324] A compound of Formula [Q-303] may be prepared by Preparation Method 8-3 described below.

[0325] A compound which R^3 or R^5 has a hydroxyl group as a substituent, a compound which R^3 has a carboxyl group as a substituent or a compound which R^5 has a carboxyl group as a substituent in a compound of Formula [I] may be prepared according to Preparation Method 2-1 Step 3.

Preparation Method 4

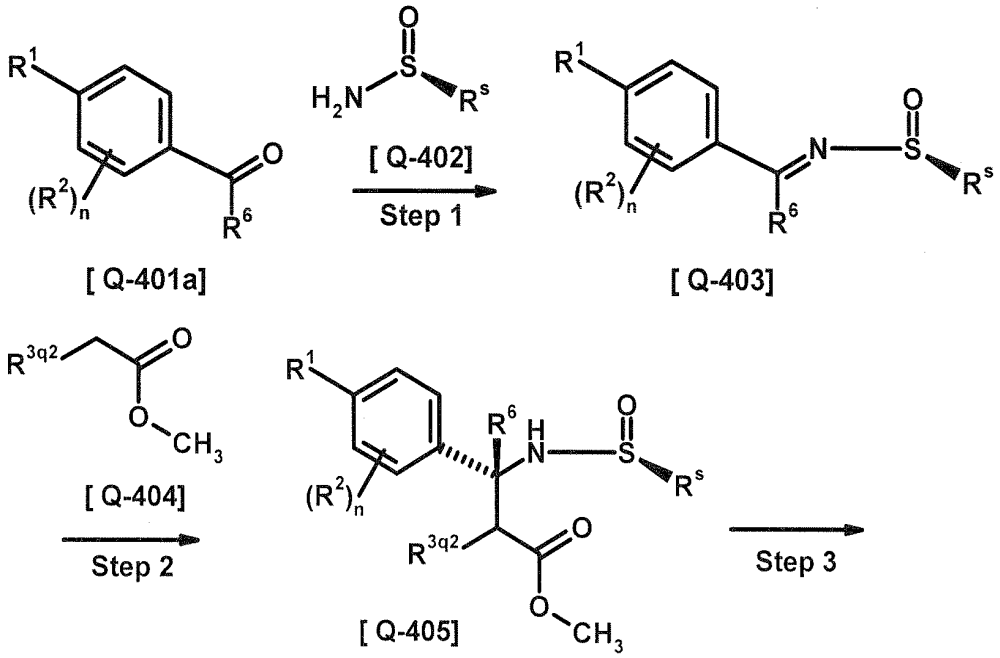
A method for preparing dihydropyrimidin-2-one compounds using optically active sulfinyl amide (1)

[0326] A compound of Formula [IV-D] wherein R^4 is hydrogen in a compound of Formula [I]:



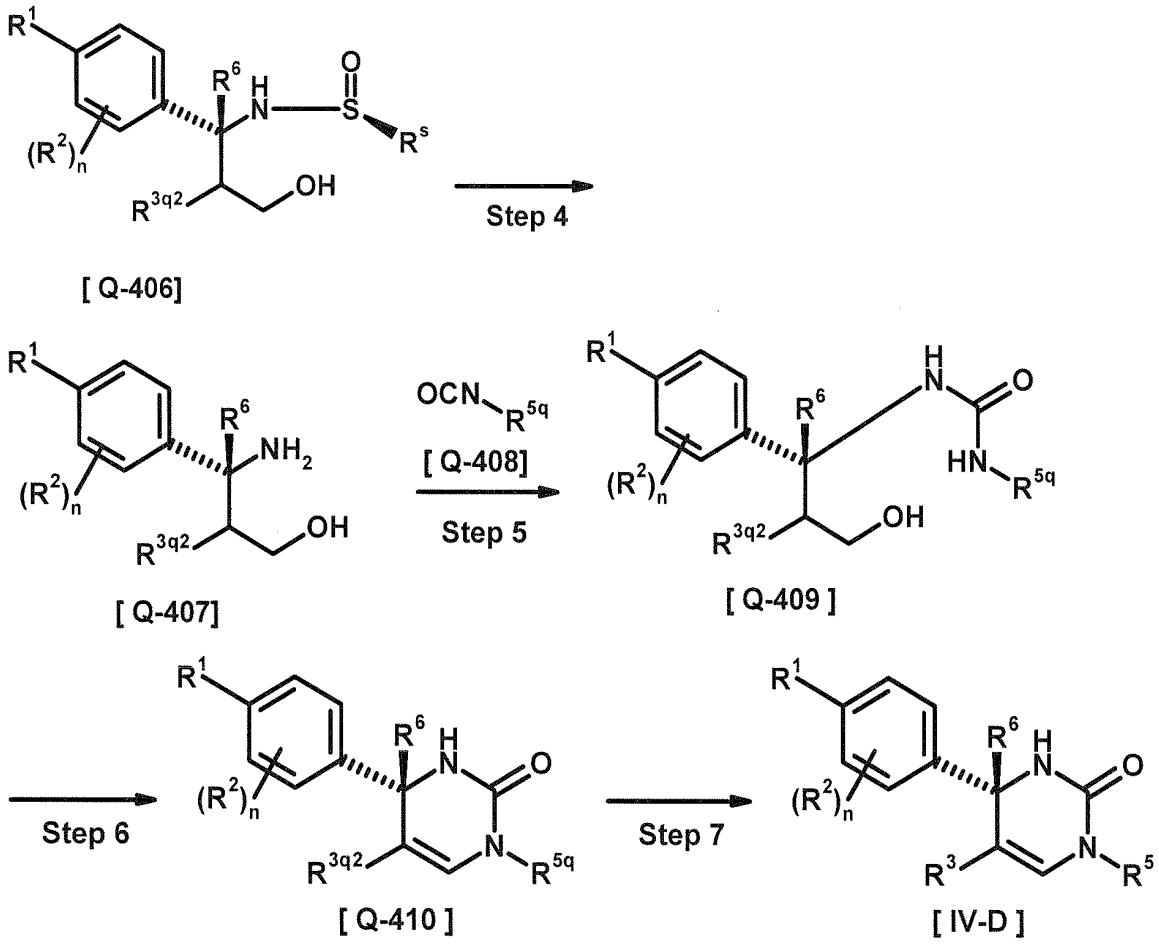
[IV-D]

may be prepared under an asymmetric synthesis with optically active sulfinyl amide.



[Q-401a] [Q-402] Step 1 [Q-403]

[Q-404] Step 2 [Q-405] Step 3

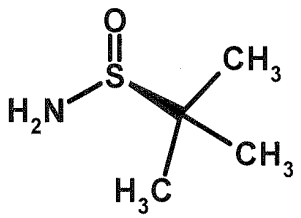


In the formula, R^{3q2} is for example -Y^b-CH_2OP^3 (in which P^3 is a protective group such as tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS) and benzyl), C_{1-6} alkyl optionally substituted with a hydroxyl group protected with one P^3, C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b, 4-tetrahydropyranyl or 1-methanesulfonyl-3-azetidinyl; R^s is for example tert-butyl; and the other symbols have the same meanings as defined above.

Step 1

[0327] A compound of Formula [Q-403] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-401a] and a compound of Formula [Q-402] in the presence of Lewis acid according to a method described in a reference (e.g. a method described in G. K. Datta; J. A. Ellman, J. Org. Chem. 2010, 75.6283-6285).

[0328] An illustrative example of a compound of Formula [Q-402] includes the following compound.



[0329] Lewis acid includes Lewis acid such as tetraalkyl orthotitanate. A preferable Lewis acid is tetraethyl orthotitanate.

[0330] A solvent includes benzene, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, and cyclopentylmethyl ether. A preferable solvent is cyclopentylmethyl ether.

[0331] A reaction temperature includes from room temperature to 120°C. A preferable reaction temperature is 110°C.

[0332] A commercially available product may be used for a compound of Formula [Q-401a] or it may be prepared by known methods or Preparation Method 6.

Step 2

[0333] A compound of Formula [Q-405] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-403] and a compound of Formula [Q-404] in the presence of a base according to a method described in a reference (e.g. a method described in T. P. Tang; J. A. Ellman, J. Org. Chem. 2002, 67, 7819-7832).

[0334] The base includes lithium diisopropylamide (LDA), lithium hexamethyldisilazide (LHMDS), and lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LiTMP). A preferable base is lithium diisopropylamide (LDA) or lithium hexamethyldisilazide (LHMDS).

[0335] A solvent includes benzene, toluene, xylene, hexane, tetrahydrofuran, dioxane, and 1,2-dimethoxyethane, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

[0336] A reaction temperature includes from -78°C to room temperature. A preferable reaction temperature is from -78°C to 0°C.

[0337] To improve diastereoselectivity, an additive such as titanium (IV) chlorotriisopropoxy may be also added.

[0338] An equivalent amount of the base includes from 1 to 3 equivalent(s). A preferable amount is 2.1 equivalents.

[0339] A commercially available product may be used for a compound of Formula [Q-404] or it may be prepared by known methods or Preparation Method 6.

Step 3

[0340] A compound of Formula [Q-406] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-405] with a reducing agent.

[0341] The reducing agent includes diisobutylaluminum hydride, lithium aluminum hydride, and lithium borohydride. A preferable reducing agent is diisobutylaluminum hydride.

[0342] A solvent includes toluene, dichloromethane, diethyl ether, and tetrahydrofuran. A preferable solvent is toluene.

[0343] A reaction temperature includes from -78°C to room temperature. A preferable reaction temperature is from -78°C to 0°C.

Step 4

[0344] A compound of Formula [Q-407] may be prepared by hydrolyze a compound of Formula [Q-406] under an acidic condition.

[0345] The acid includes hdyrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, and p-toluenesulfonic acid. A preferable acid is hdyrochloric acid.

[0346] A solvent includes tetrahydrofuran, methanol, ethanol, and isopropyl alcohol, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is methanol.

[0347] A reaction temperature includes from 0°C to 60°C. A preferable reaction temperature is from 0°C to room temperature.

Step 5

[0348] A compound of Formula [Q-409] may be prepared from a compound of Formula [Q-407] and a compound of Formula [Q-408].

[0349] A solvent includes benzene, toluene, dichloromethane, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile, and acetone, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

[0350] A reaction temperature includes from 0°C to 80°C. A preferable reaction temperature is from 0°C to room temperature.

Step 6

[0351] A compound of Formula [Q-410] may be prepared by an oxidation reaction of a compound of Formula [Q-409], followed by a cyclization reaction.

[0352] The oxidizing agent includes 2-azaadamantane-N-oxyl (AZADO), 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy radical (TEMPO), and Dess-Martin reagent (DMP). Diacetoxyiodobenzene or sodium hydrochlorite, for example, may be optionally added as a co-oxidizing agent. A preferable oxidizing agent in the reaction is a mixture of 2,2,6,6-tetramethyl-l-piperidinyloxy radical (TEMPO) and diacetoxyiodobenzene.

[0353] The acid in the cyclization reaction includes hdyrochloric acid, trifluoroacetic acid, and p-toluenesulfonic acid. A preferable acid is trifluoroacetic acid.

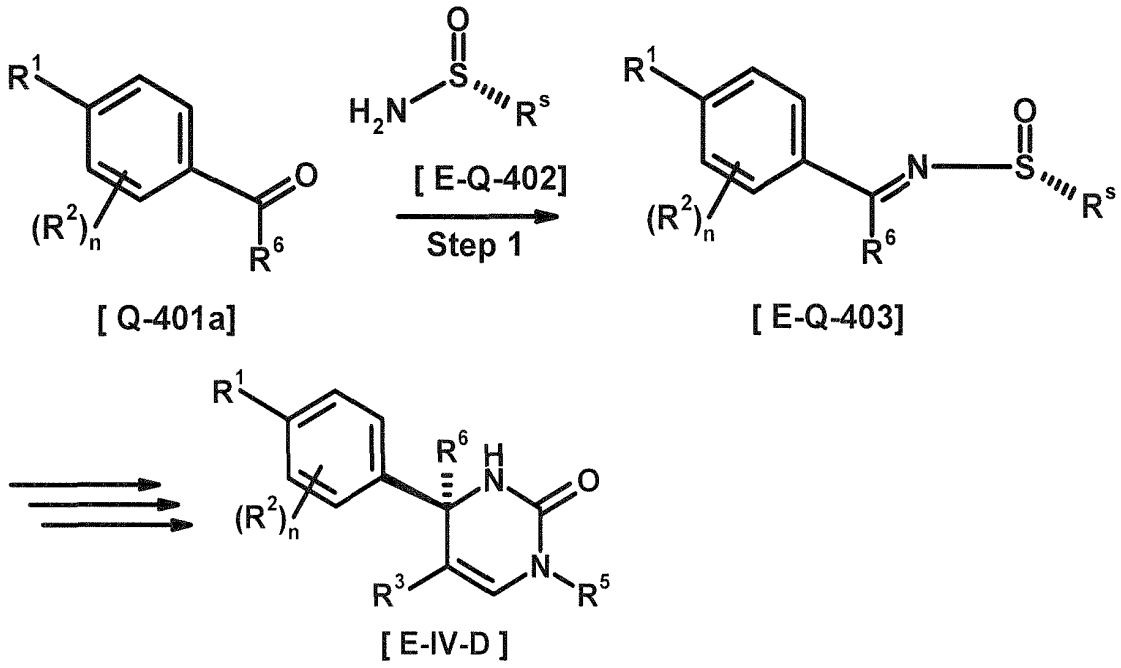
[0354] A solvent includes tert-butanol, benzene, toluene, dichloromethane, chloroform, ethyl acetate, and acetonitrile. A preferable solvent in the reaction is dichloromethane or chloroform.

[0355] A reaction temperature includes from 0°C to 80°C. A preferable reaction temperature is from 0°C to room temperature.

Step 7

[0356] A compound which R^3 or R^5 has a hydroxyl group as a substituent, a compound which R^3 has a carboxyl group as a substituent or a compound which R^5 has a carboxyl group as a substituent in a compound of Formula [IV-D] may be prepared according to Preparation Method 1 Step 8.

[0357] The following compound of Formula [E-IV-D] may be prepared using an enantiomer (i.e., a compound of Formula [E-Q-402]) of a compound of Formula [Q-402] according to Preparation Method 4.

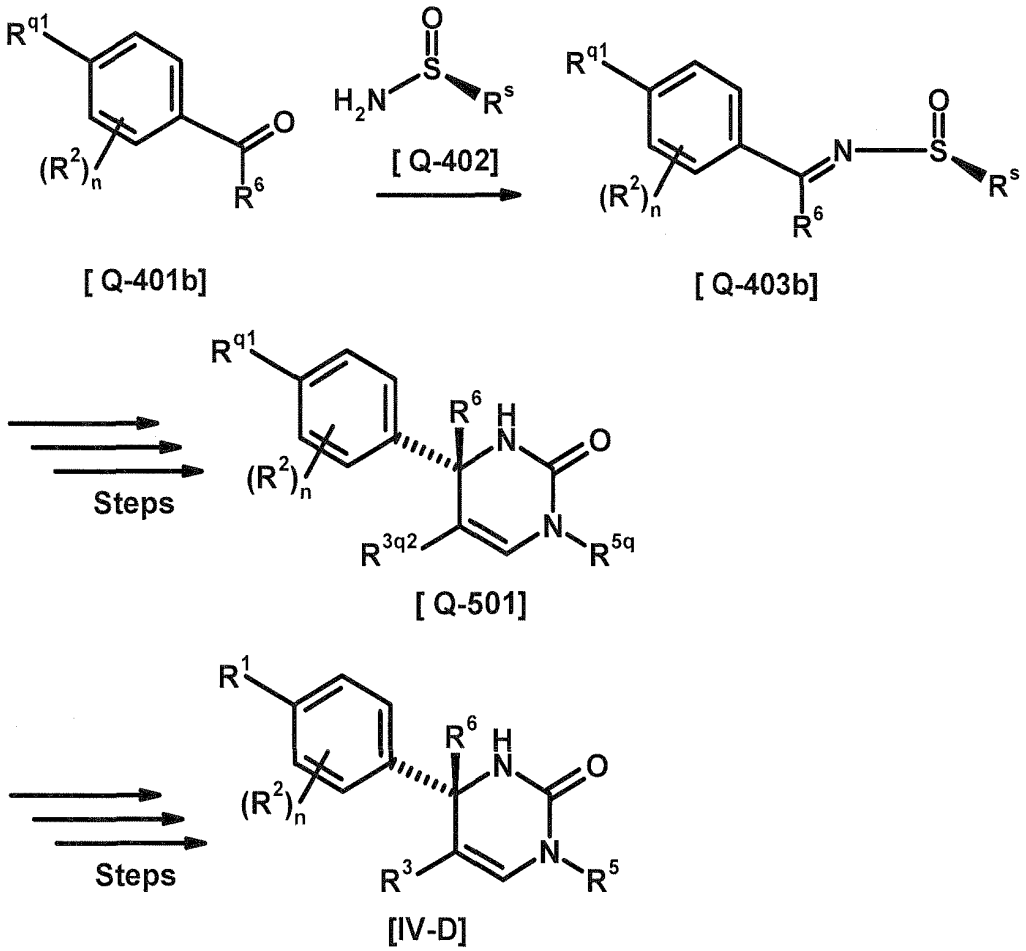


Preparation Method 5

A method for preparing dihydropyrimidin-2-one compounds using optically active sulfinyl amide (2)

Alternative method for preparing a compound of Formula [IV-D]

[0358] A compound of Formula [Q-501] may be prepared from a compound of Formula [Q-401b] and a compound of Formula [Q-402] according to Preparation Method 4. A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-501] according to the following Preparation Method 5-1 or 5-2.

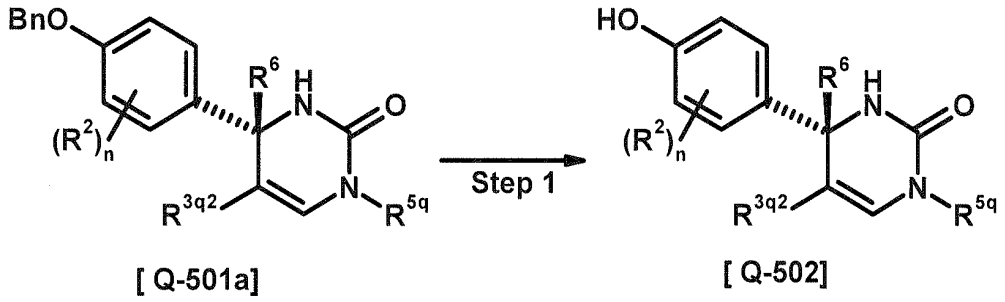


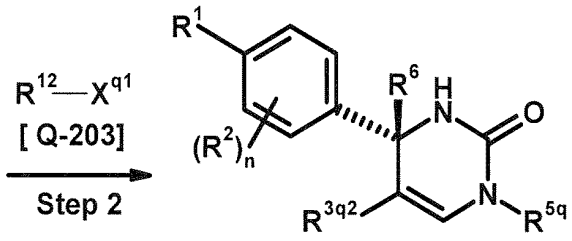
In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Preparation Method 5-1

[0359] When R^{q1} is for example a hydroxyl group in a compound of Formula [Q-501]:

For example, a compound of Formula [Q-503] which R^1 is C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2} in Formula [IV-D] may be prepared by the following method.





[Q-503]

In the formula, R^1 is C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2}, and the other symbols have the same meanings as defined above.

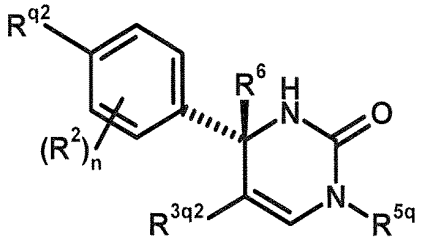
[0360] A compound of Formula [Q-501a] may be prepared from a compound which R^{q1} is a benzyl ether group in a compound of Formula [Q-401b] according to Preparation Method 4.

[0361] A compound of Formula [Q-503] may be prepared from a compound of Formula [Q-501 a] according to Preparation Method 2-1.

Preparation Method 5-2

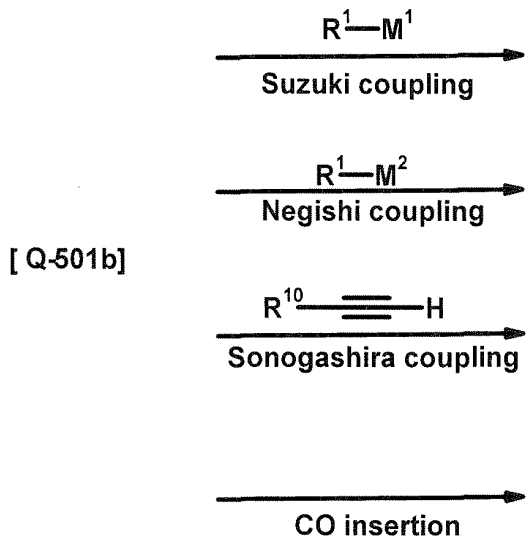
[0362] When R^{q1} is for example bromo, iodo or trifluoromethanesulfonyloxy group in a compound of Formula [Q-501]:

A compound which R^1 is a substituent such as C_{4-8} alkyl and C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1} in Formula [IV-D] (provided that R^1 is not C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2}) may be prepared from a compound of the following Formula [Q-501b] by a cross coupling reaction or an insertion reaction of carbon monoxide.



[Q-501b]

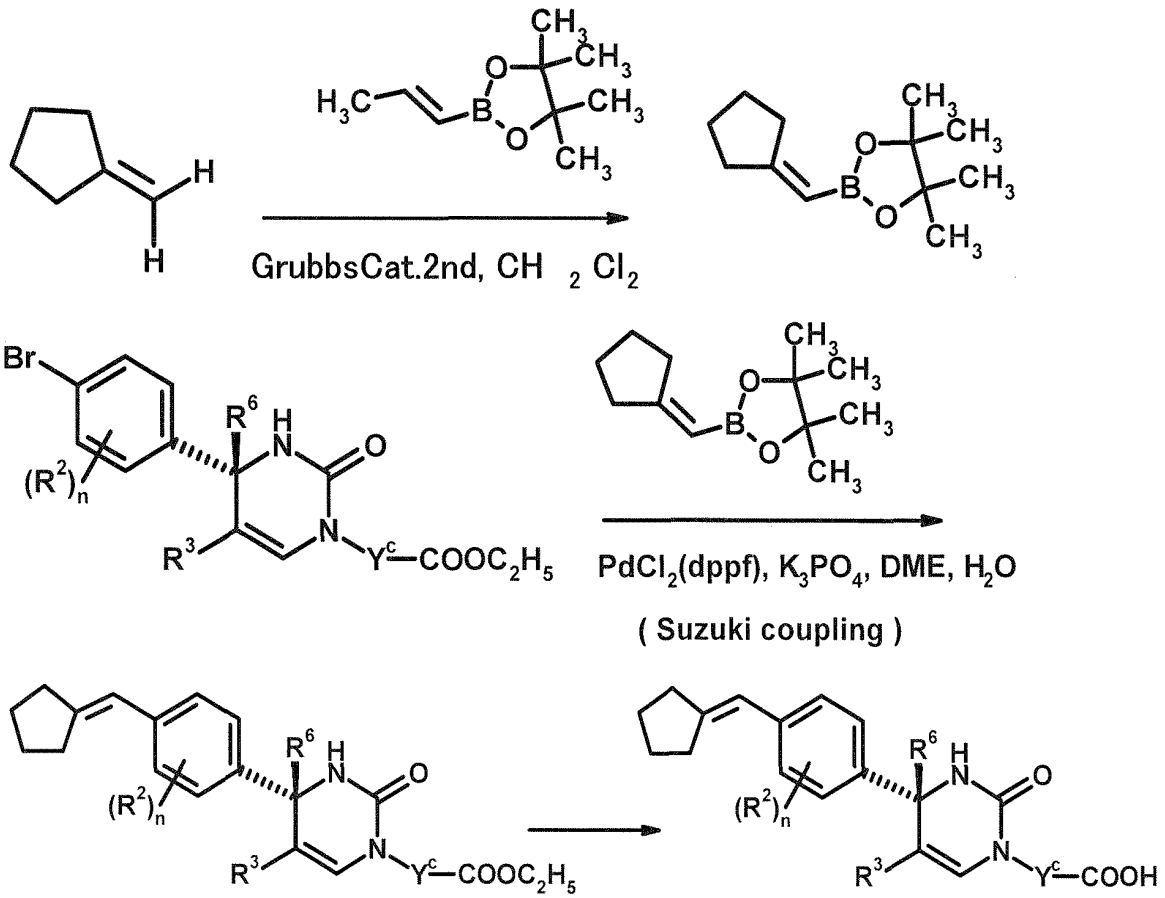
In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.



In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

[0363] A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-501b] according to Preparation Method 2-2.

[0364] In particular, Preparation Method 5-2 (Suzuki coupling) is for example as follows. A compound of Formula [R^1-M^1] may be synthesized by a common procedure.



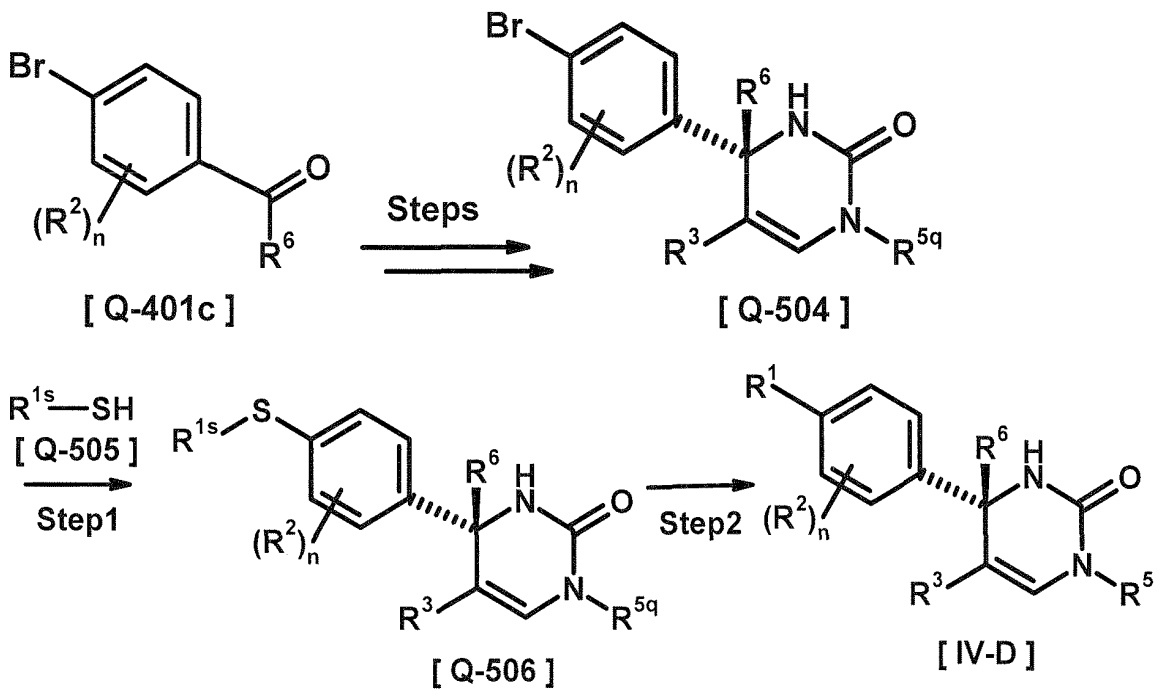
In the formula, GrubbsCat.2nd means a second-generation Grubbs catalyst, (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)-ruthenium, and the other symbols have the same mean-

ings as defined above.

Preparation Method 5-3

[0365] When R^{q1} is bromo in a compound of Formula [Q-501] (i.e., a compound of Formula [Q-504]):

A compound which R^1 is C_{3-6} alkylsulfanyl, C_{3-6} alkylsulfinyl, C_{3-6} alkylsulfonyl, C_{3-6} cycloalkylsulfanyl, C_{3-6} cycloalkylsulfinyl or C_{3-6} cycloalkylsulfonyl in Formula [IV-D] may be prepared by the following method.



In the formula,

R^{1s} is C_{3-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,
R^1 is C_{3-6} alkylsulfanyl or C_{3-6} cycloalkylsulfanyl,
R^{5q} is $-Y^c$-$COOR^{q50}$ wherein Y^c is C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy and R^{q50} is hydrogen or C_{1-4} alkyl,
R^5 is $-Y^c$-COOH,
R^6 is methyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

[0366] A compound of Formula [Q-504] may be prepared from a compound of Formula [Q-401 c] using Preparation Method 5.

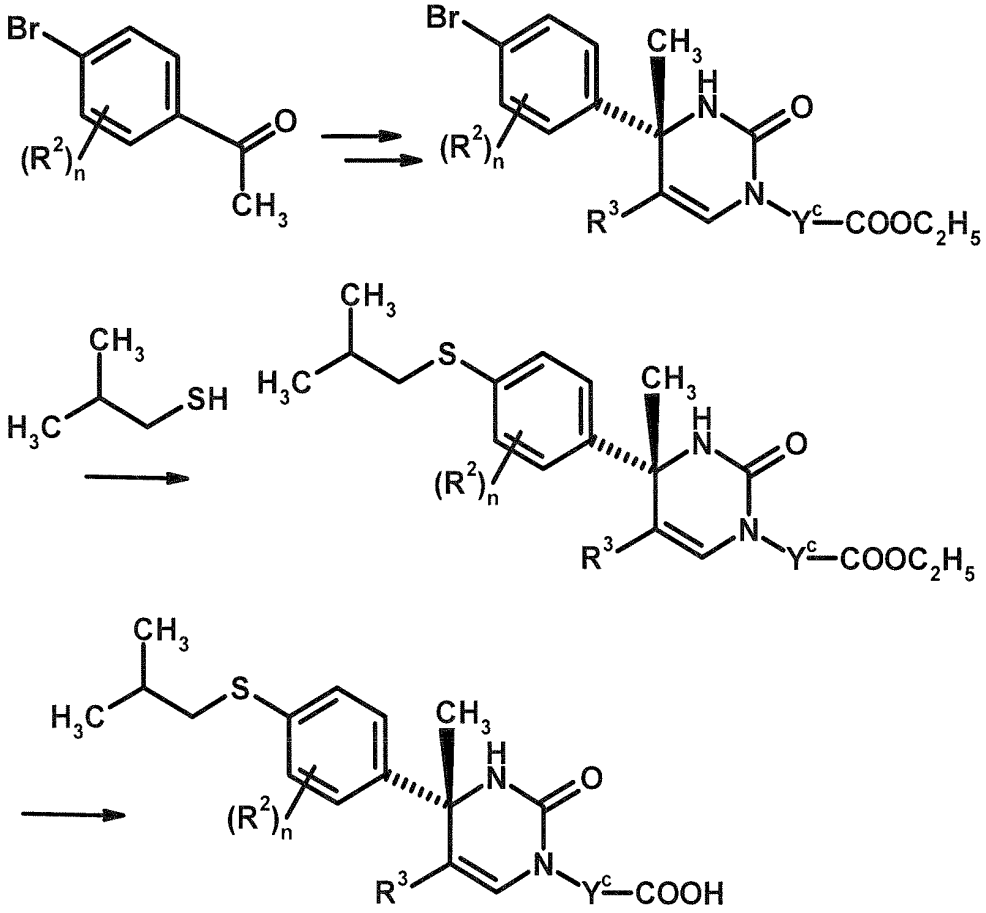
Step 1

[0367] A compound of Formula [Q-506] may be prepared by a coupling reaction of a compound of Formula [Q-504] and a compound of Formula [Q-505] according to a method described in a literature such as a method described in Org. Lett. 2004, 6, 4587-4590, for example.

Step 2

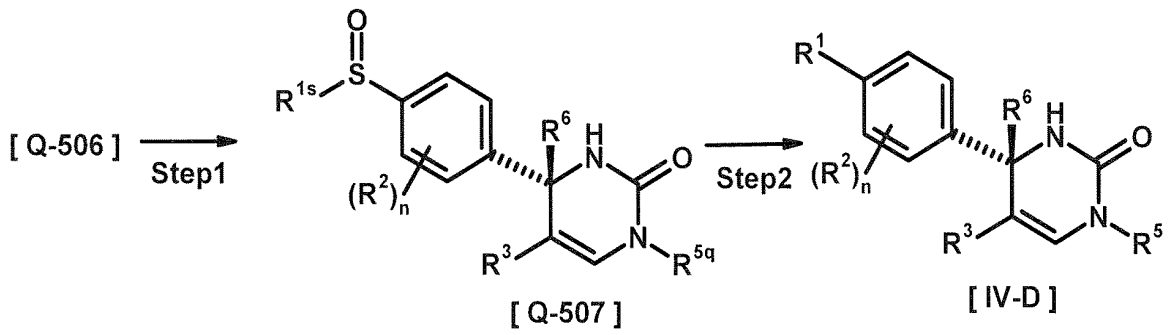
[0368] A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-506] according to Preparation Method 1 Step 8.

[0369] For example, an illustrative example of Preparation Method 5-3 includes the following reactions:



Preparation Method 5-3-A

[0370]



[0371] In the formula,

R^{1s} is C_{3-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,
R^1 is C_{3-6} alkylsulfinyl or C_{3-6} cycloalkylsulfinyl,
R^{5q} is -Y^c-$COOR^{q50}$ wherein Y^c is C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy and R^{q50} is hydrogen or C_{1-4} alkyl,
R^5 is -Y^c-COOH,
R^6 is methyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Step 1

[0372] A compound of Formula [Q-507] may be prepared by an oxidation reaction of sulfide of a compound of Formula

[Q-506].

[0373] An oxidizing agent includes hydrogen peroxide, peracetic acid, hydroperoxide, permanganate, meta-chloroperbenzoic acid, and sodium hypochlorite. A preferable oxidizing agent is meta-chloroperbenzoic acid.

[0374] A solvent includes benzene, dichloromethane, acetonitrile, and water, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is dichloromethane.

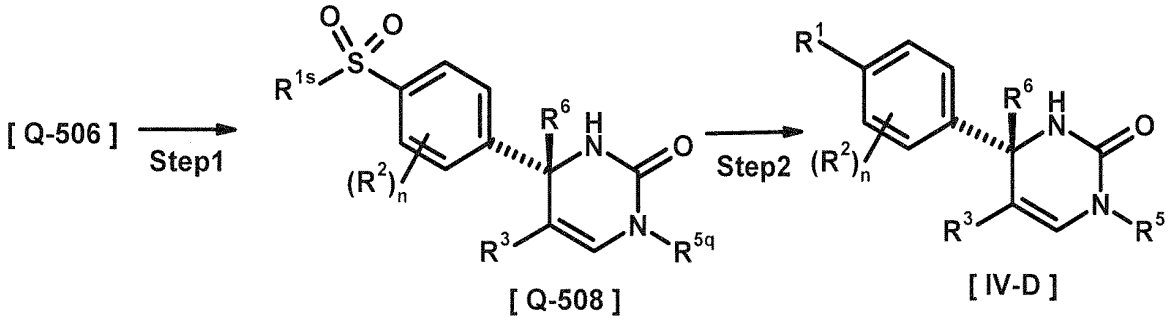
[0375] A reaction temperature includes from -78°C to room temperature. A preferable reaction temperature is -78C.

Step 2

[0376] A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-507] according to Preparation Method 1 Step 8.

Preparation Method 5-3-B

[0377]



[0378] In the formula,

R^{1s} is C_{3-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,
R^{1} is C_{3-6} alkylsulfonyl or C_{3-6} cycloalkylsulfonyl,
R^{5q} is $-Y^{c}-COOR^{q50}$ wherein Y^{c} is C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy and
R^{q50} is hydrogen or C_{1-4}alkyl,
R^{5} is $-Y^{c}-COOH$,
R^{6} is methyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Step 1

[0379] A compound of Formula [Q-508] may be prepared by an oxidation reaction of sulfide of a compound of Formula [Q-506].

[0380] An oxidizing agent includes oxone, meta-chloroperbenzoic acid, and potassium permanganate. A preferable oxidizing agent is meta-chloroperbenzoic acid.

[0381] A solvent includes benzene, dichloromethane, acetonitrile, and water, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is dichloromethane.

[0382] A reaction temperature includes from -78°C to room temperature. A preferable reaction temperature is room temperature.

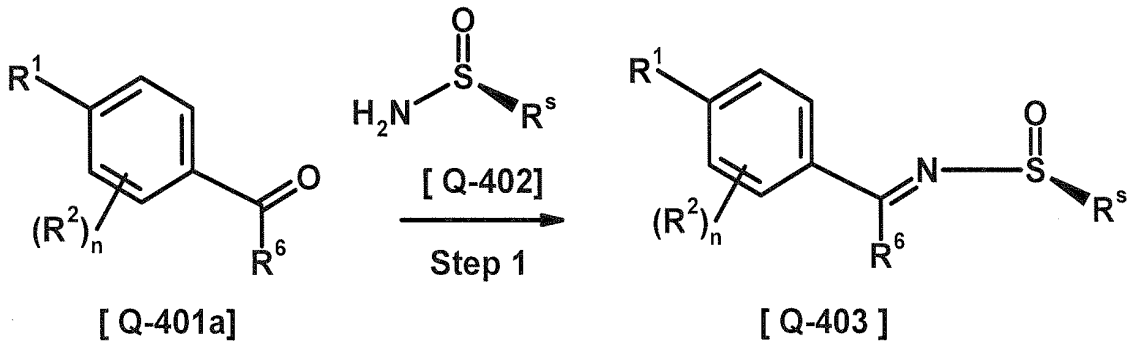
Step 2

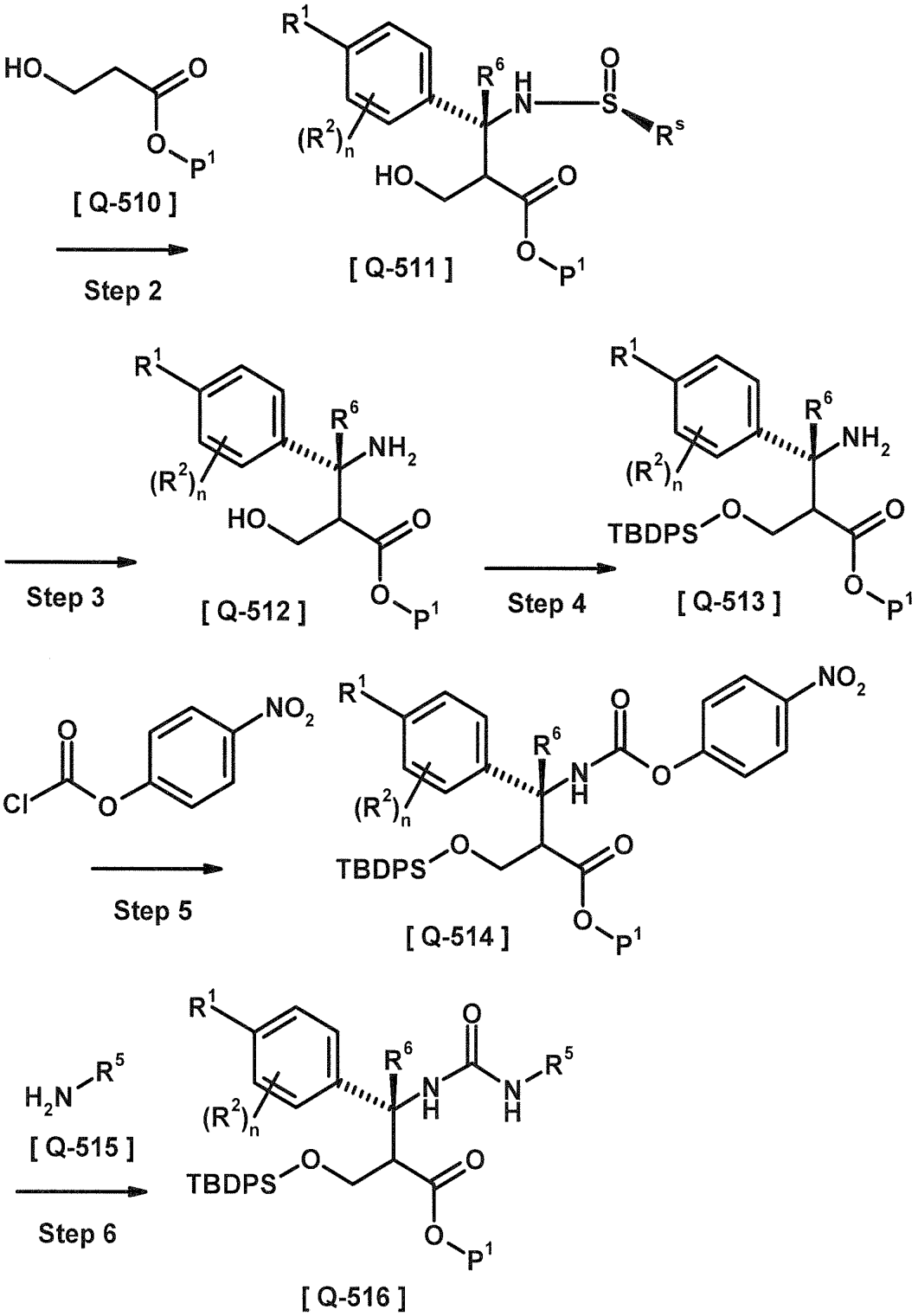
[0383] A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-508] according to Preparation Method 1 Step 8.

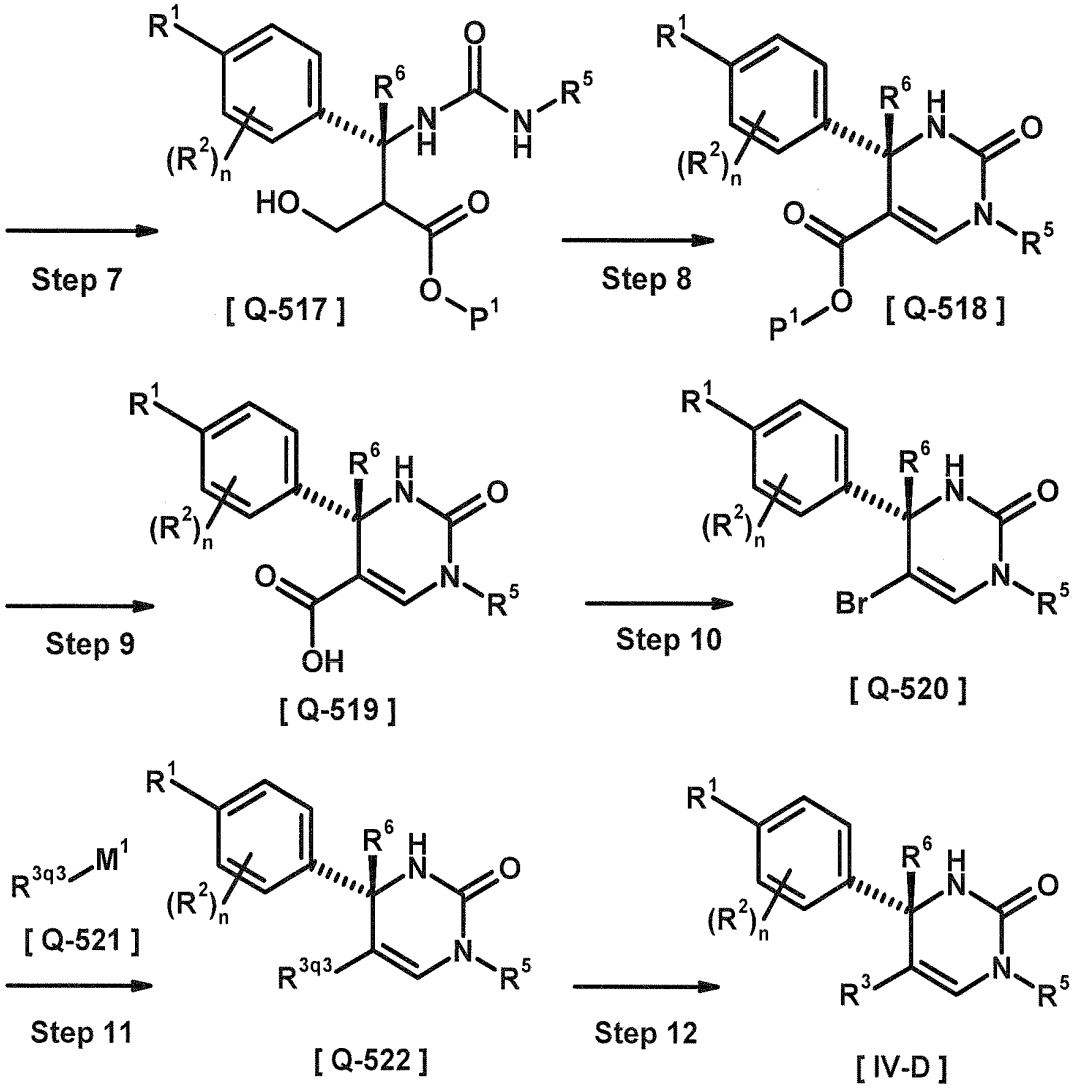
Preparation Method 5-4

Preparation Method of dihydropyrimidin-2-one compounds using optically active sulfinylamide (4) (i.e., An alternative method for preparing a compound of Formula [IV-D] using p-nitrophenyl chloroformate)

[0384] A compound of Formula [Q-520] may be prepared from a compound of Formula [Q-401a] according to Preparation Method 4. A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-520] using cross-coupling reaction.




[Q-510]
Step 2
[Q-511]
Step 3
[Q-512]
Step 4
[Q-513]
Step 5
[Q-514]
[Q-515]
Step 6
[Q-516]



In the formula, R^{3q3} is $-Y^b-COOR^{q30}$ wherein Y^b is phenyl and R^{q30} is hydrogen or C_{1-4} alkyl, R^6 is methyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Step 1

[0385] The reaction is carried out in a similar way to Preparation Method 4 Step 1.

Step 2

[0386] A compound of Formula [Q-511] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-403] with a compound of Formula [Q-510] under a basic condition.

[0387] A base includes lithium diisopropylamide (LDA), lithium hexamethyldisilazide (LHMDS), and lithium 2,2.6,6-tetramethylpiperidide (LiTMP). A preferable base is lithium diisopropylamide (LDA) or lithium hexamethyldisilazide (LHMDS).

[0388] A solvent includes benzene, toluene, xylene, hexane, tetrahydrofuran, dioxane, and 1,2-dimethoxyethane, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

[0389] A reaction temperature includes from -78°C to room temperature. A preferable reaction temperature is from -78°C to 0°C.

[0390] To improve a diastereoselectivity, an additive such as chlorotriisopropoxy titanium (IV) may be further added.

[0391] An equivalent amount of a base includes from 1 to 3 equivalent amount(s). A preferable equivalent amount is 2.1 equivalent amounts.

[0392] As a compound of Formula [Q-510], a commercially available product such as 3-hydroxy-propionic acid methyl

ester, 3-hydroxy-propionic acid ethyl ester, and 3-hydroxy-propionic acid t-butyl ester may be used.

Step 3

[0393] A compound of Formula [Q-512] may be prepared by hydrolyzing a compound of Formula [Q-511] under an acidic condition.

[0394] An acid includes hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, and p-toluenesulfonic acid. A preferable acid is hydrochloric acid.

[0395] A solvent includes tetrahydrofuran, methanol, ethanol, and isopropyl alcohol, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is methanol.

[0396] A reaction temperature includes from 0°C to 60°C. A preferable reaction temperature is from 0°C to room temperature.

Step 4

[0397] A compound of Formula [Q-513] may be prepared by protecting a compound of Formula [Q-512] with tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS) according to a method described in a literature (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 141-144).

Step 5

[0398] A compound of Formula [Q-514] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-513] with p-nitrophenyl chloroformate under a basic condition.

[0399] A base includes triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, N-methylmorpholine, and potassium carbonate. A preferable base is triethylamine.

[0400] A solvent includes chloroform, dichloromethane, toluene, tetrahydrofuran, and acetonitrile. A preferable solvent is chloroform.

[0401] A reaction temperature includes from 0°C to 85°C. A preferable reaction temperature is 0°C.

Step 6

[0402] A compound of Formula [Q-516] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-514] with a compound of Formula [Q-515] under a basic condition.

[0403] A base includes triethylamine and diisopropylethylamine. A preferable base is triethylamine.

[0404] A solvent includes chloroform, dichloromethane, and tetrahydrofuran. A preferable solvent is chloroform.

[0405] A reaction temperature includes from room temperature to 60°C. A preferable reaction temperature is 60°C.

Step 7

[0406] A compound of Formula [Q-517] may be prepared by deprotecting tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS) of a compound of Formula [Q-516] according to a method described in a literature (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 142-143).

Step 8

[0407] A compound of Formula [Q-518] may be prepared from a compound of Formula [Q-517] according to Preparation Method 4 Step 6.

Step 9

[0408] A compound of Formula [Q-519] may be prepared by deprotecting tert-butyl ester from a compound of Formula [Q-518] wherein P^1 is for example tert-butyl according to a method described in a literature (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, Wiley-Interscience, 406-407).

Step 10

[0409] A compound of Formula [Q-520] may be prepared by brominating a compound of Formula [Q-519] according to a method described in a literature (e.g. a method described in A. J. Zych; H. Wang; S. A. Sakwa, Tetrahedron Lett.

2010, 51, 5103-5105).

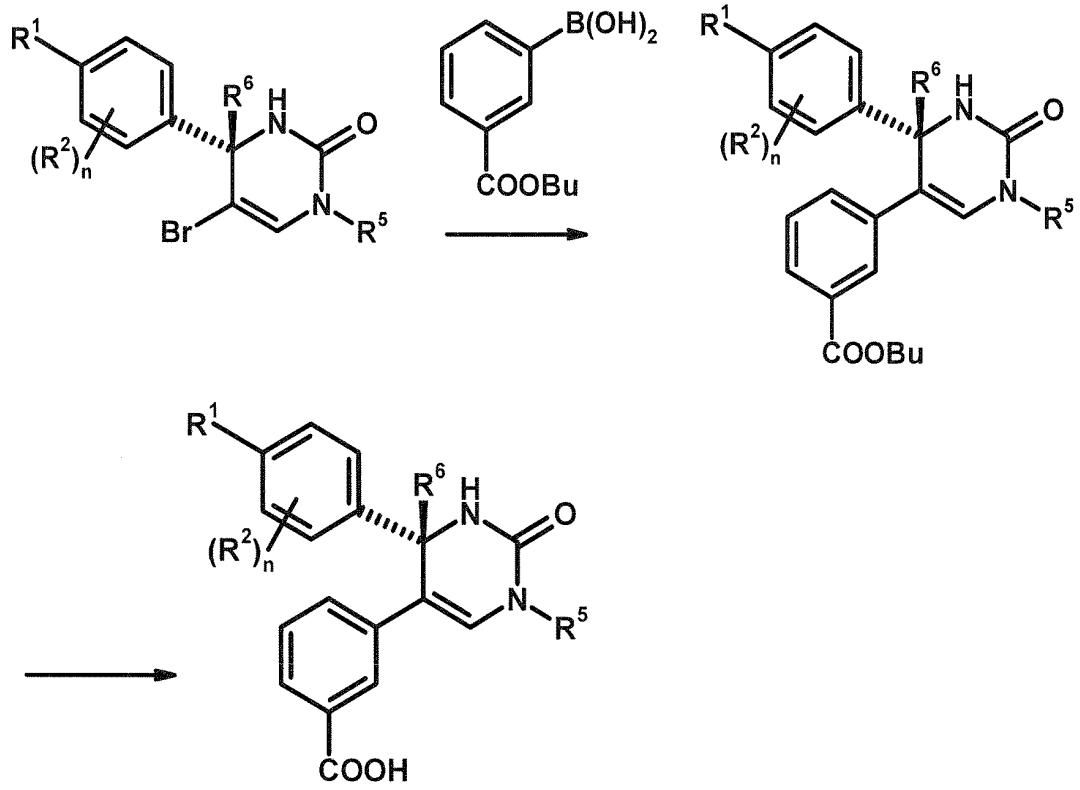
Step 11

[0410] A compound of Formula [Q-522] may be prepared from a compound of Formula [Q-520] and a compound of Formula [Q-521] according to Preparation Method 2-2 (including cross-coupling).

Step 12

[0411] A compound of Formula [IV-D] may be prepared for example by hydrolyzing a compound of Formula [Q-522].

[0412] In Preparation Method 5-4. Step 11 (coupling reaction) and Step 12 (hydrolysis reaction) are illustrated as follows.

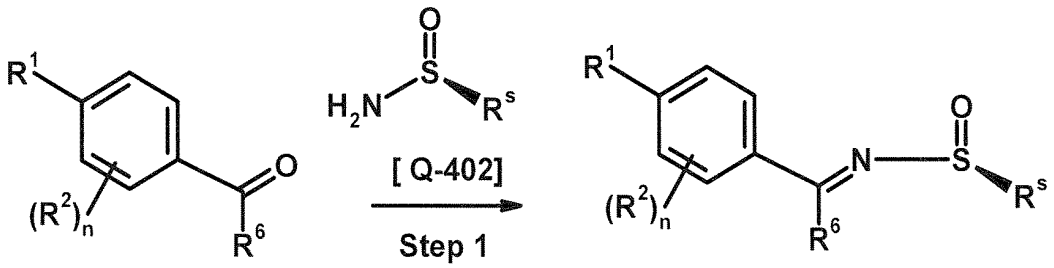


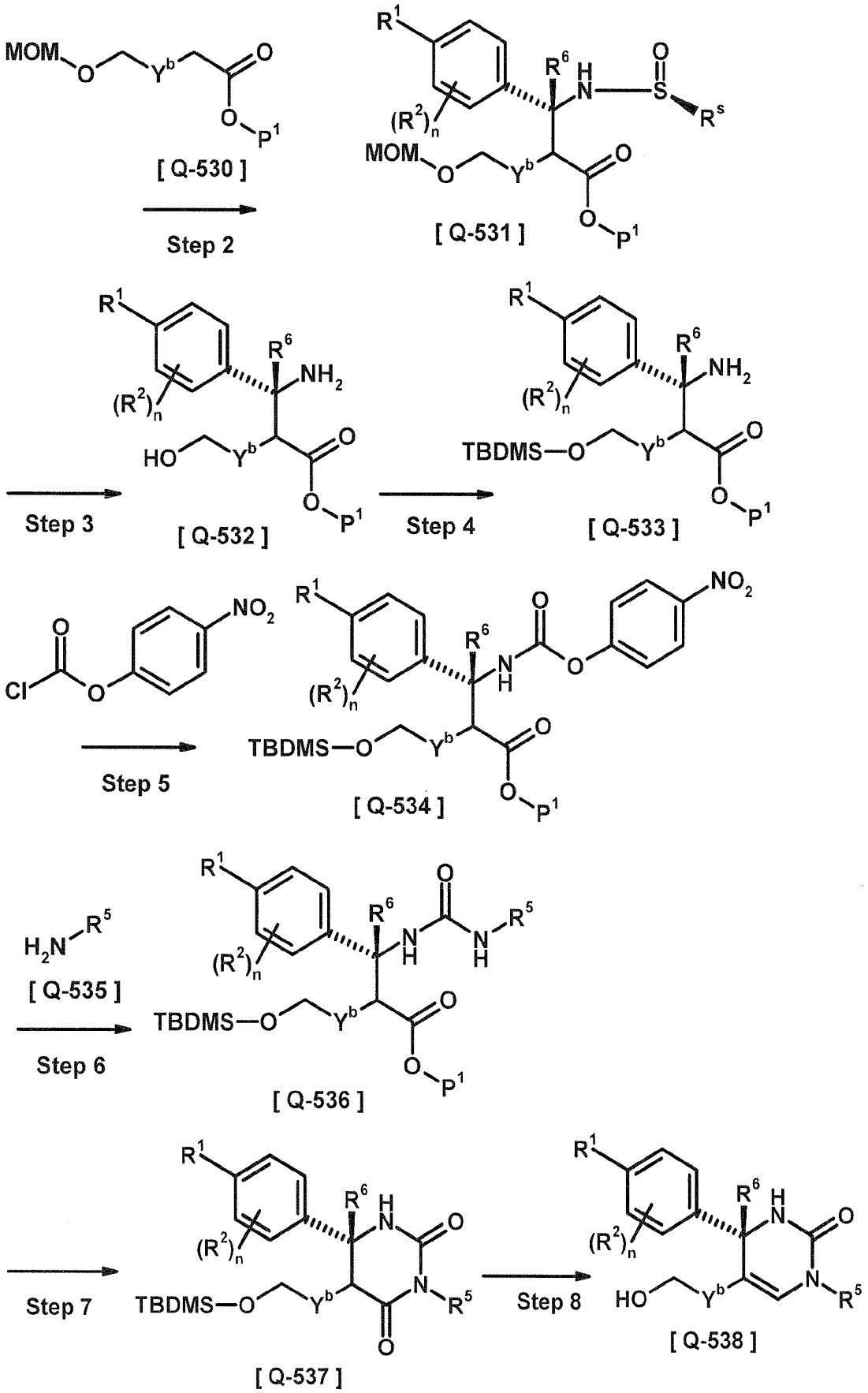
In the formula, R^6 is methyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

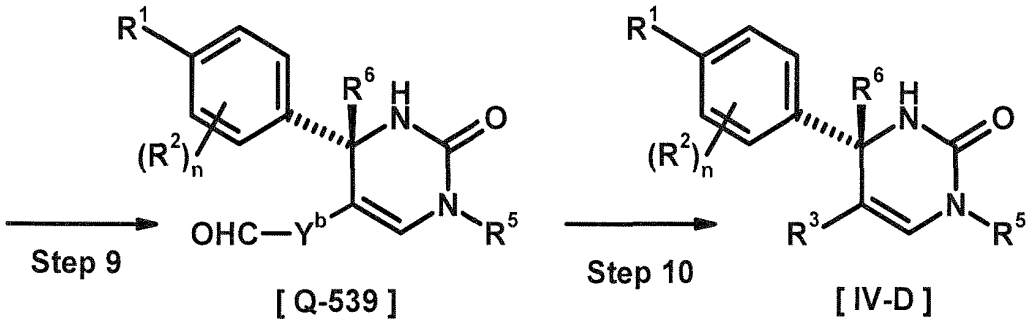
Preparation Method 5-5

Preparation Method of dihydropyrimidin-2-one compounds using optically active sulfinylamide (5) (i.e., An alternative method for preparing a compound of Formula [IV-D])

[0413] A compound of Formula [Q-536] may be prepared from a compound of Formula [Q-401 a] using Preparation Methods 4 and 5-4. A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-536] by a cyclization reaction under a basic condition, a reduction reaction using Schwartz's reagent, an oxidation reaction using Dess-Martin reagent into an aldehyde compound, followed by Pinnic Oxidation into a carboxylic acid compound.


R1
(R2)n
O
R6
[Q-401a]
O
H2N
S
Rs
[Q-402]
Step 1
R1
(R2)n
N
O
S
Rs
R6
[Q-403]


[Q-530]
Step 2
[Q-531]
Step 3
[Q-532]
Step 4
[Q-533]
Step 5
[Q-534]
[Q-535]
Step 6
[Q-536]
Step 7
[Q-537]
Step 8
[Q-538]



In the formula, Y^b is C_{3-6} cycloalkylene, R^3 is $-Y^b$-COOH, R^6 is methyl; and the other symbols have the same meanings as defined above.

[0414] Protective groups in the formula may be optionally changed. For example, TBDMS (tert-butyldimethylsilyl) may be replaced with TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl), and MOM (methoxymethyl) may be replaced with methyl.

Step 1

[0415] A compound of Formula [Q-403] may be prepared from a compound of Formula [Q-401a] according to Preparation Method 4 Step 1.

Step 2

[0416] A compound of Formula [Q-531] may be prepared from a compound of Formula [Q-403] and a compound of Formula [Q-530] according to Preparation Method 4 Step 2. A compound of Formula [Q-530] may be commercially available or synthesized by a method described in a literature (e.g. a method described in WO 2009/019174).

Step 3

[0417] A compound of Formula [Q-403] may be prepared from a compound of Formula [Q-401a] according to Preparation Method 4 Step 4.

Step 4

[0418] A compound of Formula [Q-533] may be prepared by protecting a compound of Formula [Q-532] with tert-butyldimethylsilyl (TBDMS) according to a method described in a literature (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, Wiley-Interscience, 127-131).

Step 5

[0419] A compound of Formula [Q-534] may be prepared from a compound of Formula [Q-533] according to Preparation Method 5 Step 5.

Step 6

[0420] A compound of Formula [Q-536] may be prepared from a compound of Formula [Q-534] and a compound of Formula [Q-535] according to Preparation Method 5 Step 6.

Step 7

[0421] A compound of Formula [Q-537] may be prepared by cyclizing a compound of Formula [Q-536] according to a method described in a literature (e.g. a method described in R. Patino-Molina; I. Cubero-Lajo; M. J. P. Vega; M. T. Garcia-Lopez, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3615-3616).

Step 8

[0422] A compound of Formula [Q-538] may be prepared by reducing a compound of Formula [Q-537] with Schwartz's

reagent according to a method described in for example S. R. Dandepally; R. Elgoummadi; A. L. Williams, Tetrahedron Lett. 2013, 54, 925-928.

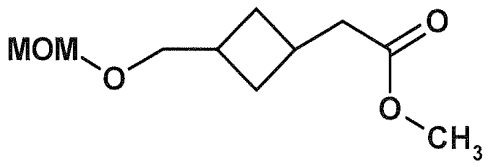
Step 9

[0423] A compound of Formula [Q-539] may be prepared by oxidizing a compound of Formula [Q-538] with Dess-Martin reagent (e.g. a method described in E. Vedejs; D. W. Piotrowski; F. C. Tucci, J. Org. Chem. 2000, 65, 5498-5505).

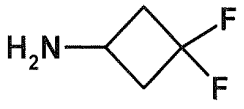
Step 10

[0424] A compound of Formula [IV-D] may be prepared from a compound of Formula [Q-539] by Pinnick oxidation (e.g. a method described in G. A. Kraus; B. Roth, J. Org. Chem. 1980, 45, 4825-4830).

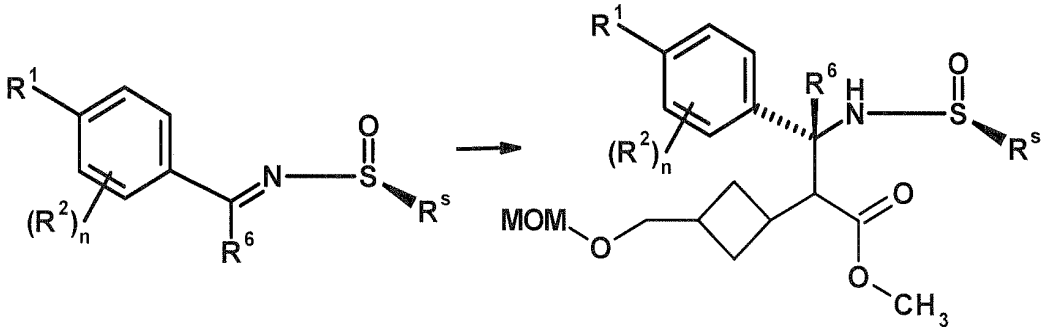
[0425] Preparation Method 5-5 is illustrated in the following reactions when chemical name: (3-methoxymethoxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester is used as a compound of Formula [Q-530] and chemical name: 3,3-difluoro-cyclobutylamine is used as a compound of Formula [Q-535].

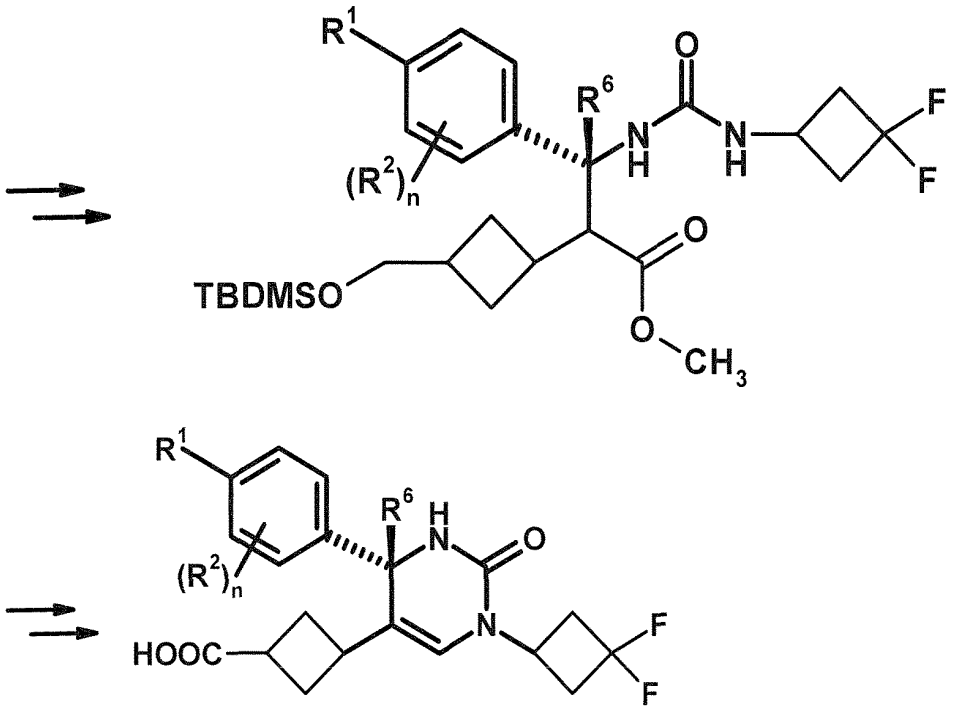


Formula [Q-530]



Formula [Q-535]





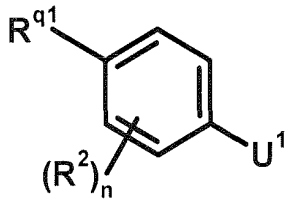
In the formula, R^6 is methyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Preparation Method 6

Methods for preparing starting materials of Preparation Methods 1 to 5

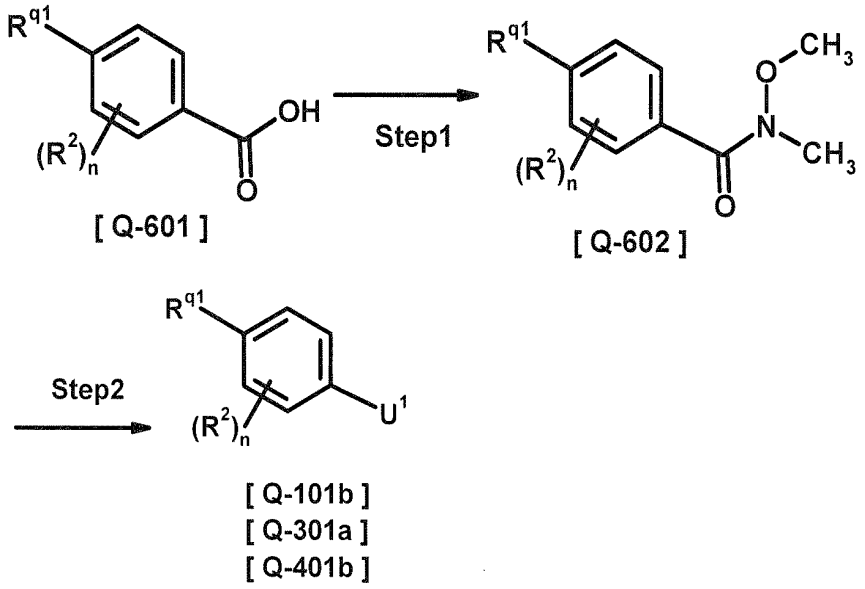
Preparation Method 6-1

[0426] A compound of Formula [Q-101b], Formula [Q-301a] or [Q-401b] which is a starting material of Preparation Method 2 or 5 is represented by the following general formula:



wherein U^1 is formyl, acetyl or ethylcarbonyl (which means each embodiment of -(C=O)-H, - (C=O)-R^6 or -(C=O)-CH_2-R^6 wherein R^6 is hydrogen or methyl, respectively), and the other symbols have the same meanings as defined above. A commercially available product (e.g. 4-bromo-3-chloro-benzaldehyde, 1-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-ethanone, 1-(4-bromo-3-chlorophenyl)-propan-1-one) may be used for the compound or it may be prepared by known methods.

[0427] For example, it may be prepared by the following method.



[Q-601] [Q-602]

[Q-101b]
[Q-301a]
[Q-401b]

In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

[0428] A compound of Formula [Q-602] may be prepared by a condensation reaction of a compound of Formula [Q-601] with N,O-dimethylhydroxylamine or N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride.

[0429] The condensation agent includes aqueous carbodiimide (WSC•HCl: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), and carbonyldiimidazole (CDI). For example, 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (HOBt•H_2O) or 4-dimethylaminopyridine (DMAP) may be optionally added. A preferable condensation agent in the step is a mixture of aqueous carbodiimide (WSC•HCl: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (HOBt•H_2O).

[0430] A solvent includes toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, dioxane, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile, and acetone, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent in the reaction is N,N-dimethylformamide or acetonitrile.

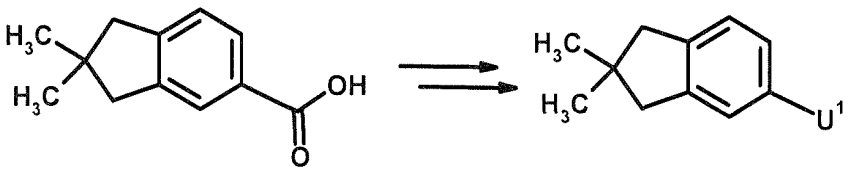
Step 2

[0431] A compound of Formula [Q-101b] or Formula [Q-401b] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-602] with Grignard reagent such as MeMgX and EtMgX (wherein X is chloro or bromo).

[0432] A solvent includes an ether solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran (THF), and 1,2-dimethoxyethane (DME). A preferable solvent is THF.

[0433] A compound of Formula [Q-301a] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-602] with a reducing agent such as diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H).

[0434] For example, a compound which U^1 is formyl or ketone may be also prepared from a commercially available compound such as 2,2-dimethyl-indane-5-carboxylic acid in place of a compound of Formula [Q-601] by the above Steps 1 and 2.



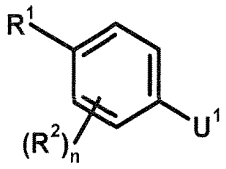
In the formula, U^1 is formyl, acetyl or ethylcarbonyl and each symbol has the same meaning as defined above.

Preparation Method 6-2

Preparation Method 6-2A

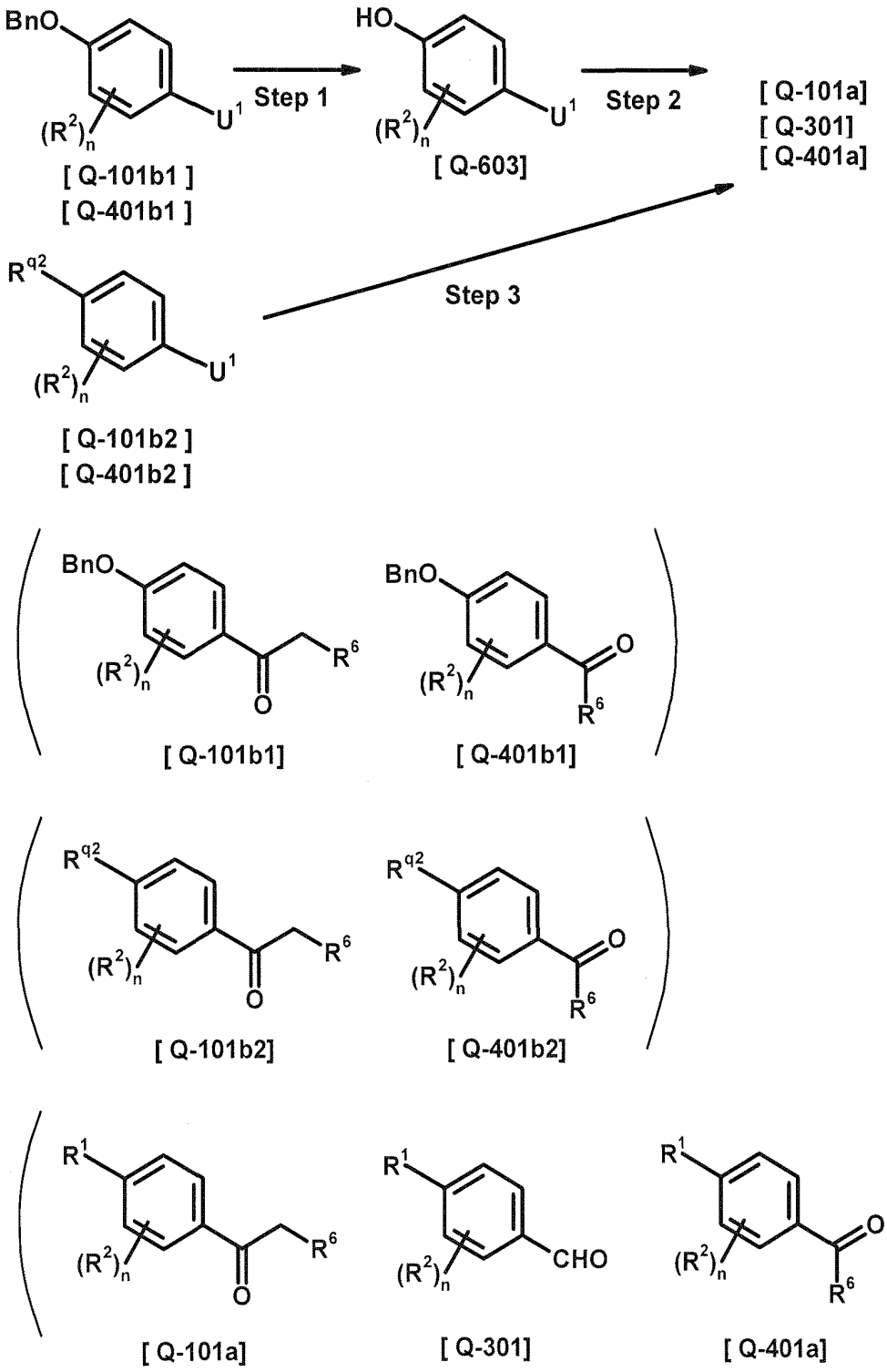
Synthesis of the starting material in Preparation Method 1, 3 or 4

[0435] A compound of Formula [Q-101a], a starting material of Preparation Method 1, a compound of Formula [Q-301], a starting material of Preparation Method 3, and a compound of Formula [Q-401a], a starting material of Preparation Method 4, are represented by the following general formula:



wherein each symbol has the same meaning as defined above.

[0436] The above compound may be for example prepared according to the following method.



In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1 to Step 2

[0437] For example, a compound of Formula [Q-101a], Formula [Q-301] or Formula [Q-401a] wherein R^1 is C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2} may be prepared from a compound of Formula [Q-101b1] or Formula [Q-401b1] via a compound of Formula [Q-603].

[0438] Each Step may be carried out according to Preparation Method 2-1 Step 1 (a deprotection reaction of benzyl group) and Step 2 (a reaction with a compound of Formula [Q-203]).

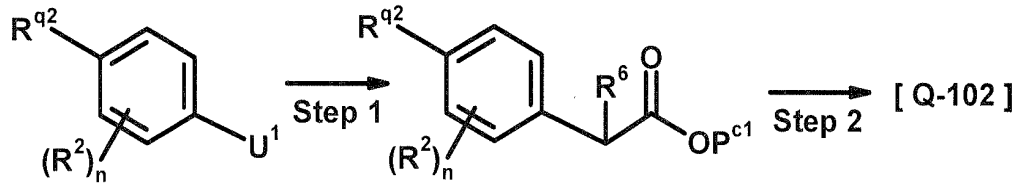
Step 3

[0439] For example, a compound of Formula [Q-101a], Formula [Q-301] or Formula [Q-401a] wherein R^1 is C_{4-8} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1} but R^1 is not C_{3-6} alkoxy, C_{2-7} alkoxy substitututed with one trifluoromethyl or C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2} may be prepared from a compound of Formula [Q-101b2] or Formula [Q-401b2].

[0440] In the step, a cross-coupling reaction using palladium (including Suzuki reaction) may be carried out according to Preparation Method 2-2.

Preparation Method 6-2B

[0441]



[Q-101b2] [Q-102b]

In the formula, U^1 is acetyl or ethylcarbonyl, and each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

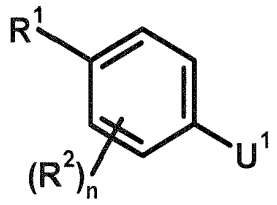
[0442] A compound of Formula [Q-102b] may be prepared from 2-(3-chloro-4-trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-propionic-acid-methyl-ester prepared from known 2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-propionic-acid-methyl-ester or a compound of the following Formula [Q-101b2] according to Preparation Method 1 Step 1.

Step 2

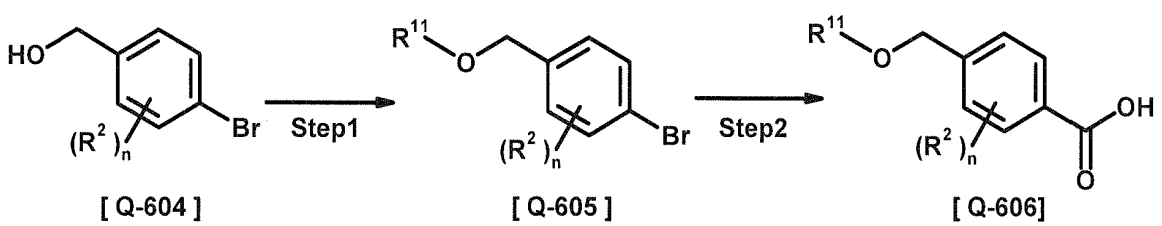
[0443] A compound of Formula [Q-102] may be prepared from a compound of Formula [Q-102b] according to Preparation Method 2-2.

Preparation Method 6-3

[0444] A compound of Formula [Q-101a], [Q-301] or [Q-401a] which is a starting material of Preparation Method 1, 3 or 4:



wherein each symbol has the same meaning as defined above
may be prepared by the following method, for example.



[Q-604] [Q-605] [Q-606]

In the formula, R^{11} is for example C_{2-4} alkyl, and the other symbols have the same meanings as defined above.

Step 1

[0445] As a compound of Formula [Q-604], a commercially available compound such as (4-bromo-3-chloro-phenyl)-methanol, (4-bromo-3,5-dimethyl-phenyl)-methanol, and (4-bromo-2-methoxy-phenyl)-methanol may be used. A compound of Formula [Q-605] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-604] with a commercially available compound such as R^{11}-Br in the presence of a base such as sodium hydride.

[0446] A solvent includes N,N-dimethylformamide.

[0447] A compound of Formula [Q-605] wherein R^{11} is tert-butyl may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-604] with di-tert-butyl dicarbonate in the presence of magnesium perchlorate (e.g. a method described in Org. Lett., 2005, 7, 427-430).

Step 2

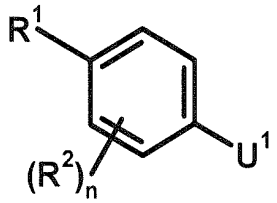
[0448] A compound of Formula [Q-606] may be prepared from a compound of Formula [Q-605] according to an insertion reaction of carbon monoxide in Preparation Method 2-2.

[0449] A solvent includes a mixed solvent of toluene and water.

[0450] The corresponding formyl, acetyl or ethylcarbonyl compound of Formula [Q-101a], [Q-301] or [Q-401a] may be prepared from a compound of Formula [Q-606] according to Preparation Method 6-1.

Preparation Method 6-4

[0451] A compound of Formula [Q-101a], [Q-301] or [Q-401a] which is a starting material of Preparation Method 1, 3 or 4:

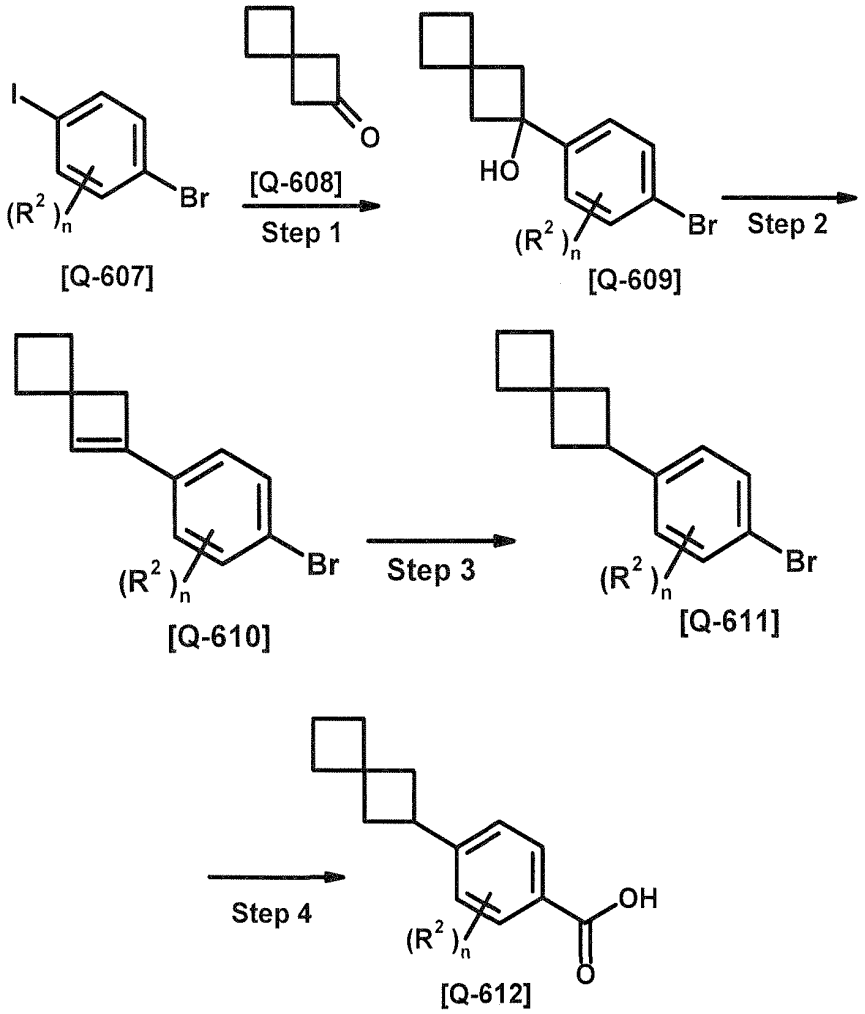


wherein each symbol has the same meaning as defined above
may be also prepared by a formation reaction of carbon-carbon bond of a compound of the following Formula [Q-607] and the compound having ketone or formyl.

[0452] As a compound of Formula [Q-607], a commercially available product such as 4-bromo-2-chloro-1-iodobenzene, 5-bromo-1,3-difluoro-2-iodobenzene, 4-bromo-2-ethyliodobenzene, and 5-bromo-2-iodo-m-xylene may be used. Alternatively, 2-benzyloxy-4-bromo-1-iodo-benzene which a commercially available 5-bromo-2-iodophenol is benzylated by a known method is also illustrated.

[0453] The compound having ketone or formyl includes the compound having ketone such as spiro-C_{6-11} cycloalkanone and C_{4-6} cycloalkanone or the compound having formyl such as C_{4-8} alkylaldehyde.

[0454] For example, when spiro-C_{6-11} cycloalkanone as the compound having ketone or formyl is spiro[3.3]heptan-2-one, a compound of Formula [Q-607] may be reacted as follows to prepare a compound of the following Formula [Q-612].



In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

[0455] A compound of Formula [Q-609] may be prepared by a halogen-metal exchange reaction of a compound of Formula [Q-607] with isopropylmagnesium chloride and the like, followed by an addition reaction with a compound of Formula [Q-608].

[0456] A solvent includes THF and DME. A reaction temperature includes from -45°C to room temperature.

Step 2

[0457] A compound of Formula [Q-610] may be prepared by a mesylation reaction of a compound of Formula [Q-609] in the presence of a base.

[0458] A mesylating agent includes methanesulfonyl chloride.

[0459] A base includes triethylamine and diisopropylethylamine. A preferable base is triethylamine. A catalytic amount of trimethylamine hydrochloride and the like may be added if needed.

[0460] A solvent includes benzene, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitrile, and acetone. A preferable solvent is toluene.

[0461] A reaction temperature includes from 0°C to 60°C. A preferable reaction temperature is from 0°C to room temperature.

Step 3

[0462] A compound of Formula [Q-611] may be prepared by a catalytic hydrogenation of a compound of Formula [Q-

610] in the presence of a catalyst.

[0463] A catalyst includes palladium carbon, platinum carbon, rhodium carbon, and rhodium-alumina. A preferable catalyst is rhodium carbon.

[0464] A solvent includes methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, and ethyl acetate, and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable solvent is a mixed solvent of methanol and tetrahydrofuran.

[0465] A compound of Formula [Q-611] may be also prepared by reducing a compound of Formula [Q-609] in the presence of Lewis acid.

[0466] Lewis acid includes boron trifluoride diethyl ether.

[0467] A reducing agent includes triethylsilane.

[0468] A solvent includes dichloromethane and tetrahydrofuran. A preferable solvent is dichloromethane.

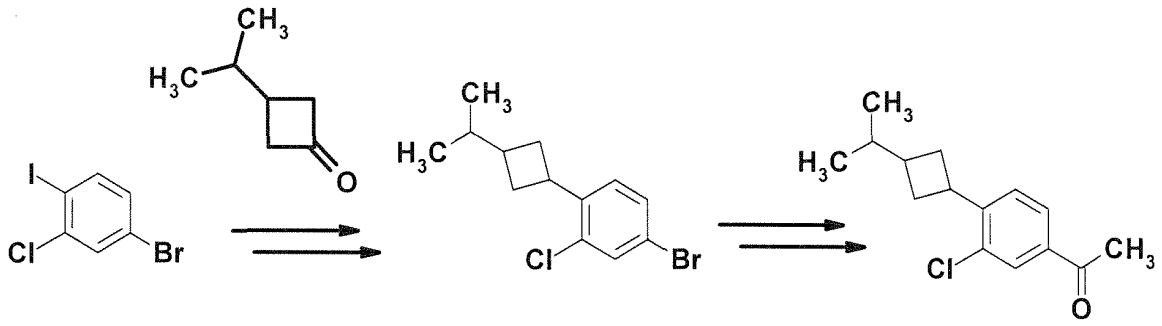
[0469] A reaction temperature includes from -78°C to room temperature. A preferable reaction temperature is from -78°C to room temperature.

Step 4

[0470] A compound of Formula [Q-612] may be prepared from a compound of Formula [Q-611] accroding to an insertion reaction of carbon monoxide in Preparation Method 6-3.

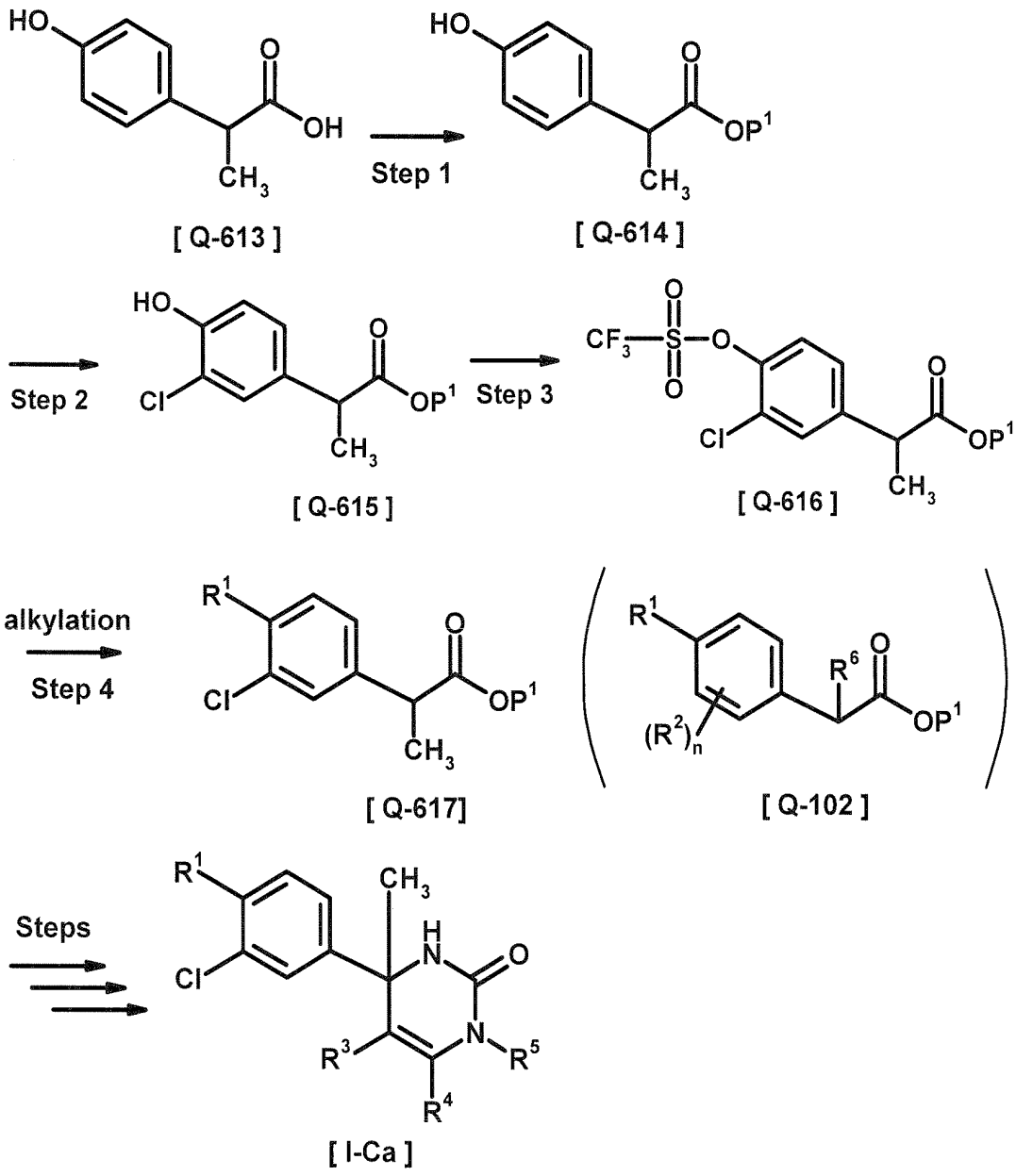
[0471] The corresponding formyl, acetyl or ethylcarbonyl compound of Formula [Q-101a], [Q-301] or [Q-401a] may be prepared from a compound of Formula [Q-612] according to Preparation Method 6-1.

[0472] The following compound may be prepared with a ketone compound of "C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-5} alkyl", e.g. 3-isopropyl-cyclobutanone, as described above.



Preparation Method 6-5

[0473] A compound of Formula [Q-102], an intermediate of Preparation Method 1, e.g. a compound of Formula [Q-617] wherein R^2 is chloro and R^6 is methyl and the like, may be prepared by the following method.



Step 1

[0474] A compound of Formula [Q-614] may be prepared by esterifying a compound of Formula [Q-613]. For example, when thionyl chloride and methanol are used, methyl ester may be obtained. As a compound of Formula [Q-613], a commercially available product such as 2-(4-hydroxy-phenyl)-propionic acid may be used.

Step 2

[0475] A compound of Formula [Q-615] may be prepared by chlorination of a compound of Formula [Q-614] with N-chlorosuccinimide (NCS) and the like.

[0476] A solvent includes acetonitrile and N,N-dimethylformamide. A preferable solvent is N,N-dimethylfortnamide.

Step 3

[0477] A compound of Formula [Q-616] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-615] with trifluoromethanesulfonic anhydride in the presence of a base.

[0478] A base includes triethylamine and pyridine. A preferable base is pyridine.

[0479] A solvent includes toluene, dichloromethane, chloroform, and tetrahydrofuran. A preferable solvent is dichloromethane.

[0480] A reaction temperature includes from 0°C to room temperature. A preferable reaction temperature is 0°C.

Step 4

[0481] A compound of Formula [Q-617] may be prepared from a compound of Formula [Q-616] by a cross-coupling reaction (e.g. Suzuki reaction and Sonogashira reaction) as described in Preparation Method 2-2.

[0482] When Sonogashira reaction is carried out, the resulted alkynylene compound may be converted into an alkylene compound by a catalytic hydrogenation with a catalyst such as palladium carbon, platinum carbon, and rhodium-alumina.

Steps after Step 4

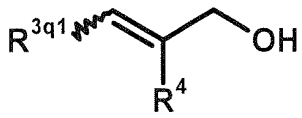
[0483] A compound of Formula [I] wherein R^2 is chloro and R^6 is methyl and the like (i.e., a compound of Formula [I-Ca]) may be prepared with a compound of Formula [Q-617] by the reactions described in Preparation Method 1.

Preparation Method 7

A method for preparing starting materials (1)

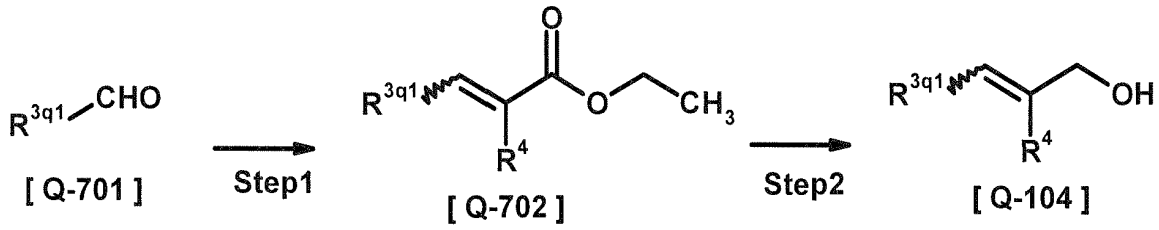
Preparation Method 7-1

[0484] As a compound of Formula [Q-104]:



[Q-104]

wherein each symbol has the same meaning as defined above,
a commercially available compound such as 4-methyl-2-pentan-1-ol, 4-methyl-2-hexen-1-ol, 4,4-dimethyl-2-penten-1-ol, and 2,4-dimethyl-2-penten-1-ol may be used, which may be alternatively prepared by the following method.



In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

[0485] A compound of Formula [Q-702] may be prepared from a compound of Formula [Q-701] and alkylphosphonic diester such as triethyl phosphonoacetate under Horner-Wadsworth-Emmons Reaction.

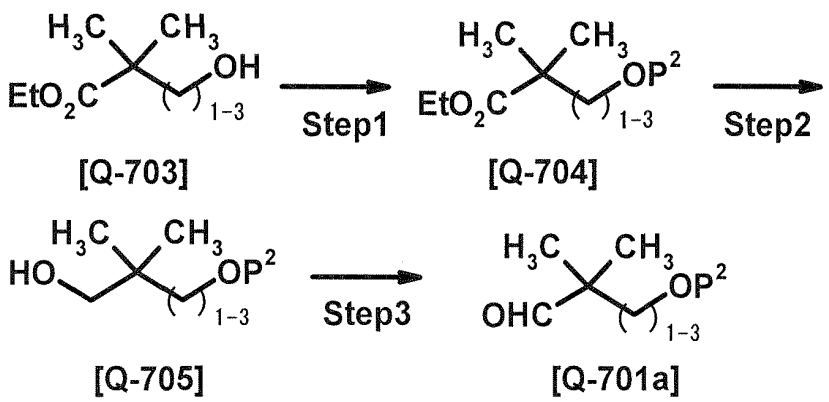
Step 2

[0486] A compound of Formula [Q-104] may be prepared from a compound of Formula [Q-702] by DIBAL reduction according to Preparation Method 6-1 Step 2.

[0487] As a compound of Formula [Q-701], a commercially available aldehyde such as 2-methylpropylaldehyde, isovaleraldehyde, 3,3-dimethylbutylaldehyde, and 4-methylpentylaldehyde may be used, which may be alternatively prepared by a known method.

A method for preparing a compound of Formula [Q-701] (1)

[0488] For example, a compound of Formula [Q-701a] may be prepared from a compound of Formula [Q-703].



In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

[0489] A compound of Formula [Q-704] may be prepared by protecting a hydroxyl group of a compound of Formula [Q-703] (e.g. a commerically available compound such as 2,2-dimethyl-3-hydroxypropanoic acid methyl ester, 4-hydroxy-2,2-dimethyl-butanoic acid methyl ester, and 5-hydroxy-2,2-dimethyl-pentanoic acid methyl ester) with trimethylsilyl (TMS), tert-butyldimethylsilyl (TBS) and the like according to a method described in a literature (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 165-215).

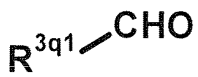
Step 2

[0490] A compound of Formula [Q-705] may be prepared from a compound of Formula [Q-704] under DIBAL reduction according to Preparation Method 6-1 Step 2.

Step 3

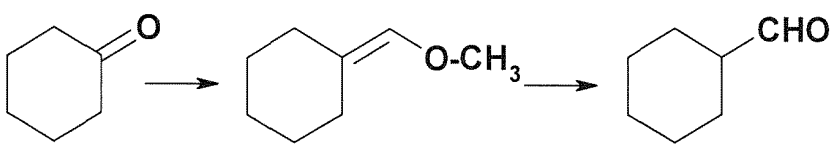
[0491] A compound of Formula [Q-701a] may be for example prepared by Parikh-Doering oxidation reaction of a compound of Formula [Q-705] with SO_3•Py.

[0492] A method for preparing a compound of Formula [Q-701] (2)



[Q-701]

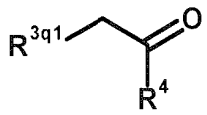
[0493] A compound of Formula [Q-701b] may be also prepared from C_{3-6} cycloalkanone optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b and Wittig reagent according to a method described in a literature (e.g. a method described in Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14(20), 5199-5203). For example, when R^{3q1} is cyclohexyl, the following is illustrated.



[Q-701b]

Preparation Method 7-2

[0494] As a compound of Formula [Q-302]:

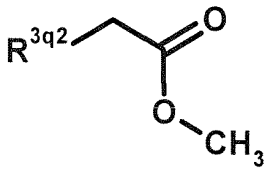


[Q-302]

wherein each symbol has the same meaning as defined above,
a commerically available aldehyde or ketone such as 3,3-dimethyl-butylaldehyde, 4-methylpentanal, cyclohexyl-acetaldehyde, and 2-butanone may be used, which may be alternatively prepared by a known method. For example, a compound of Formula [Q-302] wherein R^4 is H (i.e., an aldehyde compound) may be prepared from a compound of Formula [Q-701] under a carburation reaction according to a method described in a literature (e.g. a method described in Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14 (20), 5199-5203). For example, a compound of Formula [Q-302] wherein R^4 is methyl (i.e., a ketone compound) may be prepared from a compound of Formula [Q-701] under a carburation reaction according to a method described in a literature (e.g. a method described in Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1276-1278).

Preparation Method 7-3

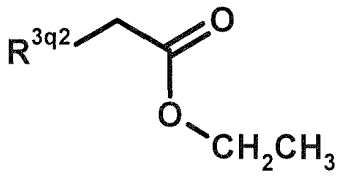
[0495] As a compound of Formula [Q-404]:



[Q-404]

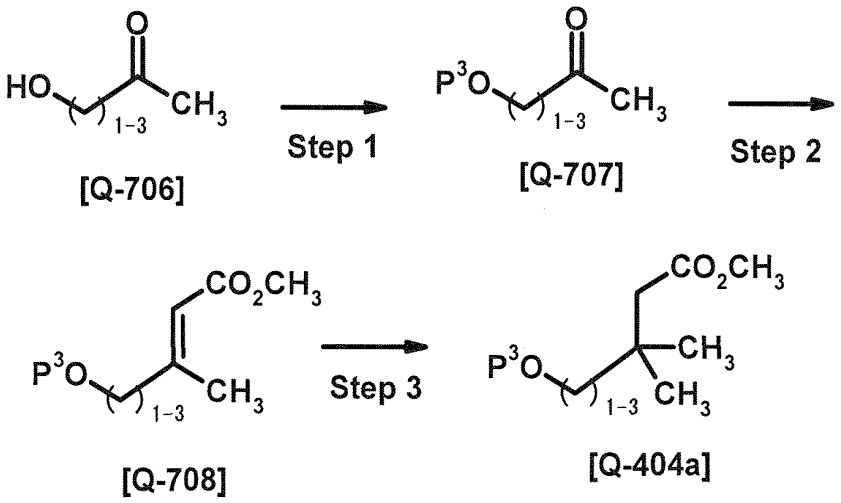
wherein each symbol has the same meaning as defined above,
a commerically available ester such as 3-methyl-butanoic acid methyl ester, 4-methylvaleric acid methyl ester (i.e., 4-Methyl-pentanoic acid methyl ester), and 5-methylhexanoic acid methyl ester may be used, which may be alternatively prepared by a known method.

[0496] A methyl ester of a compound of Formula [Q-404] may be replaced with an ethyl ester.



[0497] The ester compound may be, for example, prepared from a compound where a hydroxyl group of C_{3-6} cycloalkanone optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b or a commerically available product such as 1-hydroxypropan-2-one, 1-hydroxybutan-2-one, and 1-hydroxypentan-2-one is protected with TBDPS, benzyl and the like under Horner-Wadsworth-Emmons Reaction and the like using alkylphosphonic diester.

[0498] For example, a compound of Formula [Q-404a] may be synthesized by the following preparation method.



[Q-706] [Q-707] [Q-708] [Q-404a]

In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Step 1

[0499] A compound of Formula [Q-707] may be prepared from a compound of Formula [Q-706] by a protecting reaction of alcohol according to Preparation Method 7-1.

Step 2

[0500] A compound of Formula [Q-708] may be prepared from a compound of Formula [Q-707] under Horner-Wadsworth-Emmons Reaction according to Preparation Method 7-1 Step 1.

Step 3

[0501] A compound of Formula [Q-404a] may be prepared from a compound of Formula [Q-708] by 1,4-addition reaction with methyllithium in the presence of a copper catalyst (e.g. a method described in J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(44), 16016-16017).

Preparation Method 8

A method for preparing starting materials (2)

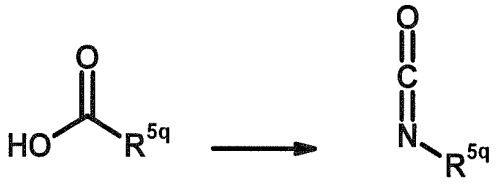
Preparation Method 8-1

[0502] As a compound of Formula [Q-408]:

[Q-408]

wherein each symbol has the same meaning as defined above,
a commercially available product such as 6-isocyanate-hexanoic acid ethyl ester, 2-isocyanate-2-methyl-propionic acid methyl ester, 3-isocyanate-propionic acid methyl ester, 4-isocyanate-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester, and 4-isocyanatebenzoic acid ethyl ester may be used, which may be alternatively prepared by a known method.

[0503] For example, a compound of Formula [Q-408] may be prepared by the following method.



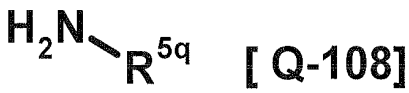
[Q-801] [Q-408]

In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

[0504] A compound of Formula [Q-408] may be prepared from a compound of Formula [Q-801] (e.g. a commerically available product such as 3-(methoxycarbonyr)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylic acid, 1-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid, and 3-[1-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl]propanoic acid) by an azidation reaction, followed by Curtius rearrangement reaction according to Preparation Method 1 Step 5.

Preparation Method 8-2

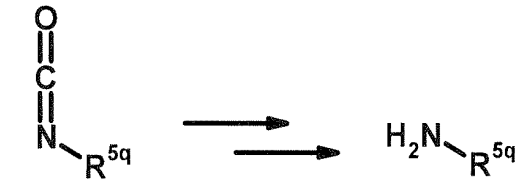
[0505] As a compound of Formula [Q-108]:



[Q-108]

wherein each symbol has the same meaning as defined above,
a commercially available product such as methyl 3-aminopropanoate, methyl 3-aminocyclopentanecarboxylate, tert-butyl 2-(2-aminoethoxy)acetate, ethyl 4-aminobenzoate, and methyl 3-aminobicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxylate hydrochloride may be used, which may be alternatively prepared by a known method.

[0506] For example, a compound of Formula [Q-108] may be prepared by reacting a compound of Formula [Q-408] with benzyl alcohol or t-BuOH to protect an amino group with tert-butoxycarbonyl group (Boc group) or benzyloxycarbonyl group (Cbz group), followed by deprotection of the Boc group or Cbz group according to a known method (e.g. a method described in Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 725-735, 748-756).

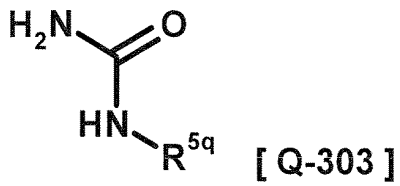


[Q-408] [Q-108]

In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

Preparation Method 8-3

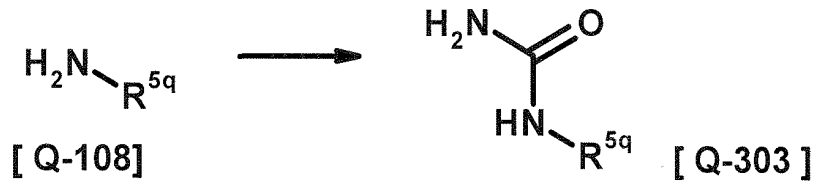
[0507] As a compound of Formula [Q-303]:



[Q-303]

wherein each symbol has the same meaning as defined above,
a commerically available urea compound such as ureido-acetic acid ethyl ester, 2,2-dimethyl-3-ureido-propionic acid ethyl ester, 3-ureido-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester, and 4-ureido-benzoic acid ethyl ester may be used, which may be alternativley prepared by a known method.

[0508] For example, a compound of Formula [Q-303] may be prapred by the following method.



In the formula, each symbol has the same meaning as defined above.

[0509] A compound of Formula [Q-303] may be prepared from a compound of Formula [Q-108] and trimethylsilyl isocyanate.

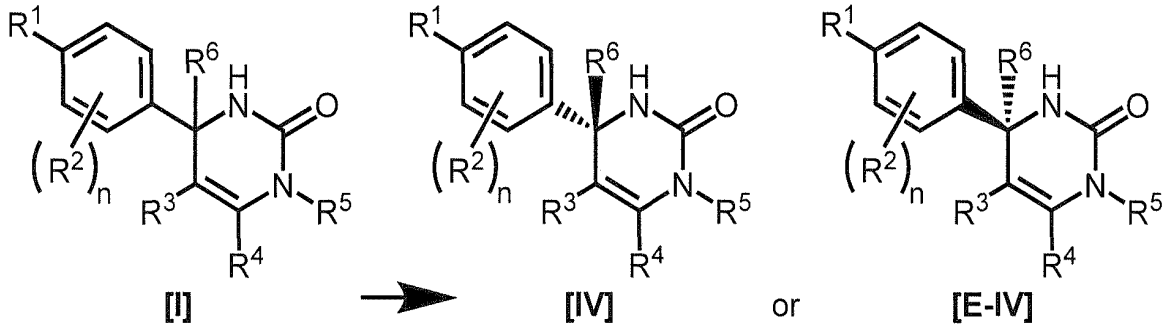
[0510] A base includes triethylamine, diisopropylethylamine, and dimethylaminopyridine (DMAP), and may be used alone or by mixture of two or more of them. A preferable base is a mixture of triethylamine and dimethylaminopyridine.

[0511] A solvent includes benzene, toluene, tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform, ethyl acetate, and acetonitrile. A preferable solvent is tetrahydrofuran.

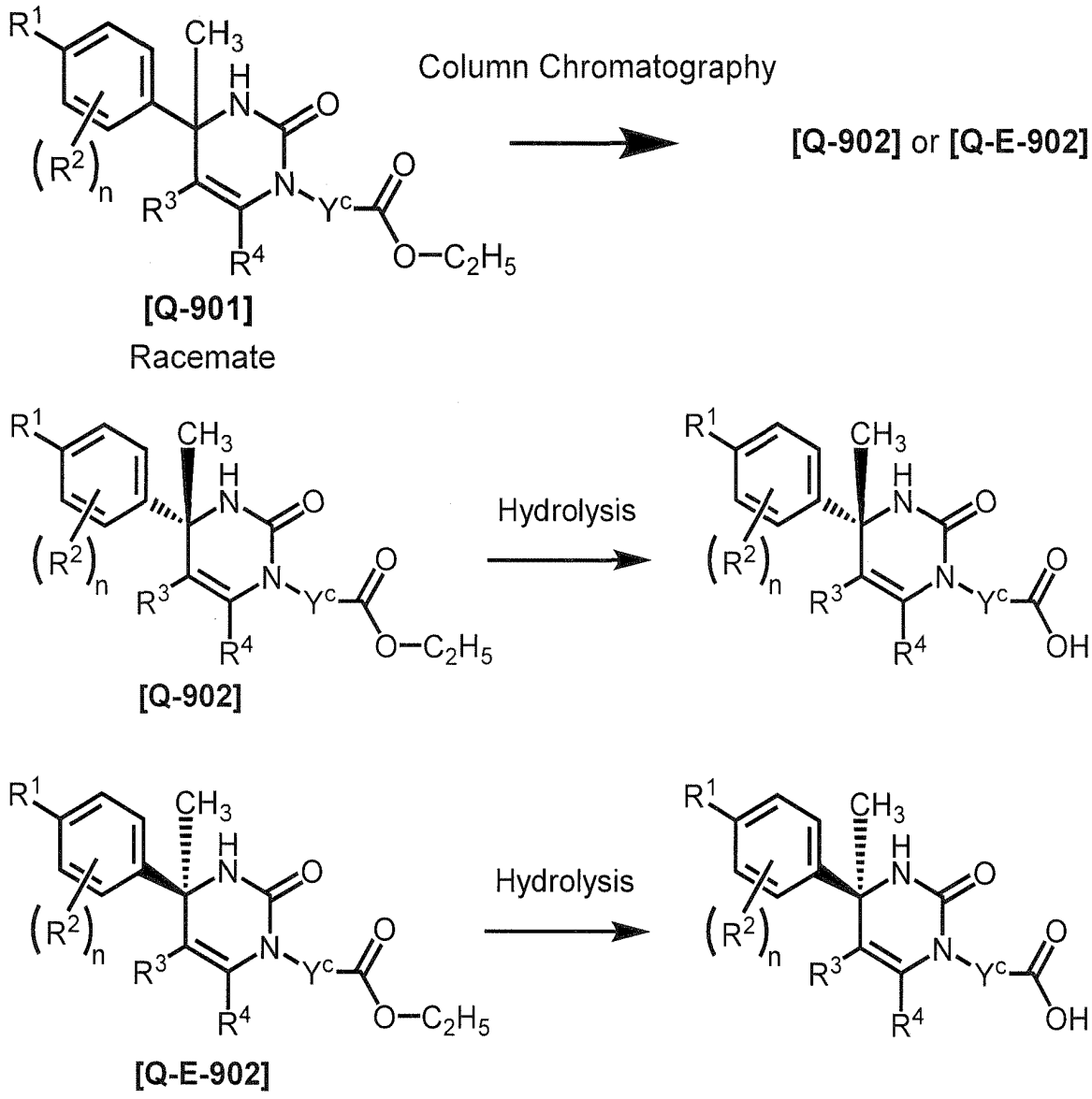
[0512] A reaction temperature includes from under ice cooling to 120°C. A preferable reaction temperature is 80°C.

Preparation Method 9

[0513] A racemate of Formule [I] obtained in Preparation Method 1, 2 or 3 or a racemate of Formula [Q-110] or Formula [Q-201], an intermediate of a compound of Formula [I], may be separated into a desirable enantiomer by liquid chromatography using a chiral stationary phase.



[0514] For example, a racemate [Q-901] which "R^6 is methyl" and "R^5 is -Y^c-COO-C_2H_5" in the following formula may be separated and isolated into a compound of Formula [Q-902] and a compound of Formula [Q-E-902] by liquid chromatography using a chiral stationary phase, followed by hydrolysis of each isolated enantiomer to give a desirable compound.



[0515] A separation condition is for example any of the followings. A mobile phase may be optionally adjusted depending on polarities of compounds and a mixing ratio of each solvent may be modified.

Separation condition A:

[0516]

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.
Column; DAICEL CHIRALPAK IA 2.0 cmφ × 25 cm
Mobile phase; hexane:2-propanol=90:10
Flow rate; 10.0 mL/min
Detection; UV (254nm)

Separation condition B:

[0517]

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry

Co., Ltd.
Column; Japan Analytical Industry Co., Ltd. JAIGEL-ODS-AP, SP-120-10, 2.0 cmφ × 25 cm
Mobile phase; acetonitrile:H_2O:formic acid = 90:10:0.1
Flow rate; 10.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

[0518] The following abbreviations may be for example used herein:

DMF: dimethylformamide
TBAF: tetrabutylammonium fluoride
NMP: N-methylpyrrolidone
Grubbs Cat. 2nd: (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro-(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium
$PdCl_2$(dppf): dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium

EXAMPLES

[0519] In particular, a method for preparing a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof is illustrated by Examples. A method for preparation of a compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof is however not limited to the method for preparation.

[0520] For example, to "purify through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:50 -> 1:5)" means a procedure for elution with a mixed solution with a mixed ratio of 1:50 (ethyl acetate:hexane), followed by elution with a mixed solution with a mixed ratio of 1:5 (ethyl acetate:hexane) in a purification through silica gel column chromatography. "d.r." means a diastereomer ratio. A melting point is determined by a melting point determination apparatus (Yanaco MP-500D, manufactured by Yanagimoto Seisakujo).

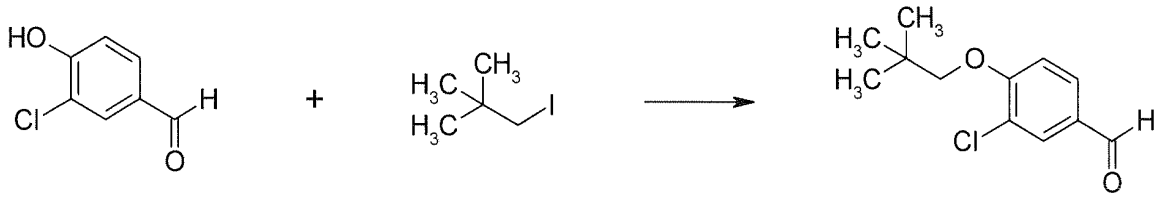
Example 5

Preparation of 4-{5-tert-butyl-4-[3-chloro-4-(2,2-dimethylpropoxy)-phenyl]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-butanoic acid (optically active compound)

Step 1

3-chloro-4-(2,2-dimethylpropoxy)-benzaldehyde

[0521]

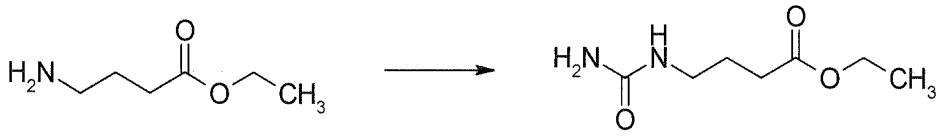


[0522] 3-Chloro-4-hydroxybenzaldehyde (5 g) and 1-iodo-2,2-dimethylpropane (8.5 mL) were mixed in N,N-dimethylformamide (25 mL). To the reaction solution was added cesium carbonate (4.43 g), and the reaction solution was stirred at 100°C overnight. To the reaction solution was added water, and then the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was sequentially washed with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (4.82 g).

Step 2

4-Carbamoylaminobutanoic acid ethyl ester

[0523]

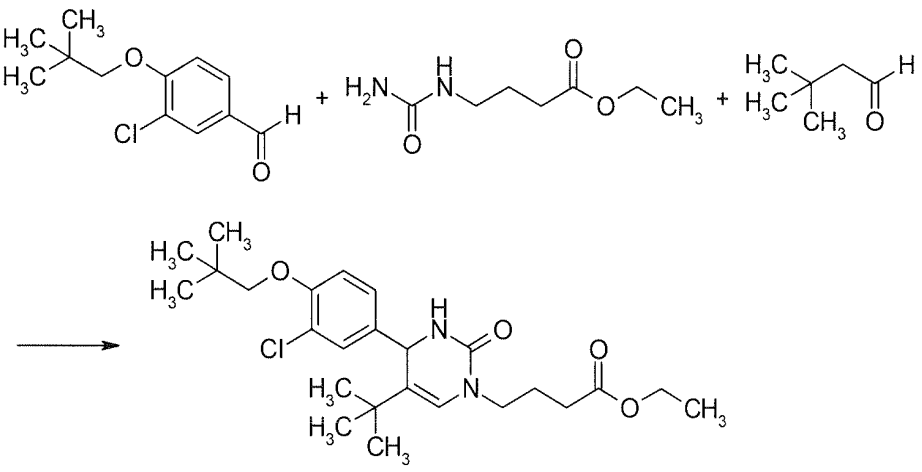


[0524] 4-Aminobutyric acid ethyl hydrochloride (3.00 g), triethylamine (2.49 mL), and 4-dimethylaminopyridine (218 mg) were mixed in tetrahydrofuran (40 mL). To the reaction solution was added trimethylsilyl isocyanate (2.37 mL), and the reaction solution was stirred at 80°C for 3.5 hours. To the reaction solution was added ethyl acetate under ice cooling. After removing an insoluble on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The solid precipitated by adding diisopropylether to the resulted residue was filtered to give the titled compound (2.48 g).

Step 3

4-{5-tert-Butyl-4-[3-chloro-4-(2,2-dimethylpropoxy)-phenyl]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl{-butanoic acid ethyl ester (optically active compound)

[0525]



[0526] 3-Chloro-4-(2,2-dimethylpropoxy)-benzaldehyde (510 mg) and 4-carbamoylaminobutanoic acid ethyl ester (261 mg) were mixed in acetonitrile (1.6 mL) and N,N-dimethylformamide (0.8 mL). To the reaction solution was added trimethylchlorosilane (0.19 mL), and the reaction solution was stirred for 30 minutes. To the reaction solution was added 3,3-dimethylbutylaldehyde (0.19 mL), and the reaction solution was stirred at 80°C for 2.5 hours. Water was added to the reaction solution at room temperature, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was sequentially washed with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:chloroform = 1:2), followed by thin layer silica gel chromatography (ethyl acetate:chloroform = 1:2), to give a racemate of the titled compound (147.4 mg). The racemate was separated and purified by recycling preparative chromatograph.

[0527] The titled compound (64.5 mg) was obtained as a compound in a fraction eluted earlier in recycling preparative chromatograph (separation condition A1). The compound was analyzed by analytical column DAICEL CHIRALPAK IA-3 (analytical condition B1) to determine 6.6 min as the retention time and > 99% ee as the optical purity.

[0528] An enantiomer of the titled compound (i.e., an ethyl ester of Example 6) was obtained as a compound in a fraction eluted later in recycling preparative chromatograph (separation condition A1). The compound was analyzed by analytical column DAICEL CHIRALPAK IA-3 (analytical condition B1) to determine 9.5 min as the retention time and > 99% ee as the optical purity.

[0529] The separation condition was as follows.

(Separation condition A1)

[0530]

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.
Column; DAICEL CHIRALPAK IA 2.0 cmφ × 25 cm
Mobile phase; hexane:2-propanol=70:30
Flow rate; 10.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

[0531] The analytical condition used in the chiral column was as follows.

(Analytical condition B1)

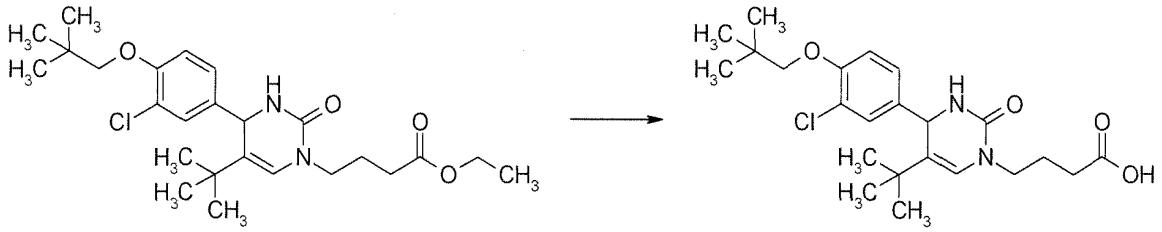
[0532]

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; hexane:2-propanol=80:20
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Step 4

4-{5-tert-Butyl-4-[3-chloro-4-(2,2-dimethylpropoxy)-phenyl]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-butanoic acid (optically active compound)

[0533]



[0534] 4-{5-tert-Butyl-4-[3-chloro-4-(2,2-dimethylpropoxy)-phenyl]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-butanoic acid ethyl ester (63 mg) obtained in Step 3 was mixed in ethanol (0.5 mL). To the reaction solution was added 4M aqueous lithium hydroxide solution (0.07 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 3.5 hours. To the reaction solution were added 2M aqueous hydrochloric acid solution and water under ice cooling, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the resulted residue was added a mixed solvent of hexane-diisopropylether (1:1), and the precipitated solid was filtered to give the titled compound (47.8 mg).

[0535] The resulted compounds were analyzed with a chiral column to determine 13.5 min as the retention time and > 99% ee as the optical purity of the relsuted enantiomer compound. The retention time of the other enantiomer was 16.7 min.

[0536] The analytical condition used in the chiral column was as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AS-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:trifluoroacetic acid=30:70:0.1
Flow rate; 0.5 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Example 87

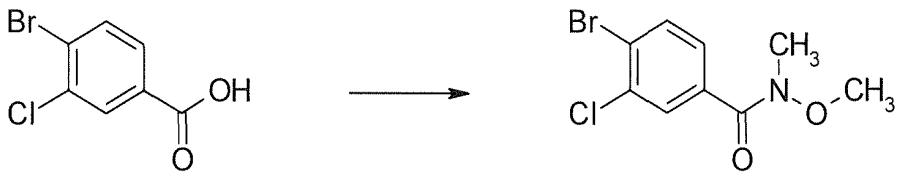
Preparation of 3-{(S)-4-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

(A method for preparation using an optically active sulfinamide)

Step 1

4-Bromo-3-chloro-N-methoxy-N-methyl-benzamide

[0537]



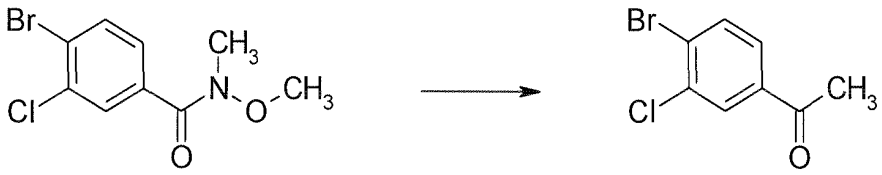
[0538] 4-Bromo-3-chloro-benzoic acid (100 g), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (49.7 g), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (13.0 g), and diisopropylethylamine (103.8 mL) were mixed in acetonitrile (800 mL). To the reaction solution was added 1-methyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (97.6 g) in four batches under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution were added toluene (1 L) and water (500 mL), and the mixture was separated, and then the aqueous layer was extracted with toluene (500 ml) twice. The resulted organic layer was collected and washed sequentially with 1M hydrochloric acid, water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (115.8 g) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.36 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 7.47 (dd, J=8.32, 1.85Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.85Hz, 1H)

Step 2

1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-ethanone

[0539]



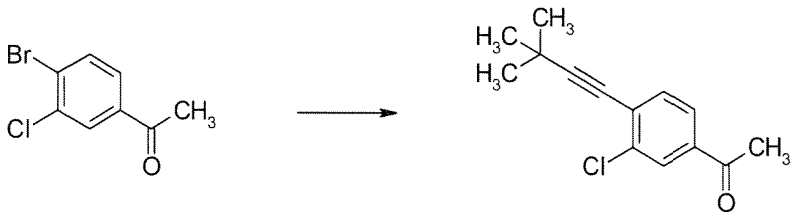
[0540] 4-Bromo-3-chloro-N-methoxy-N-methyl-benzamide (115 g) was mixed in tetrahydrofuran (575 mL). To the reaction solution was added dropwise 1M methylmagnesium bromide / tetrahydrofuran solution (516 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred for 2 hours under ice cooling. To the reaction solution was added dropwise 1M hydrochloric acid (550 mL) under ice cooling, and then to the mixture was added ethyl acetate (500 ml). The mixed solution was separated, and the aqueous layer was then extracted with ethyl acetate. The resulted organic layer was collected and washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the resulted residue were added diisopropylether and hexane, and the precipitated solid was filtered to give the titled compound (91.5 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.59 (s, 3H), 7.68 (dd, J=8.32, 1.85Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.32Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.85Hz, 1 H)

Step 3

1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-but-1-ynyl)-phenyl]-ethanone

[0541]

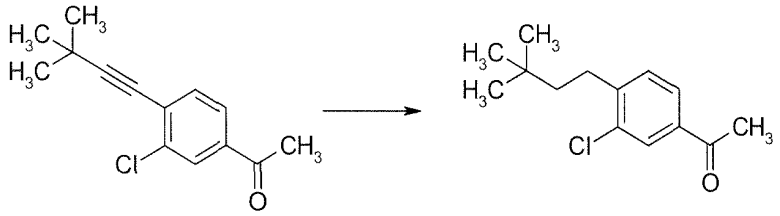


[0542] 1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-ethanone (78 g), triethylamine (390 mL), 3,3-dimethylbut-1-yne (53.2 mL), and copper iodide (6.4 g) were mixed in N,N-dimethylformamide (46 mL) under argon gas. To the reaction solution was added bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride (23.5 g), and the reaction solution was stirred at 90°C for 2 hours. To the reaction solution were added saturated ammonium chloride water, a mixed solution of ethyl acetate-hexane (1:1), and Celite at room temperature, and the mixture was stirred for 10 minutes. After removing an insoluble on a filter, the filtrate was extracted with a mixed solution of ethyl acetate-hexane (1:1). The organic layer was sequentially washed with aqueous saturated ammonium chloride solution, 0.5M hydrochloric acid, water, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrated was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:30 -> 1:13) to give the titled compound (75.37 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.35 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 7.49 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.74 (dd, J=7.97, 1.69Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.69Hz, 1H)

Step 4

1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-ethanone

[0543]

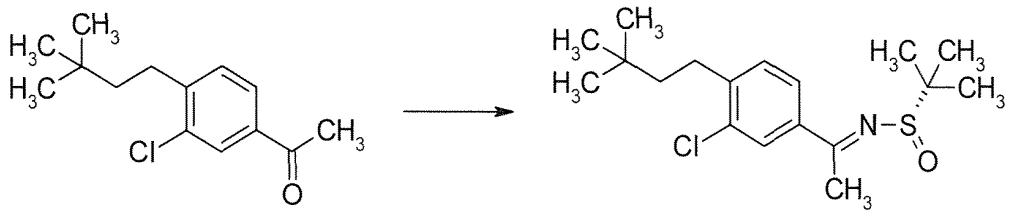


[0544] 1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-but-1-ynyl)-phenyl]-ethanone (22.3 g) was mixed in tetrahydrofuran (112 mL) and methanol (112 mL). To the reaction solution was added 5 w/w% rhodium/alumina (2.23 g), and the reaction solution was stirred for 8.5 hours under hydrogen gas at ordinary pressure. After removing rhodium/alumina on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The procedure was repeated two more times, and the resulted residue was collected and purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:50) to give the titled compound (58.0 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.45 - 1.48 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.76 (dd, J=7.92, 1.79Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.79Hz, 1H)

Step 5

(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-eth-(E)-ylidene]-amide

[0545]

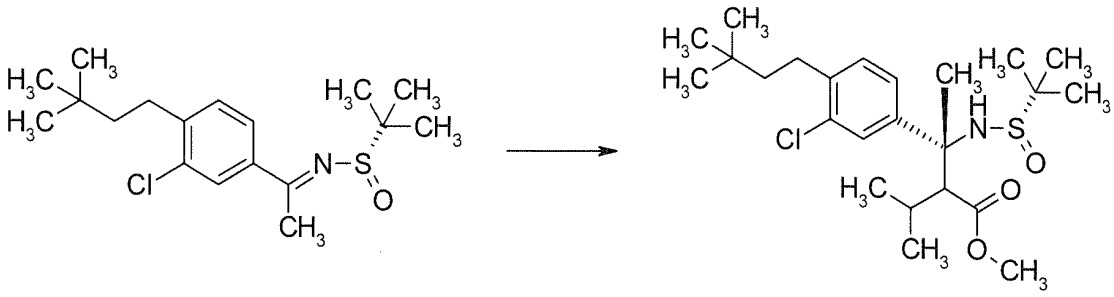


[0546] 1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-ethanone (56.1 g) and (S)-(-)-2-mehyl-propane-2-sulfinic acid amide (29.05 g) were mixed in cyclopentylmethyl ether (234 mL). To the reaction solution was added tetraethyl orthotitanate (98.3 mL), and the reaction solution was stirred at 110°C for 4.5 hours. The solution was added dropwise to a mixed solution of 10 w/w% aqueous ammonium chloride solution (300 mL)-ethyl acetate (200 mL) under ice cooling, and the mixed solution was stirred at room temperature for 30 minutes. To the mixed solution was added Celite, and the mixed solution was stirred for additional 30 minutes at room temperature. After removing an insoluble on a filter, the filtrate was washed sequentially with 30 w/w% aqueous ammonium chloride solution and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:50 -> 1:33 -> 1:20 -> 1:10 -> 1:5) to give the titled compound (69.86 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.45 - 1.47 (m, 2H), 2.70 - 2.75 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 7.26 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.09, 1.74Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.74Hz, 1H)

Step 6

(R)-3-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butanoic acid methyl ester

[0547]

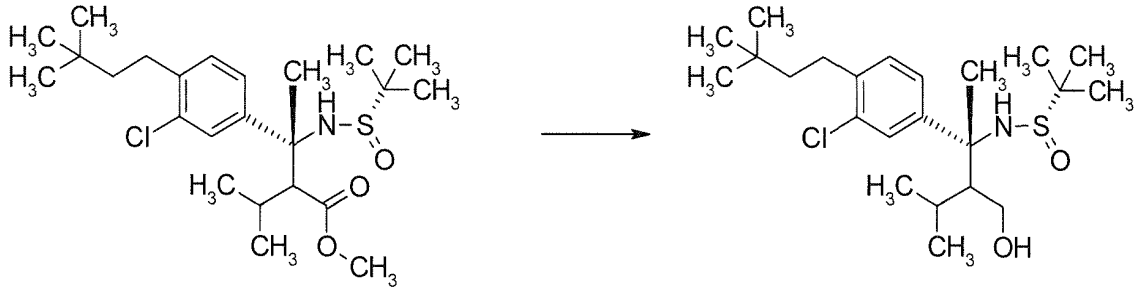


[0548] Diisopropylamine (52.7 mL) was mixed in tetrahydrofuran (341 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1.63 M n-butyllithium/hexane solution (220 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 40 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of 3-methyl-butanoic acid methyl ester (45 mL) in tetrahydrofuran (34 mL), and the reaction solution was stirred at -78°C for additional 1 hour. To the reaction solution was added dropwise 1 M chloro titanium (IV) triisopropoxide/hexane solution (682 mL), and the reaction solution was stirred at -78°C for additional 30 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-eth-(E)-ylidene]-amide (60.73 g) in tetrahydrofuran (34 mL), and the reaction solution was stirred at -78°C for 10 minutes, then at - 40°C for additional 2 hours. The reaction solution was cooled to -78°C and was dropped under ice cooling to aqueous ammonium chloride solution. The resulted mixed solution was stirred under ice cooling for 1 hour, and then an insoluble was removed on a filter. The filtrate was separated, and the organic layer was washed sequentially with ammonium chloride water and aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20 -> 1:10 -> 1:4 -> 1:3) to give the titled compound (64.91 g) as a mixture of diastereomers generated by isopropyl group at α-position of ester (d.r.=90:10).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J=6.82Hz, 0.3H), 0.92 (d, J=2.31Hz, 2.7H), 0.93 (d, J=2.31Hz, 2.7H), 0.98 (s, 8.1H), 0.99 (s, 0.9H), 1.01 (d, J=6.82Hz, 0.3H), 1.25 (s, 8.1H), 1.34 (s, 0.9H), 1.44 - 1.49 (m, 2H), 1.86 (s, 0.3H), 1.89 (s, 2.7H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.46 (d, J=3.93Hz, 0.1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 2.83 (d, J=3.93Hz, 0.9H), 3.59 (s, 2.7H), 3.70 (s, 0.3H), 5.04 (brs, 0.9H), 5.42 (brs, 0.1H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 7.39 (d, J=2.08Hz, 0.9H), 7.43 (d, J=1.85Hz, 0.1H)

Step 7

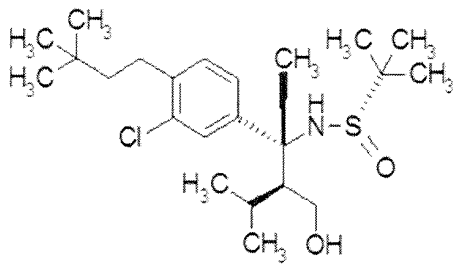
(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}amide

[0549]



[0550] (R)-3-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butanoic acid methyl ester (54.9 g) was mixed in toluene (384 mL) under argon gas. To the reaction was added dropwise 1 M diisobutylaluminum hydride/toluene solution (415 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 50 minutes, then gradually warmed to 0°C to stirr for 3 hours. To the reaction solution was added dropwise under ice cooling methanol, then aqueous Rochelle salt solution. To the mixed solution was added ethyl acetate, and then the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The resulted solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the resulted residue was added diisopropylether, and the precipitated solid was filtered to give the titled compound (42.0 g, d.r.=95:5).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=7.06Hz, 3H), 0.75 (d, J=7.06Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 1.17-1.26 (m, 1H), 1.47 - 1.52 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.04 - 2.09 (m, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.04, 1.91Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.91Hz, 1H) (for the major isomer)

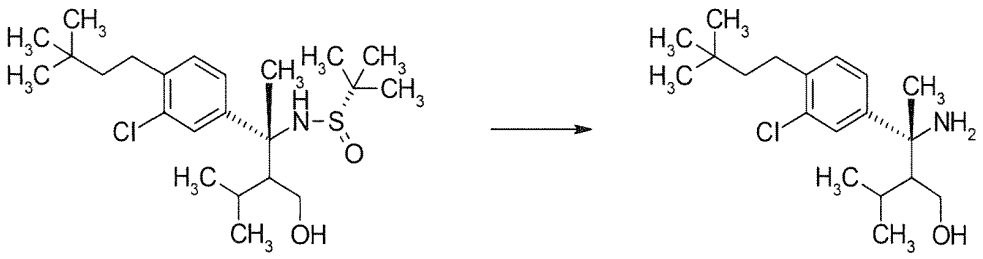
[0551] An absolute configuration of the quaternary asymmetric carbon in the titled compound was determined by purification of the major isomer of the titled compound (i.e. the following compound), followed by single crystal X-ray structural analysis thereof.



Step 8

(R)-3-Amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol

[0552]



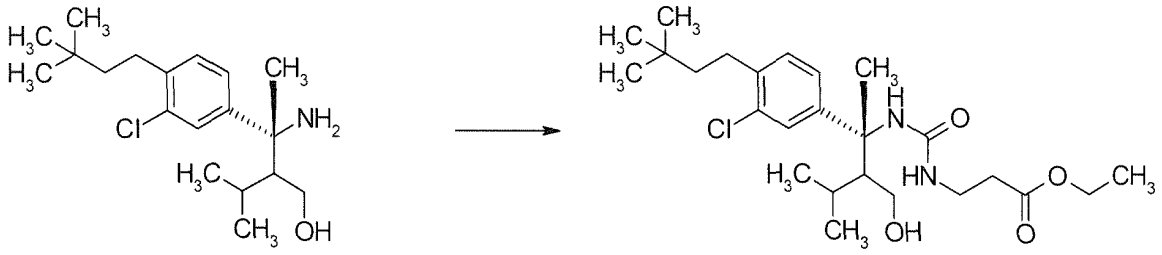
[0553] (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}amide (41.4 g) was mixed in methanol (207 mL) and tetrahydrofuran (21 ml). To the reaction solution was added dropwise 2M hydrogen chloride/methanol solution (193 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for three hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and chloroform was added to the residue. An aqueous sodium carbonate solution was added to the mixed solution under ice cooling so that the aqueous layer was adjusted to pH 10. The mixed solution was extracted with chloroform. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (29.0 g, d.r.=95:5) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.80 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.35 - 1.42 (m, 1H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 3.70 (dd, J=11.59, 3.38Hz, 5H), 3.92 (dd, J=11.59, 9.18Hz, 1H), 7.21 - 7.22 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.69Hz, 1H) (for the major isomer)

Step 9

3-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3.3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethy]-butyl}-ureido)-propionic acid ethyl ester

[0554]



[0555] (R)-3-Amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol (29.0 g) was mixed in tetrahydrofuran (203 mL). To the reaction solution was added 3-isocyanatopropionic acid ethyl ester (11.8 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 100 minutes. To the reaction solution was added 3-isocyanatopropionic acid ethyl ester (1.18 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 75 minutes. To the reaction solution was added 3-isocyanatopropionic acid ethyl ester (0.59 mL) at room temperature, and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. To the mixed solution was added N,N,N'-trimethylethylenediamine (1.73 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. To the reaction solution was added 0.1M hydrochloric acid, which was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water, aqueous saturated sodium chloride solution, and aqueous sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:chloroform=1:10 -> 1:5 -> 1:3) to give the titled compound (41.6 g, d.r.=95:5).

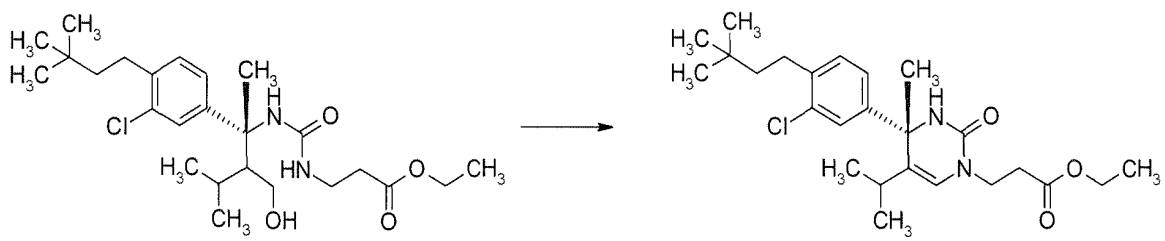
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.77 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.25 (t, J=7.03Hz, 3H), 1.48 (dt, J=9.02, 4.05Hz, 2H), 1.52 - 1.58 (m, 1H), 1.71 - 1.74 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.82 (brs, 1H), 3.31 (q, J=6.17Hz, 2H), 3.80 (d, J=11.10Hz, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.03Hz, 2H), 4.49 (t, J=6.01Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.16 (d, J=8.15Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.15, 2.03Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.03Hz, 1H)

(for the major isomer)

Step 10

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester

[0556]



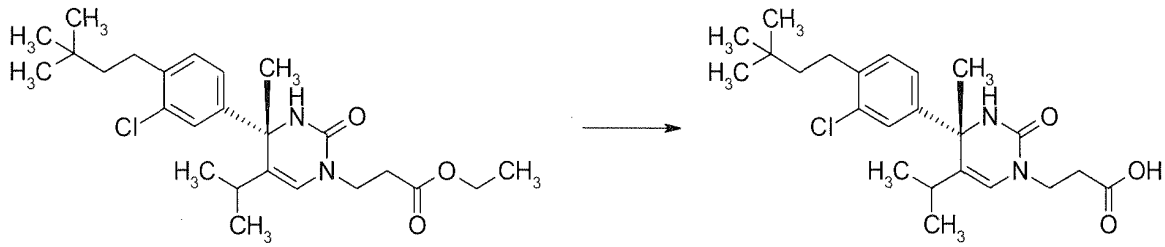
[0557] 3-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1.3-dimethylbutyl}-ureido)-propionic acid ethyl ester (17.1 g) and iodobenzene diacetate (13.3 g) were mixed in dichloromethane (143 mL). To the reaction solution was added a mixed solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical (17.5 mg) in dichloromethane (2 ml) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 18 hours. To the reaction solution was added trifluoroacetic acid (10.78 mL) under ice cooling, and then the reaction solution was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction solution was added aqueous sodium sulfite solution under ice cooling, and then thereto was added aqueous potassium hydrogen carbonate solution. The resulted mixed solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20 -> 1:9 -> 1:7 -> 1:4 -> 1:3) to give the titled compound (18.3 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6,94Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.17Hz, 4H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 4H), 3.78 (t, J=6.59Hz, 2H), 4.16 (q, J=7.17Hz, 3H), 4.61 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.24 (dd, J=7.94, 2.02Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.02Hz, 1H)

Step 11

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

[0558]



[0559] 3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester (34.8 g) obtained by repeating Example 87 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 10 was mixed in ethanol (350 mL). To the reaction solution was added dropwise 4M aqueous sodium hydroxide solution (38.7 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then water was added to the residue. To the mixed solution was added 6M hydrochloric acid (25.8 mL) under ice cooling. The precipitated solid was dissolved in ethyl acetate, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over magnesium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the reaction solution was concentrated under reduced pressure. To the resulted residue was added ethanol (500 mL), which was again

concentrated under reduced pressure. The resulted residue was mixed in water (600 mL). To the reaction solution was added 4M aqueous sodium hydroxide solution (26.85 mL) under ice cooling. To the reaction solution was added 6M hydrochloric acid (17.9 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 30 minutes. Then 6M hydrochloric acid was added to the solution so that the reaction solution was adjusted to pH 2, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 30 minutes. The precipitated solid was filtered and dried to give the titled compound (28.9 g).

[0560] A specific optical rotation of the resulted compound was $[\alpha]_D^{25}$ = +112.6° (c=1.00, methanol).

[0561] The resulted compound was analyzed with a chiral column, and the retention time of the resulted titled compound (S-enantiomer) was 9.0 minutes, the optical purity of which was > 99% ee.

[0562] The analytical condition using a chiral column was as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water: acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 0.5 mL/min
Detection; UV (220 nm)

[0563] The resulted solid (20 mg) was mixed in a mixed solvent of 2-propanol-water (1:20, 0.21 mL), and the suspension was stirred at 60°C for 1.5 hours. The suspension was cooled to room temperature over 1 hour, and then the precipitated solid was filtered to give a crystal of the titled compound (18 mg). The melting point of the crystal was 117.5-118.7°C.

Example 87

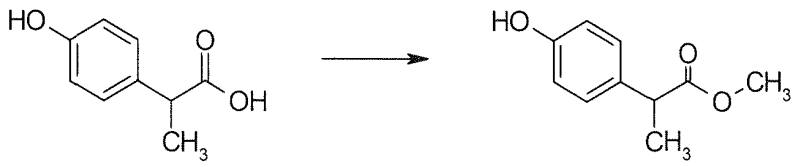
Preparation of 3-{(S)-4-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

(A method for preparation using Cleisen reaction)

Step 1

2-(4-Hydroxy-phenyl)-propionic acid methyl ester

[0564]



[0565] 2-(4-ffydroxyphenyl)propionic acid (75 g) was mixed in methanol (750 mL). To the reaction solution was added dropwise thionyl chloride (49 mL), and the reaction solution was stirred at 60°C for 3 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and water was added to the residue, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (97 g) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (d, J=7.40Hz, 3H), 3.64 - 3.66 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 6.75 - 6.78 (m, 2H), 7.14-7.15 (m, 2H)

Step 2

2-(3-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-propionic acid methyl ester

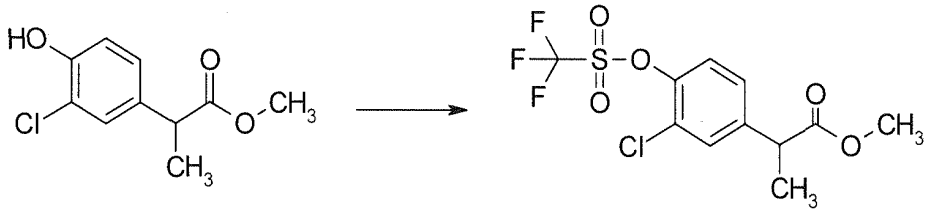
[0566]

[0567] 2-(4-Hydroxy-phenyl)-propionic acid methyl ester (97.0 g) was mixed in N,N-dimethylformamide (450 mL). To the reaction solution was added N-chlorosuccinimide (60.1 g), and the reaction solution was stirred at 80°C for 4 hours. To the reaction solution was added water, which was then extracted with toluene. The organic layer was washed with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrated was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (101.5 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (d, J=7.17Hz, 3H), 3.61 - 3.66 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.44,1.97Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.55Hz, 1H)

Step 3

2-(3-Chloro-4-trifluoromethanesulfonyloxyphenyl)propionic acid methyl ester

[0568]

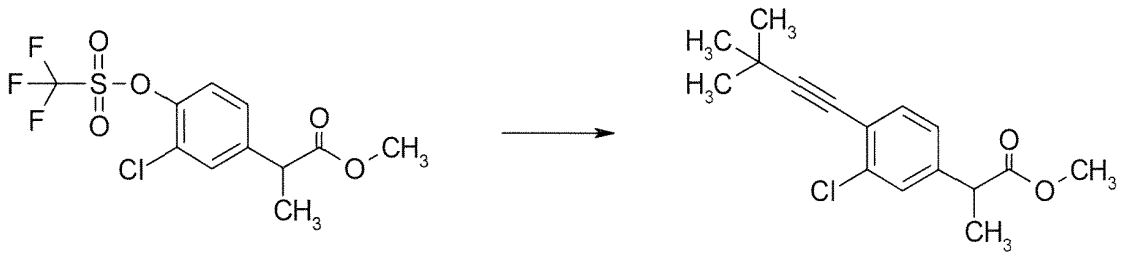


[0569] 2-(3-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-propionic acid methyl ester (101.5 g) was mixed in methylene chloride (600 mL) and pyridine (73 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise trifluoromethanesulfonic anhydride (91 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 6.5 hours. Then to the reaction solution was added trifluoromethanesulfonic anhydride (11.4 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution was added water, which was then extracted with chloroform. The organic layer was washed sequentially with 1M hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (156.69 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.50 (d, J=7.17Hz, 3H), 3.67 - 3.71 (m, 4H), 7.27 - 7.28 (m, 1H), 7.46 (d, J=1.85Hz, 1H)

Step 4

2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-but-1-ynyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester

[0570]



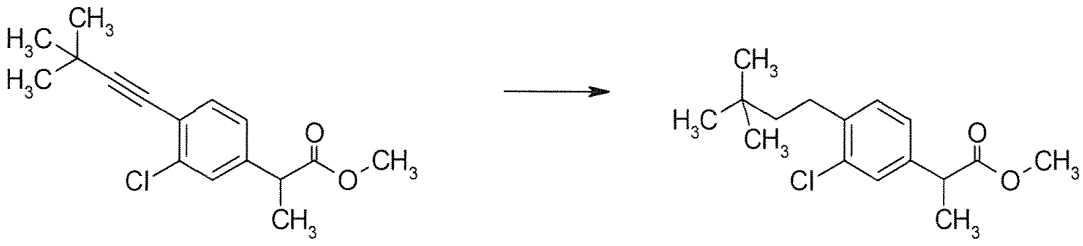
[0571] 2-(3-Chloro-4-trifluoromethanesulfonyloxyphenyl)propionic acid methyl ester (60 g), tetrabutylammonium iodide (128 g), 3,3-dimethyl-but-1-yne (42.4 mL), triethylamine (60 mL), bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride

(12.2 g), and copper iodide (9.88 g) were mixed in N,N-dimethylformamide (300 mL) under argon gas. The reaction solution was stirred at 70°C for 1 hour. To the reaction solution was added water, which was then extracted with toluene. The organic layer was washed sequentially with 1M hydrochloric acid, water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and saturated sodium chloride water, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:30 -> 1:20) to give the titled compound (37.15 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.31 (s, 9H), 1.45 (d, J=7.17Hz, 3H), 3.62 - 3.67 (m, 4H), 7.08 (dd, J=7.86, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.62Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.09Hz, 1H)

Step 5

2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester

[0572]



[0573] 2-[3-Chloro-4-(3,3-ditnethyl-but-1-ynyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester (18.5 g) was mixed in methanol (185 mL). To the mixed solutoin was added 5 w/w% platinum/activated carbon (1.85 g), and the reaction solution was stirred for 9 hours under hydrogen gas at 4 atm. Removal from the reaction solution platinum/activated carbon on a filter gave a filtrate (referred to as Filtrate A hereinafter).

[0574] According to the reduction procedure, 2-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-but-1-ynyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester (18.5 g) was treated to give a filtrate (referred to as Filtrate B hereinafter).

[0575] Filtrate A and Filtrate B were combined and concentrated under reduced pressure to give a residue (34.08 g/referred to as Residue C hereinafter).

[0576] Residue C was analyzed (^{1}H-NMR measurement), which showed that the reduction reaction was not completed (i.e. a starting material was existed), and the reduction reaction was repeated.

[0577] Residue C (34 g) was divided into two halves of Residue D (17 g) and Residue E (17 g). Residue D (17 g) was mixed in methanol (185 mL). To the mixed solution was added 5 w/w% platinum/activated carbon (1.85 g), and the reaction solution was stirred for 5 hours under hydrogen gas at 4 atm. Then platinum/activated carbon was removed from the reaction solution on a filter to give a filtrate (referred to as Filtrate F hereinafter).

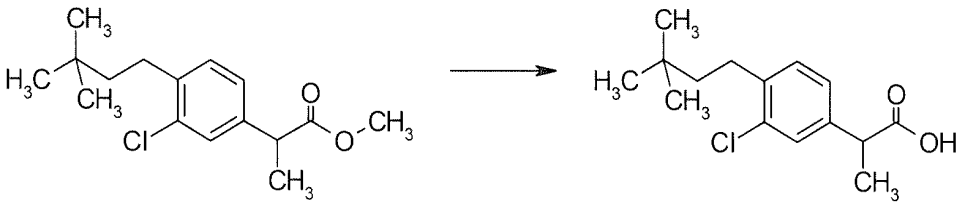
[0578] Residue E (17 g) was treated according to the reduction procedure to give a filtrate (referred to as Filtrate G hereinafter).

[0579] The resulted Filtrate F and Filtrate G were combined and concentrated under reduced pressure to give the titled compound (35.06 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.42 - 1.48 (m, 5H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 3.65 - 3.66 (m, 4H), 7.10 (dd, J=7.85, 1.81Hz, 1H), 7.16 (d,J=7.97Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 1H)

Step 6

2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid

[0580]



[0581] 2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester (35.0 g) was mixed in tetrahydrofuran (110 mL) and methanol (110 ml). To the reaction solution was added dropwise 4M aqueous sodium hydroxide solution (93 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. Then to the reaction solution was added dropwise 2M hydrochloric acid (186 mL) under ice cooling, and the resulted mixed solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and saturated sodium chloride water, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the resulted residue was added a mixed solution of hexane-diisopropylether (10:1), and then the precipitated solid was filtered. The resulted filtrate was concentrated under reduced pressure, and to the residue was added again a mixed solution of hexane-diisopropylether (10:1), and the precipitated solid was filtered. The resulted solid was collected to give the titled compound (30.4 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.42 - 1.44 (m, 2H), 1.48 (d, J=7.17Hz, 3H), 2.63 - 2.65 (m, 2H), 3.67 (q, J=7.17Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.28(d,J=1.85Hz, 1H)

Step 7

(E)-4-Methyl-pent-2-en-1-ol

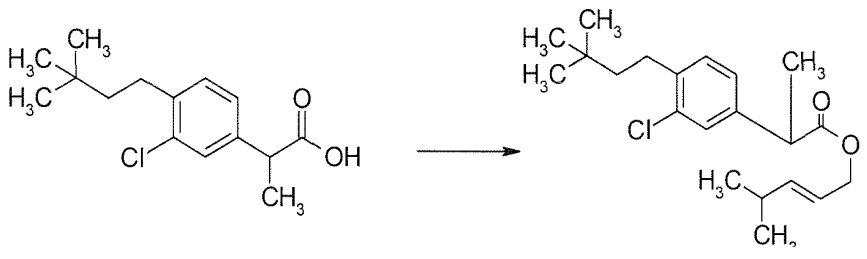
[0582]

[0583] (E)-4-Methyl-pent-2-enoic acid methyl ester (16.72 g) was mixed in dichloromethane (50 mL). To the reaction solution was added dropwise 1M diisobutylaluminum hydride/dichloromethane solution (300 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at - 78°C for 1 hour. The reaction solution was added dropwise to 1.5M aqueous sulfuric acid solution (350 mL) under ice cooling, and then the mixed solution was stirred under ice cooling for 1.5 hours. The reaction solution was extracted with dichloromethane, and the organic layer was washed sequentially with 1M aqueous sulfuric acid solution, water, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound in dichloromethane solution (73.3 w/w%, 18.81 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, J=6.94Hz, 6H), 1.25 (s, 1H), 2.31 (td, J=13.58, 6.78Hz, 1H), 4.09 (d, J=5.78Hz, 2H), 5.59 (tdd, J=10.63, 5.20, 0.89Hz, 1H), 5.67 (ddt, J=15.26, 6.17, 0.90Hz, 1H)

Step 8

2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid (E)-4-methyl-pent-2-enyl ester

[0584]



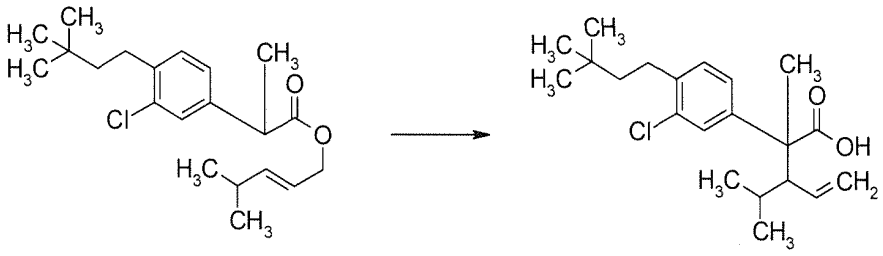
[0585] 73.3 w/w% of (E)-4-methyl-pent-2-en-1-ol/dichloromethane solution (5.33 g), 2-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid (10.0 g), and 4-dimethylaminopyridine (1.36 g) were mixed in chloroform (150 mL). To the reaction solution was added 1-methyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (4.7 g) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution were added ethyl acetate and 1M hydrochloric acid, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water, aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure

to give the titled compound (13.0 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.92 - 1.04 (m, 10H), 1.37-1.51 (m, 5H), 1.56 (s, 3H), 2.22 - 2.33 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 4.42 - 4.60 (m, 2H), 5.45 (tt, J=10.87, 3.38Hz, 1H), 5.65 (dd, J=15.45, 6.52Hz, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.27 - 7.30 (m, 1H)

Step 9

2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-isopropyl-2-methyl-pent-4-enoic acid

[0586]

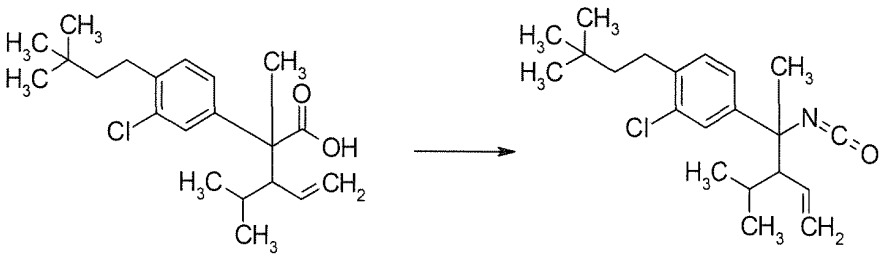


[0587] Diisopropylamine (10.9 mL) was mixed in tetrahydrofuran (130 mL). To the reaction solution was added dropwise 1.64M n-butyllithium /hexane solution (45.2 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 20 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of 2-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid (E)-4-methyl-pent-2-enyl ester (13.0 g) in tetrahydrofuran (130 mL) over 30 minutes at -78°C, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 60 minutes. Then thereto was added dropwise chlorotrimethylsilane (9.87 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at - 78°C for 30 minutes, which was then stirred under ice cooling for 130 minutes, then at room temperature for 150 minutes. To the reaction solution was added 1M hydrochloric acid under ice cooling, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:30 -> 1:15 -> 1:7) to give the titled compound (14.49 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 (d, J=6.94Hz, 2H), 0.74 (d, J=6.70Hz, 2H), 0.83 (d, J=6.70Hz, 1H), 0.95 (t, J=4.05Hz, 10H), 1.39 - 1.47 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.79 - 2.83 (m, 1H), 4.69 (dd, J=16.88, 2.08Hz, 0.3H), 4.83 (dd, J=10.17, 2.08Hz, 0.3H), 5.12 (dd, J=7.86, 2.31Hz, 0.7H), 5.16 (s, 0.7H), 5.31 (dt, J=19.34, 8.44Hz, 0.3H), 5.65 - 5.74 (m, 0.7H), 7.09 (d, J=8.09Hz, 0.3H), 7.15 (d, J=8.32Hz, 0.3H), 7.19 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 0.3H), 7.31 (dt, J=12.10, 4.28Hz, 0.3H), 7.43 (d, J=2.08Hz, 0.3H)

Step 10

2-Chloro-1-(3,3-dimethyl-butyl)-4-(1-isocyanato-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl)-benzene

[0588]



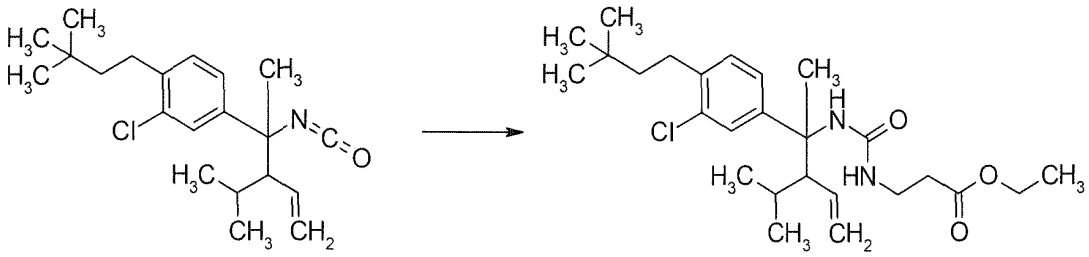
[0589] 2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-isopropyl-2-methyl-pent-4-enoic acid (12.0 g) and triethylamine (7.2 mL) were mixed in toluene (120 mL). To the reaction solution was added diphenyl phosphoryl azide (11.1 mL), and the reaction solution was stirred at 120°C for 7.5 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:30) to give the titled

compound (9.6 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.64 (d, J=6.70Hz, 2H), 0.67 (d, J=6.94Hz, 1H), 0.82 (d, J=6.94Hz, 1H), 0.84 (d, J=6.70Hz, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.99 - 2.01 (m, 0.65H), 2.17 - 2.20 (m, 1H), 2.35 (brs, 0.35H), 2.64 - 2.70 (m, 2H), 4.88 - 4.93 (m, 0.65H), 5.12 - 5.17 (m, 1H), 5.34 - 5.36 (m, 0.35H), 5.60 - 5.64 (m, 0.65H), 5.81- 5.88 (m, 0.35H), 7.15 - 7.15 (m, 1H), 7.17 - 7.18 (m, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 0.65H), 7.35 - 7.36 (m, 0.35H)

Step 11

3-{3-[1-(3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl)-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester

[0590]

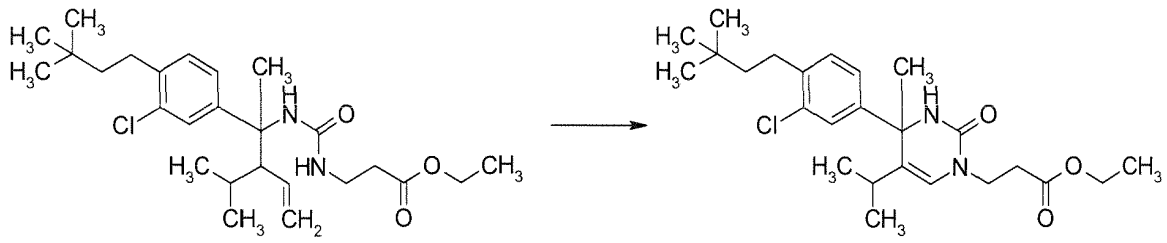


[0591] 2-Chloro-1-(3,3-dimethyl-butyl)-4-(1-isocyanato-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl)-benzene (400 mg) and 3-amino-propionic acid ethyl ester hydrochloride (194 mg) were mixed in 1.4-dioxane (4 mL). To the reaction solution was added triethylamine (0.18 mL), and the reaction solution was stirred at 60°C for about 40 minutes. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel column chromatography (methanol:chloroform=1:99 -> 2:98 -> 4:96) to give the titled compound (478 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.21 - 0.26 (m, 0.33H), 0.54 - 0.60 (m, 0.67H), 0.70 - 0.75 (m, 0.67H), 0.80 - 0.84 (m, 0.33H), 0.97 - 0.99 (m, 9H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.66 - 1.69 (m, 2H), 1.79 - 1.82 (m, 1H), 1.64 - 1.83 (m, 3H), 1.84 - 2.04 (m, 1H), 2.25 - 2.45 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 2H), 3.22 - 3.38 (m, 2H), 4.01 - 4.14 (m, 2H), 4.35 - 4.59 (m, 1H), 4.87 - 5.41 (m, 1H), 5.53 - 5.88 (m, 1H), 7.10 - 7.43 (m, 2H)

Step 12

3-{4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester

[0592]



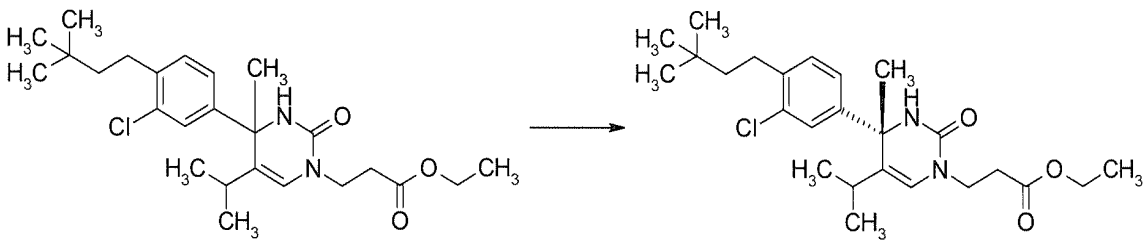
[0593] 3-{3-[1-(3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl)-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester (478 mg) was mixed in methanol (8 mL). The reaction solution was stirred at -78°C for 30 minutes under ozone flow. Then the reaction solution was stirred at -78°C for 3 minutes under nitrogen flow. Then to the reaction solution were added methylsulfide (0.76 mL) at -78°C and methanol (4 mL) at room temperature. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and to the residue was added 2M hydrogen chloride/methanol solution (1 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel chromatography (methanol:chloroform=4:96) twice to give the titled compound (191 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 5.88

(s, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 1H)

Step 13

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester

[0594]



[0595] 3-{4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl{-propionic acid ethyl ester (racemate/191 mg) was purified using a recycling preparative chromatograph to give 61 mg as a fraction compound eluted later (analytical column DAICEL CHIRALPAK IA-3, retention time 7.1 minutes) and 58 mg as a fraction compound eluted earlier (analytical column DAICEL CHIRALPAK IA-3, retention time 4.9 minutes).

[0596] The separation condition by the recycling preparative chromatograph is shown as follows.

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd..
Column; DAICEL CHIRALPAK IA 2.0 cmφ × 25 cm
Mobile phase; hexane:2-propanol=90:10
Flow rate; 10.0 mL/min
Detection; UV (254 nm)

[0597] The analytical condition using a chiral column is as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; hexane:2-propanol=90:10
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (254 nm)

[0598] The ethyl ester compound obtained as a fraction eluted later was converted into a carboxylic acid compound in the next step (Step 14, hydrolysis reaction). The retention time and NMR spectrum of the carboxylic acid compound in a chiral column coincided with those in a chiral column of the carboxylic acid compound (S-enantiomer) obtained in the method using the optically active sulfinamide.

[0599] The ester compound obtained as a fraction eluted later was thus estimated as an S-enantiomer.

(S-enantiomer)

[0600] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 1H)

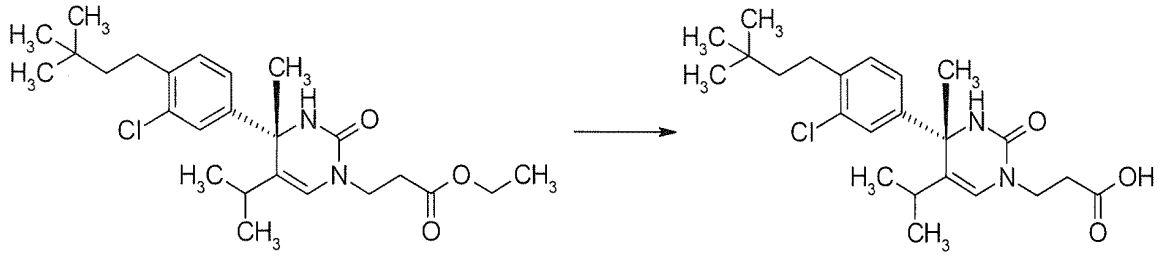
(R-enantiomer)

[0601] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 1H)

Step 14

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yt} -propionic acid

[0602]



[0603] 3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-21-1-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester (57 mg) was mixed in methanol (2 mL). To the reaction solution was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.25 mL), and the reaction solution was stirred at 60°C. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then water was added thereto. To the resulted mixed solution was added 2M hydrochloric acid (0.25 mL), which was then stirred at room temperature. The precipitated solid was filtered to give the titled compound (49 mg).

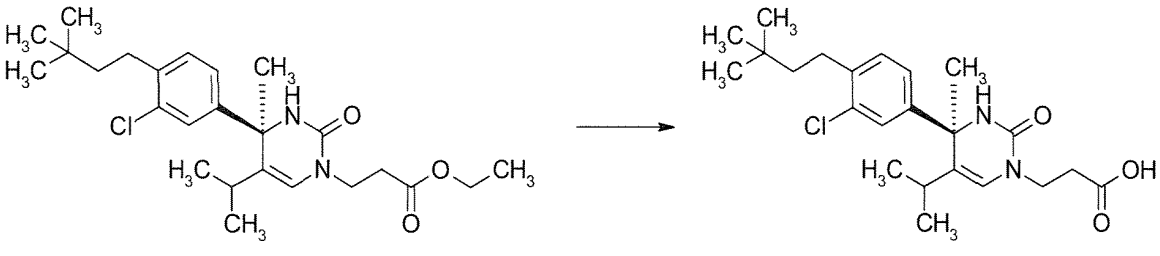
[0604] The resulted compound was analyzed by a chiral column, and the retention time of the resulted titled compound (S-enantiomer) was 9.0 minutes, the optical purity of which was > 99%ee. The analytical condition in the chiral column was as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 0.5 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Example 86 (The enantiomer of Example 87)

3-{(R)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl} -propionic acid

[0605]



[0606] 3-{(R)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester obtained in Example 87 Step 13 was treated according to the reaction in Example 87 Step 14 to give the titled compound (36 mg). The retention time of the resulted enantiomer (R-enantiomer) was 6.0 minutes.

[0607] The analytical condition in a chiral column was as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C

Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Example 116

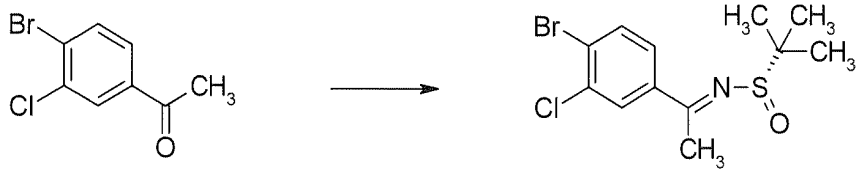
Preparatin of 3-{(S)-4-[3-chloro-4-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

(A method for preparation using an optically active sulfinamide)

Step 1

(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-eth-(E)-ylidene]-amide

[0608]

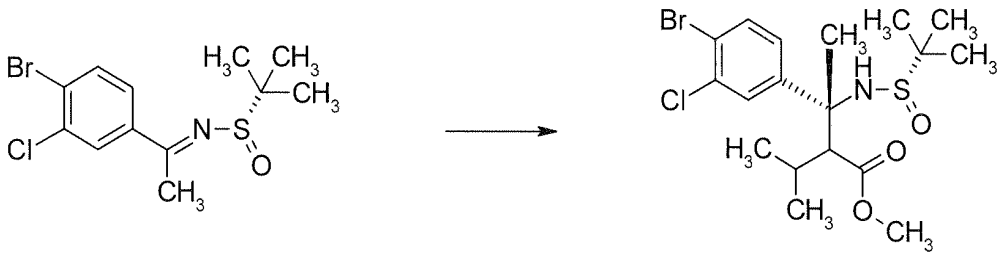


[0609] 1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-ethanone (20 g) prepared according to Example 87 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 2 and (S)-(-)-2-methylpropane-2-sulfinic acid amide (11.4 g) were mixed in cyclopentylmethyl ether (100 mL). To the reaction solution was added tetraethyl orthotitanate (23.3 mL), and the reaction solution was stirred at 100°C for 5 hours. To the reaction solution was added 25 w/w% aqueous citric acid solution under ice cooling, and the mixed solution was stirred at room temperature. After removing an insoluble on a filter, the filtrate was extracted with toluene. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and then concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20 -> 1:10 -> 1:5) to give the titled compound (23 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.30 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.08Hz, 1H)

Step 2

(R)-3-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-2-isopropyl-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butanoic acid methyl ester

[0610]



[0611] Diisopropylamine (21.1 mL) was mixed in THF (138 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1.63M n-butyllithium/hexane solution (88 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 20 minutes. To the reaction solution was added dropwise 3-methyl-butanoic acid methyl ester (18 mL), and the reaction solution was stirred at -78°C for 30 minutes. To the reaction solution were added dropwise 1M chloro titanium (IV) triisopropoxide/hexane solution (100 mL) and then a mixed solution of chloro titanium (IV) triisopropoxide (48.7 g) in tetrahydrofuran (80 mL), and the reaction solution was stirred at -78°C for 30 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-eth-(E)-ylidene]-amide (23 g) in THF (138 mL), and the reaction solution was stirred at -78°C for 75 minutes and then at -45°C for

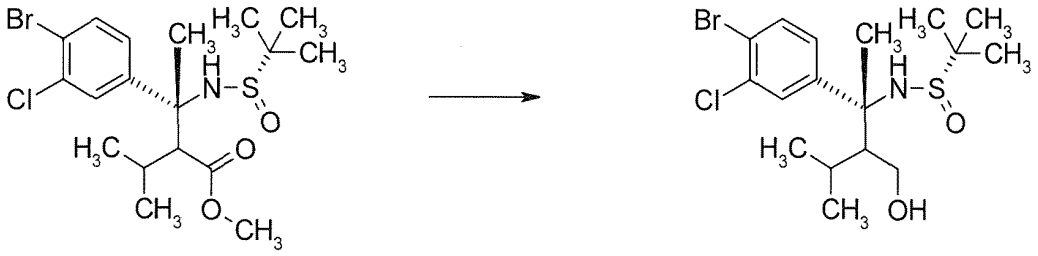
2 hours. The reaction solution was added dropwise saturated aqueous Rochelle salt solution. The mixed solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:10) to give the titled compound (16 g) as a mixture of diastereomers generated by the isopropyl group at α-position of ester (d.r.=72: 28).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.75 - 1.01 (m, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.87 - 1.88 (m, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.46 (d, J=4.11Hz, 0.3H), 2.80 (d, J=3.86Hz, 0.7H), 3.60 (t, J=6.64Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 5.13 (s, 0.7H), 5.42 (s, 0.3H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.57 - 7.59 (m, 1H)

Step 3

(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl]amide

[0612]



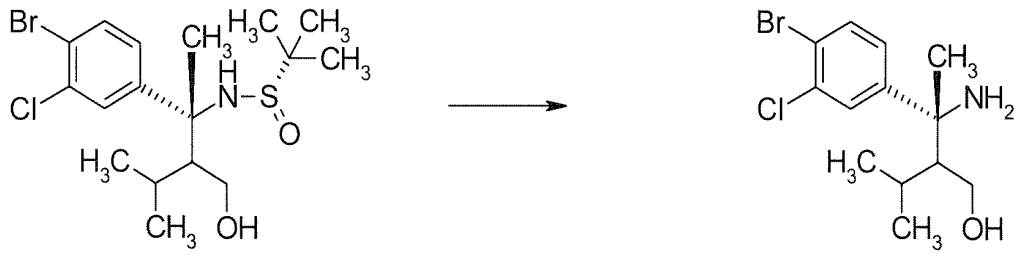
[0613] (R)-3-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-2-isopropyl-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butanoic acid methyl ester (16 g) was mixed in toluene (160 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1.01M diisobutylaluminum hydride/toluene solution (140 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 30 minutes, and then gradually warmed to 0°C, and then stirred for 1 hour. To the reaction solution were added dropwise methanol and then aqueous Rochelle salt solution under ice cooling, and then the mixed solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:5 -> 1:3 -> 1:1, then ethyl acetate only, then methanol: chloroform=1:20) to give the titled compound (11.5 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.66 - 0.85 (m, 6H), 1.13 (s, 7H), 1.29 (s, 2H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 3H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 3.83 - 4.12 (m, 2H), 5.06 - 5.28 (m, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 2H)

Step 4

(R)-3-Amino-3-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-2-isopropyl-butan-1-ol

[0614]



[0615] (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl]amide (11.5 g) was mixed in methanol (66 mL). To the reaction solution was added dropwise 2M hydrogen chloride/methanol solution (54 mL) under ice cooling, and the reaction solution was left to stand at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and aqueous sodium carbonate solution was added

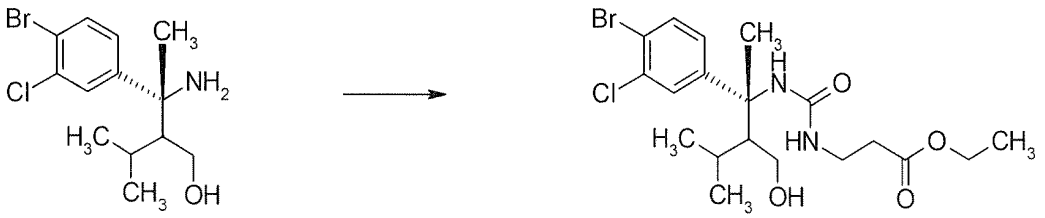
to the residue so that the aqueous layer was adjusted to pH 10, and then the reaction solution was extracted with chloroform. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (14 g) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.66 - 0.89 (m, 6H), 1.34 - 1.49 (m, 1H), 1.58 - 1.61 (m, 3H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.88 (m, 1H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 3.87 - 4.00 (m, 1H), 7.12 - 7.25 (m, 3H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 1H)

Step 5

3-{3-[(R)-1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester

[0616]



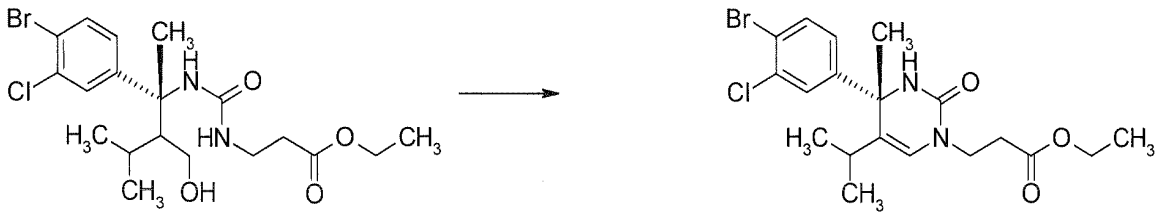
[0617] (R)-3-Amino-3-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-2-isopropyl-butan-1-ol (14 g) was mixed in tetrahydrofuran (50 mL). To the reaction solution was added a mixed solution of 3-isocyanate-propionic acid ethyl ester (3.56 mL) in tetrahydrofuran (50 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 1.5 hours. To the reaction solution was added water, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with 0.1M hydrochloric acid, water, and aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:10 -> 1:5 -> 1:3 -> 1:1, then methanol:chloroform=1:20) to give the titled compound (13.7 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.26 - 0.80 (m, 3H), 0.80 - 0.97 (m, 3H), 1.23 - 1.31 (m, 3H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 3H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 3.28 - 3.39 (m, 2H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.88 - 3.99 (m, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 2H), 4.55 - 4.71 (m, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 7.43 - 7.58 (m, 2H)

Step 6

3-[(S)-4-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester

[0618]



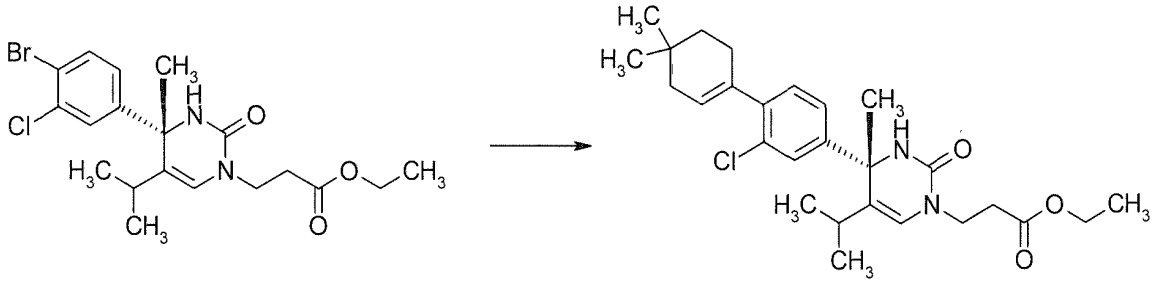
[0619] 3-{3-[(R)-1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester (9.49 g) and iodobenzene diacetate (7.26 g) were mixed in dichloromethane (95 mL). To the reaction solution was added 2,2.6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical (319 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 3.5 hours. To the reaction solution was added TFA (6.1 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 3.5 hours. To the reaction solution were added 20 w/w% aqueous sodium sulfite solution and 25 w/w% aqueous potassium hydrogen carbonate solution, and then the mixed solution was extracted with chloroform. The organic layer was washed sequentially with 25 w/w% aqueous potassium hydrogen carbonate solution and aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:6 -> 1:3 -> 1:2) to give the titled compound (7.77 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 4.82 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H)

Step 7

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester

[0620]

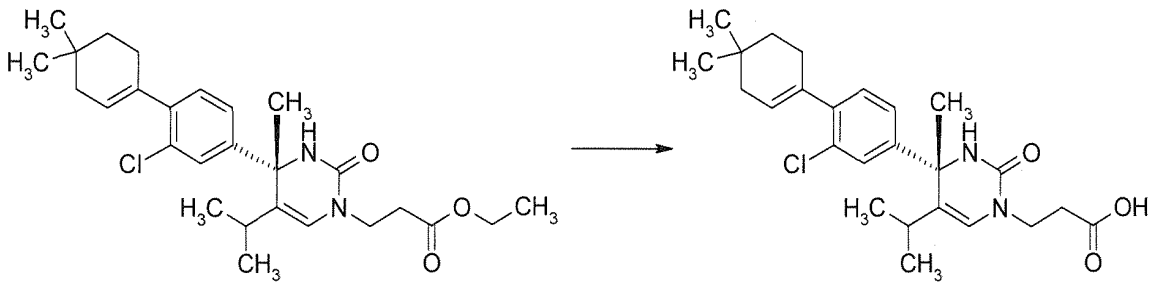


[0621] 3-[(S)-4-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester (58.1 g) prepared according to Example 116 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 6, 3-[(S)-4-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester obtained in the previous step 6 (2.9 g), 2-(4,4-dimethyl-1-cyclohexenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (48.9 g), and tripotassium phosphate (87.7 g) were mixed in 1,2-dimethoxyethane (777 mL) and water (194 mL) under argon gas. To the reaction solution was added bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride (5.6 g), and the reaction solution was stirred at 100°C for 4 hours. To the reaction solution was added ethyl acetate at room temperature, and then an insoluble was removed on a filter. The filtrate was extracted with ethyl acetate, washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified twice through silica gel chromatography to give the titled compound (48.3 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.73 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.00 (s, 611), 1.05 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.00Hz, 2H), 1.50 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1 H), 1.95 - 1.97 (m, 2H), 2.28 - 2.32 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.64Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.64Hz, 2H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.58 - 5.61 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.93Hz, 1H)

Step 8

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

[0622]



[0623] 3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester (48.3 g) was mixed in ethanol (480 mL). To the reaction solution was added 4M

aqueous sodium hydroxide solution (51 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then thereto was added water (960 mL). To the reaction solution was added 2M hydrochloric acid (102 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 3 hours. The precipitated solid was filtered to give the titled compound (41 g) as a crystal. The specific optical rotation of the resulted compound was $[\alpha]_D^{25}$=+106.1° (c=1.00, methanol). The melting point of the resulted crystal was 90-95°C.

[0624] The resulted compound was analyzed using a chiral column, and the retention time of the resulted titled compound (S-enantiomer) was 9.2 minutes, the optical purity of which was > 99%ee.

[0625] The analytical condition in the chiral column is shown as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Example 116

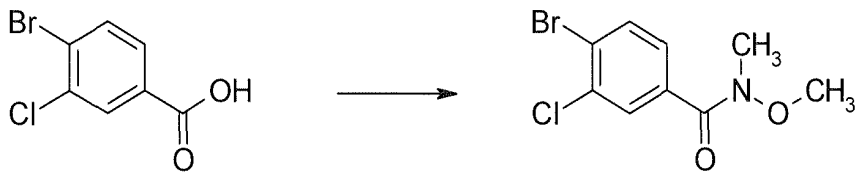
Preparation of 3-{(S)-4-[3-chloro-4-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

(A method for preparation using Cleisen reaction)

Step 1

4-Bromo-3-chloro-N-methoxy-N-methylbenzamide

[0626]

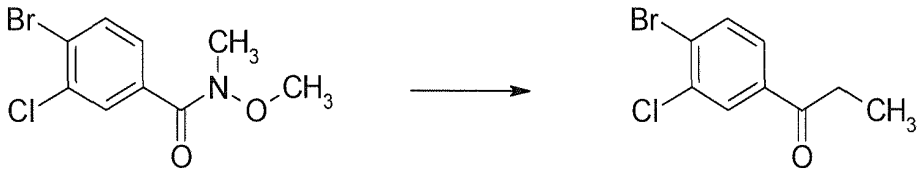


[0627] 4-Bromo-3-chlorobenzoic acid (25.0 g), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (12.4 g), 1-hydroxybenzotriazolemonohydrate (19.5 g), and triethylamine (22.2 mL) were mixed in N,N-dimethylformamide (100 mL). To the reaction solution was added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (24.4 g) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution was added 5 w/v% aqueous sodium hydrogen carbonate solution, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (31 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.36 (d, J=1.16Hz, 3H), 3.55 (d, J=0.92Hz, 3H), 7.47 (dt, J=8.17, 1.50Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.32, 1.16Hz, 1H), 7.81 (t, J=1.50Hz, 1H)

Step 2

1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propan-1-one

[0628]

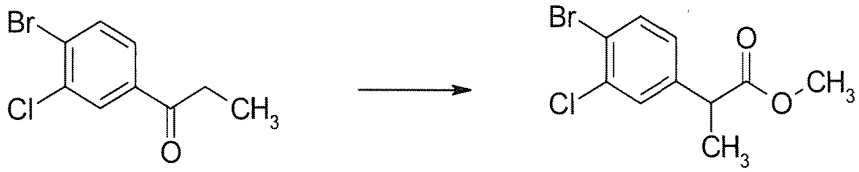


[0629] 4-Bromo-3-chloro-N-methoxy-N-methylbenzamide (31 g) was mixed in tetrahydrofuran (60 mL). To the reaction solution was added dropwise 0.97M ethylmagnesium bromide/tetrahydrofuran solution (141 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 1.5 hours. To the reaction solution was added 2M hydrochloric acid (140 mL) under ice cooling, which was then extracted with toluene. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (26.80 g) as a crude product. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.22 (t, J=7.17Hz, 3H). 2.96 (q, J=7.17Hz, 2H), 7.68 (dd, J=8.44, 1.97Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.32Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.85Hz, 1H)

Step 3

2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propionic acid methyl ester

[0630]

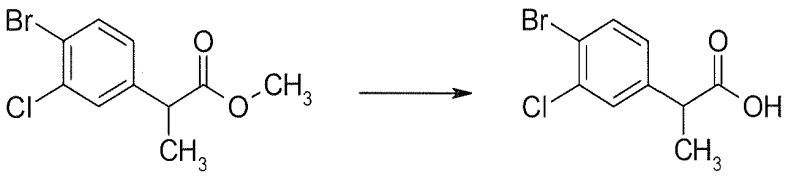


[0631] 1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propan-1-one (26.80 g) and iodobenzene diacetate (36.9 g) were mixed in trimethyl orthoformate (250 mL). To the reaction solution was slowly added concentrated sulfuric acid (11.1 mL) under water cooling, and the reaction solution was stirred at 60°C for 3 hours. To the reaction solution was added water, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with aqueous sodium sulfite solution, water, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (55.3 g) as a crude product. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.48 (d, J=7.17Hz, 3H), 3.23 (dd, J=7.40, 0.46Hz, 1H), 3.67 (d, J=0.46Hz, 3H), 7.06 (dd, J=8.32, 2.08Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.32Hz, 1H)

Step 4

2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propionic acid

[0632]



[0633] 2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propionic acid methyl ester (55.3 g) was mixed in tetrahydrofuran (100 mL) and methanol (100 mL). To the reaction solution was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (150 mL), and the reaction solution was stirred at 60°C for 1.5 hours. To the reaction solution was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (50 mL), and the reaction solution was further stirred for 3.5 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and to the resulted residue was added hexane (150 mL), which was separated. The aqueous layer was washed again with hexane (150 mL), and then thereto was added 2M hydrochloric acid (200 mL), which was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium

chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, a mixed solution which toluene was added to the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (21.6 g) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.51 (d, J=7.17, 3H), 3.70 (q, J=7.17Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.21, 2.20Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.57 (t, J=6.01Hz, 1H), 10.63 (s, 1H)

Step 5

(E)-4-Methyl-pent-2-en-1-ol

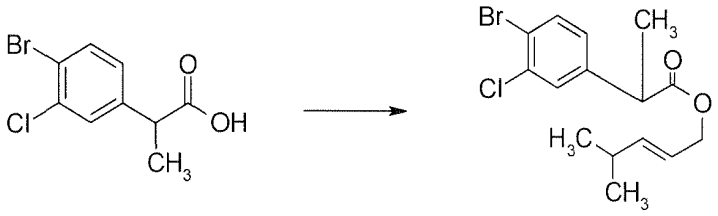
[0634]

[0635] (E)-4-methyl-pent-2-enoic acid methyl ester (20.7 g) was mixed in dichloromethane (50 mL). To the reaction solution was added dropwise 1M diisobutylaluminum hydride/dichloromethane solution (300 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at - 78°C for 1 hour. To the reaction solution was added methanol (45 mL), and then the reaction solution was warmed to room temperature. The reaction solution was added dropwise to 1M aqueous sulfuric acid solution (150 mL), and then extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound in dichloromethane solution (35.1 w/w%, 57.3 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, J=6.94Hz, 6H), 1.25 (s, 1H), 2.31 (td, J=13.58, 6.78Hz, 1H), 4.09 (d, J=5.78Hz, 2H), 5.59 (tdd, J=10.63, 5.20, 0.89Hz, 1H), 5.67 (ddt, J=15.26, 6.17, 0.90Hz, 1H)

Step 6

2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propionic acid (E)-4-methyl-pent-2-enyl ester

[0636]



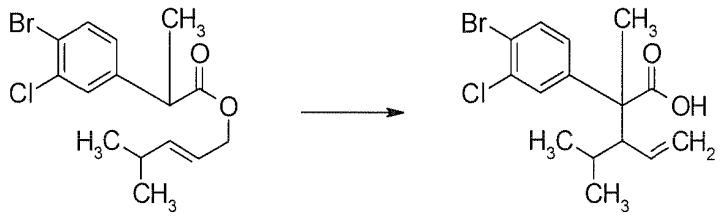
[0637] 35.1 w/w% of (E)-4-methyl-pent-2-en-1-ol/dichloromethane solution (28.8 g) and 4-dimethylaminopyridine (11.4 g) were mixed in dichloromethane (200 mL). To the reaction solution was added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (17.9 g) under ice cooling, and the reaction solution was stirred for 30 minutes. To the reaction solution was added a mixed solution of 2-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-propionic acid (22.0 g) in dichloromethane (100 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution was added water (200 mL), which was then extracted with chloroform. The organic layer was washed sequentially with 1M aqueous hydrochloric acid solution, 5 w/v% aqueous sodium hydrogen carbonate solution, water, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel chromatography (toluene:hexane=1:2) to give the titled compound (20.8 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J=6.47Hz, 6H), 1.48 (d, J=7.17Hz, 3H), 2.28 (td, J=13.35, 6.70Hz, 1H), 3.66 (q, J=7.24Hz, 1H), 4.51 (dd, J=6.59, 3.35Hz, 2H), 5.44 (dtd, J=15.45, 6.36, 1.35Hz, 1H), 5.66 (ddt, J=15.49, 6.47, 1.18Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.32, 2.08Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.09Hz, 1H)

Step 7

2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-3-isopropyl-2-methyl-pent-4-enoic acid

[0638]

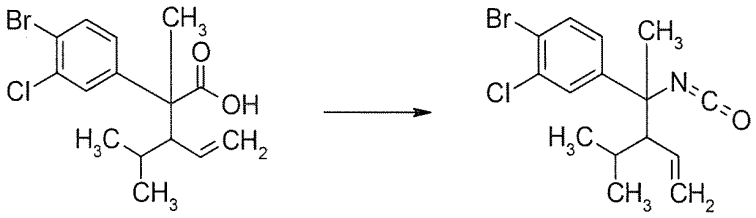


[0639] 2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-propionic acid (E)-4-methyl-pent-2-enyl ester (17.5 g) was mixed in tetrahydrofuran (200 mL). To the reaction solution was added dropwise 1.17M lithium hexamethyldisilazane/tetrahydrofuran solution (45.3 mL) at -41°C, and the reaction solution was stirred at -41°C for 1 hour. To the reaction solution was added dropwise chlorotrimethylsilane (12.8 mL), and then the reaction solution was stirred at -41°C for 30 minutes and then stirred at room temperature overnight. To the reaction solution was added 1M aqueous hydrochloric acid solution, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (18.0 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.70Hz, 2.01H), 0.76 (d, J=6.70Hz, 2.01H), 0.86 (d, J=6.70Hz, 0.99H), 0.96 (d, J=6.70Hz, 0.99H), 1.57 (ddd, J=13.47, 6.65, 3.99Hz, 0.67H), 1.60 (s, 2.01H), 1.61 (s, 0.99H), 1.78 (ddd, J=13.47, 6.65, 3.99Hz, 0.33H), 2.78 (dd, J=9.13, 2.89Hz, 0.33H), 2.81 (dd, J=10.06, 2.66Hz, 0.67H), 4.71 (dd, J=16.88, 1.62Hz, 0.33H), 4.87 (dd, J=10.17, 2.08Hz, 0.33H), 5.15 (dd, J=13.87, 2.31Hz, 0.67H), 5.18 (dd, J=7.28, 2.20Hz, 0.67H), 5.31 (dt, J=19.42, 8.50Hz, 0.33H), 5.70 (dt, J=19.19, 8.38Hz, 0.67H), 7.17 (dd, J=8.32, 2.31Hz, 0.33H), 7.28 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 0.67H), 7.48 (d, J=2.31Hz, 0.33H), 7.50 (d, J=8.55Hz, 0.33H), 7.57 (d, J=8.55Hz, 0.67H), 7.59 (d, J=2.31Hz, 0.67H), 10.3 (s, 1H)

Step 8

1-Bromo-2-chloro-4-(1-isocyanato-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl)-benzene

[0640]

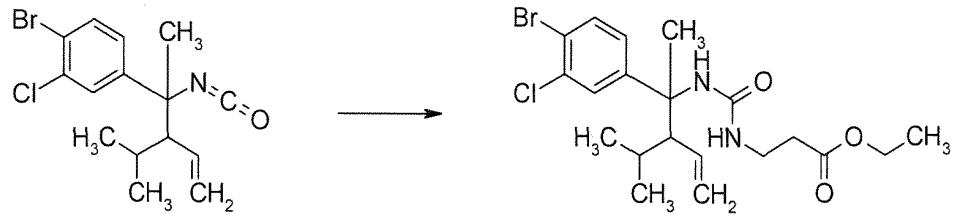


[0641] 2-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-3-isopropyl-2-methyl-pent-4-enoic acid (18.0 g) and triethylamine (10.6 mL) were mixed in toluene (300 mL). To the reaction solution was added diphenyl phosphoryl azide (16.3 mL), and the reaction solution was stirred at 70°C for 2 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel chromatography (chloroform:hexane=1:4) to give the titled compound (15.5 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.47Hz, 1.05H), 0.70 (d, J=6.94Hz, 1.95H), 0.83 (d, J=6.94Hz, 1.05H), 0.86 (d, J=6.94Hz, 1.95H), 1.40 - 1.48 (m, 0.35H), 1.63 (s, 1.05H), 1.76 (s, 1.95H), 1.99 - 2.06 (m, 0.65H), 2.16 (dd, J=10.17, 2.31Hz, 0.65H), 2.20 (dd, J=9.94, 2.54Hz, 0.35H), 4.88 (dd, J=16.99, 1.97Hz, 0.65H), 5.13 (dd, J=10.29, 1.97Hz, 0.65H), 5.18 (dd, J=16.88, 2.08Hz, 0.35H), 5.38 (dd, J=10.29, 1.97Hz, 0.35H), 5.60 (dt, J=19.27, 8.50Hz, 0.65H), 5.84 (dt, J=19.03, 8.44Hz, 0.35H), 7.10 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 0.65H), 7.14 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 0.35H), 7.45 (d, J=2.31Hz, 0.65H), 7.51 (d, J=2.31Hz, 0.35H), 7.55 (d, J=8.32Hz, 0.65H), 7.59 (d, J=8.32Hz, 0.35H)

Step 9

3-{3-[1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester

[0642]

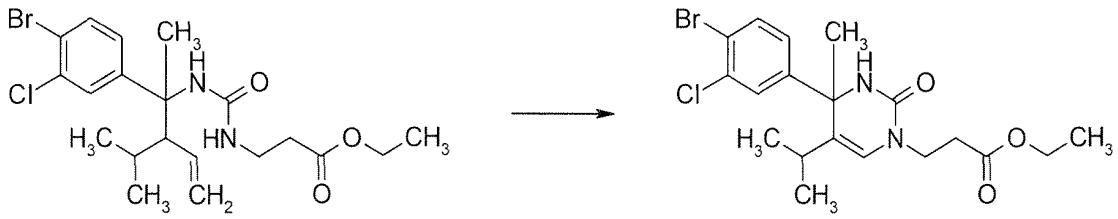


[0643] 1-Bromo-2-chloro-4-(1-isocyanato-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl)-benzene (13.76 g) and triethylamine (11.2 mL) were mixed in tetrahydrofuran (100 mL). To the reaction solution was added 3-amino-propionic acid ethyl ester hydrochloride (7.4 g) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution was added 1M aqueous hydrochloric acid solution (100 mL), which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with 1M hydrochloric acid, 5 w/v% aqueous sodium hydrogen carbonate solution, water, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (18.5 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.32 (d, J=6.70Hz, 1.02H), 0.59 (d, J=6.70Hz, 1.98H), 0.76 (d, J=6.70Hz, 1.98H), 0.84 (d, J=6.94Hz, 1.02H), 1.25 (t, J=7.05Hz, 1.98H), 1.25 (t, J=7.17Hz, 1.02H), 1.45 - 1.53 (m, 1H), 1.71 (s, 1.98H), 1.83 (s, 1.02H), 1.98 (dd, J=10.52, 1.97Hz, 0.66H), 1.99 (dd, J=10.52, 1.50Hz, 0.34H), 2.38 (td, J=5.84, 1.77Hz, 1.32H), 2.42 (t, J=5.90Hz, 0.68H), 3.25 - 3.41 (m, 2H), 4.11 (q, J=7.17Hz, 1.32H), 4.11 (q, J=7.17Hz, 0.68H), 4.57 (t, J=6.01Hz, 0.66H), 4.66 (t, J=6.13Hz, 0.34H), 4.93 (s, 1H), 5.07 (dd, J=16.88, 1.85Hz, 0.34H), 5.22 (dd, J=17.34, 2.54Hz, 0.66H), 5.26 (dd, J=10.87, 2.31Hz, 0.34H), 5.37 (dd, J=10.06, 1.97Hz, 0.66H), 5.59 (dt, J=19.50, 8.44Hz, 0.34H), 5.79 (dt, J=19.42, 8.50Hz, 0.66H), 7.09 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 0.34H), 7.20 (dd, J=8.32, 2.31Hz, 0.66H), 7.41 (d, J=2.31Hz, 0.34H), 7.51 (d, J=2.31Hz, 0.66H), 7.53 (d, J=8.32Hz, 0.34H), 7.56 (d, J=8.32Hz, 0.66H)

Step 10

3-[4-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester

[0644]

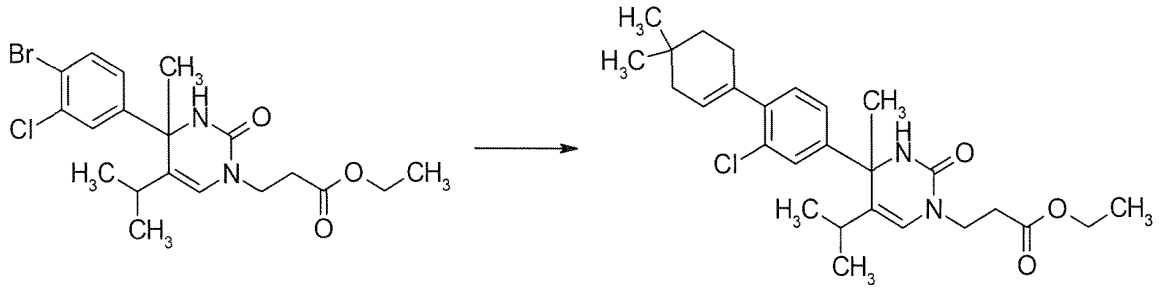


[0645] 3-{3-[1-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-2-isopropyl-1-methyl-but-3-enyl]-ureido}-propionic acid ethyl ester (18.5 g) was mixed in methanol (100 mL) and dichloromethane (50 mL). The reaction solution was stirred at -78°C for 3 hours under ozone slow. The reaction solution was then stirred at -78°C for 30 minutes under nitrogen flow. To the reaction solution was added methylsulfide (15 mL) at -78°C, and the reaction solution was warmed to room temperature. To the reaction solution was added ethanol (50 mL), and the mixed solution was concentrated under reduced pressure. To the resulted residue was added 2M hydrogen chloride/ethanol solution (50 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:chloroform=1:4) and then recrystallized from a mixed solution of hexane-diisopropylether (1:1) to give the titled compound (6.19 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 4.82 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H)

Step 11

3-{4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester

[0646]

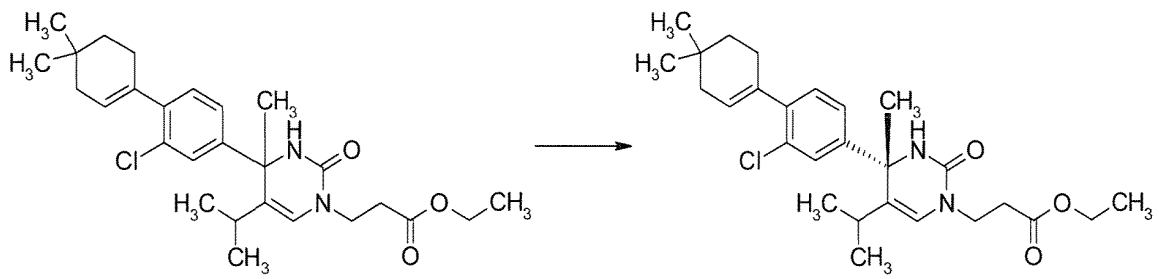


[0647] 3-[4-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester (200 mg), 2-(4,4-dimethyl-1-cyclohexenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (160 mg) and tripotassium phosphate (287 mg) were mixed in 1,2-dimethoxyethane (4 mL) and water (1 mL) under argon gas. To the reaction solution was added bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride (16 mg), and the reaction solution was stirred at 100°C overnight. To the reaction solution was added ethyl acetate at room temperature, and then an insoluble was removed on a filter. The filtrate was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and then dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3), followed by thin layer silica gel chromatography (methanol:chloroform=1: 30) to give the titled compound (180 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.73 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.00 (s, 6H), 1.05 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.00Hz, 2H), 1.50 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 2H), 2.28 - 2.32 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.64Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.64Hz, 2H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.58 - 5.61 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.93Hz, 1H)

Step 12

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester

[0648]



[0649] 3-{4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester (racemate/190 mg) was purified with recycling preparative chromatograph to give 71 mg as a fraction compound eluted later (analytical column DAICEL CHIRALPAK IA-3, retention time 6.4 minutes) and 75 mg as a fraction compound eluted earlier (analytical column DAICEL CHIRALPAK IA-3, retention time 4.1 minutes).
[0650] The separation condition in the recycling preparative chromatograph is shown as follows.

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.
Column; DAICEL CHIRALPAK IA 2.0 cmφ × 25 cm

Mobile phase; hexane:2-propanol=90:10
Flow rate; 10.0 mL/min
Detection; UV (254 nm)

[0651] The analytical condition in a chiral column is shown as follows.

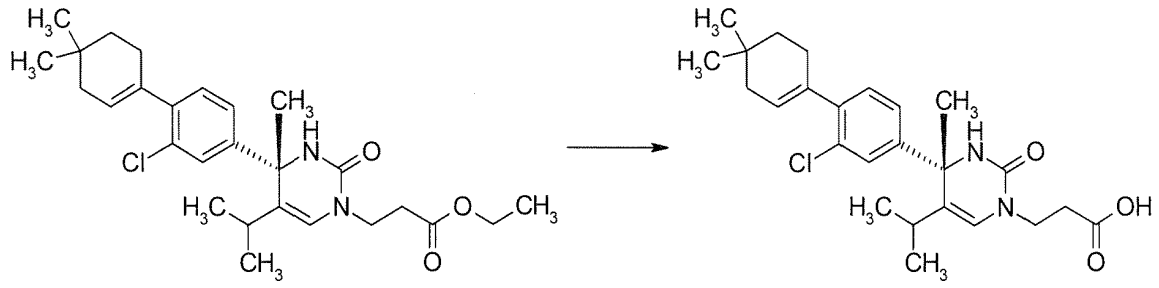
Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; hexane:2-propanol=90:10
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (254 nm)

[0652] The retention time of the compound obtained in the next step by hydrolysis of the compound as a fraction eluted later in a chiral column coincided with that in the chiral column of the compound obtained by the method using the optically active sulfinamide in Example 116 Step 8. The compound obtained as a fraction eluted later was thus estimated as an S-enantiomer.

Step 13

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

[0653]



[0654] 3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester (25 mg) was mixed in tetrahydrofuran (0.5 mL) and methanol (1 mL), and thereto was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (0.16 mL) at room temperature. The reaction solution was stirred at 50°C for 8 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then thereto was added water. To the mixed solution was added 1M hydrochloric acid (0.2 mL) under ice cooling, and then the mixed solution was stirred at room temperature. The precipitated solid was filtered to give the titled compound (19 mg). The resulted compound was analyzed by a chiral column, and the retention time of the resulted titled compound (S-enantiomer) was 9.2 minutes, the optical purity of which was > 99%ee.

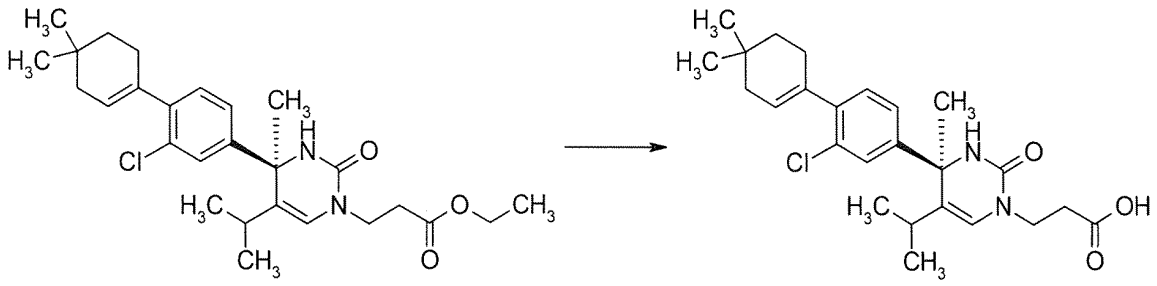
[0655] The analytical condition in the chiral column is shown as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Example 115 (The enantiomer of Example 116)

3-{(R)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

[0656]



[0657] 3-{(R)-4-[3-Chloro-4-(4,4-dimethyl-1-cyclohex-1-enyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid ethyl ester obtained by Example 116 Step 12 was treated according to Example 116 Step 13 to give the titled compound (25 mg). The retention time of the resulted enantiomer (R-enantiomer) was 6.0 minutes.

[0658] The analytical condition in the chiral column is shown as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

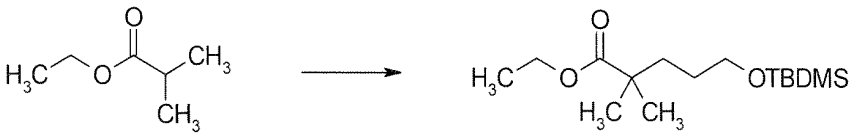
Example 130

Preparation of 4-{4-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl}-4-methyl-pentanoic acid (an optically active compound)

Step 1

5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentanoic acid ethyl ester

[0659]



[0660] Diisopropylamine (14.3 mL) and tetrahydrofuran (70 mL) were mixed under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1.55M n-butyllithium/hexane solution (65.8 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred for 10 minutes under ice cooling. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of isobutanoic acid ethyl ester (13.6 mL) in tetrahydrofuran (70 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 1.5 hours. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of 3-bromopropoxy-tert-butyldimethylsilane (23.9 mL) in tetrahydrofuran (30 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 5.5 hours and then stirred at room temperature for 3 days. To the reaction solution was added aqueous saturated ammonium chloride solution, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20) to give the titled compound (26.4 g).

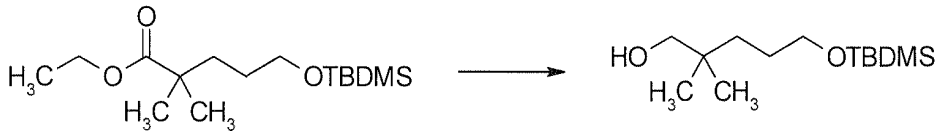
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.17 (s, 6H), 1.24 (t, J=7.25Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.56-1.51

(m, 2H), 3.58 (t, J=6.45Hz, 2H), 4.11 (q, J=6.85Hz, 2H)

Step 2

5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-1-ol

[0661]



[0662] 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentanoic acid ethyl ester (26.5 g) was mixed in tetrahydrofuran (200 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1 M diisobutylaluminum hydride/toluene solution (210 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 40 minutes. To the reaction solution were added ethyl acetate and 1M aqueous Rochelle salt solution (500 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with 0.5M hydrochloric acid (2×200 mL), water (2×200 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated to give the titled compound (24.3 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 6H). 0.90 (s, 9H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.60 (t, J=6.45Hz, 2H)

Step 3

5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentanal

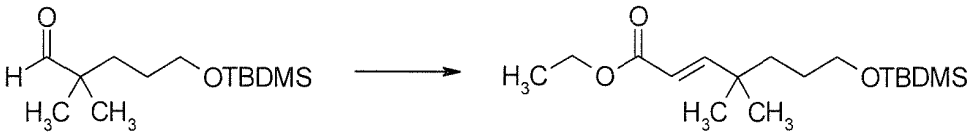
[0663]

[0664] 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-1-ol (24.3 g) and triethylamine (38.2 mL) were mixed in dichloromethane (100 mL). To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of sulfur trioxide pyridine complex (20.1 g) in DMSO (130 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. To the reaction solution was added saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 mL), which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with 0.5M hydrochloric acid (3×200 mL), water (150 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 mL), and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated to give the titled compound (25.2 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.05 (s, 6H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.45Hz, 2H), 9.45 (s, 1H)

Step 4

(E)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-hept-2-enoic acid ethyl ester

[0665]



[0666] Sodium hydride (60 w/w%) (4.40 g) was mixed in tetrahydrofuran (100 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise ethyl diethylphosphonoacetate (21.8 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 40 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of 5-(tert-butyldimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-pentanal (21.9 g) in tetrahydrofuran (50 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 75 minutes. To the reaction solution was added aqueous saturated ammonium chloride solution (150 mL) under ice cooling, which was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water (150 mL) and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20) to give the titled compound (27.1 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.05 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.36-1.47 (m, 4H), 3.56 (t, J=6.04Hz, 2H), 4.19 (q, J=7.25Hz. 2H), 5.72 (d, J=16.12Hz. 1H), 6.90 (d, J=16.12Hz, 1H)

Step 5

(E)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-hept-2-en-1-ol

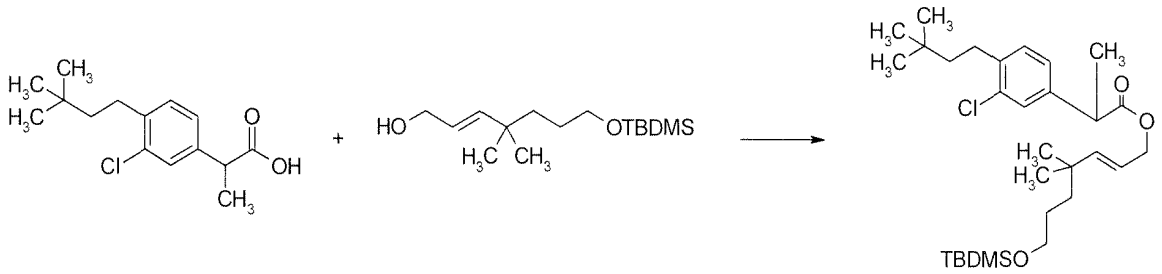
[0667]

[0668] (E)-7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-hept-2-enoic acid ethyl ester (27.1 g) was mixed in tetrahydrofuran (200 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1M diisobutylaluminum hydride/toluene solution (190 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 1.5 hours. To the reaction solution was added 0.5M hydrochloric acid (200 mL), which was then extracted with ethyl acetate (500 mL). The organic layer was washed sequentially with 0.5M hydrochloric acid (2×150 mL), water (150 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 mL), and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated to give the titled compound (23.6 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.99 (s, 6H), 1.22 (brs, 1H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 3.56 (t, J=6.85Hz, 2H), 4.11 (d, J=5.24Hz, 2H), 5.53 (dt, J=15.72, 5.64Hz, 1H), 5.63 (dt, J=15.72, 0.81Hz, 1H)

Step 6

2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid (E)-7-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-4,4-dimethyl-hept-2-enyl ester

[0669]



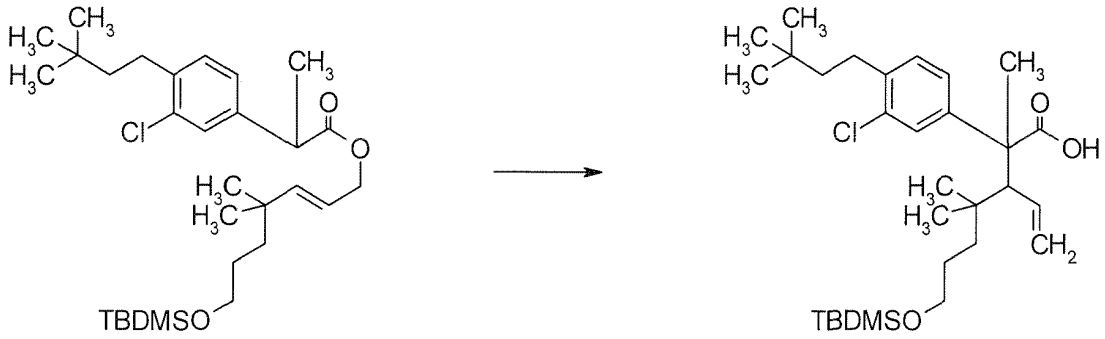
[0670] 2-[3-Chloro-4-(3,3-dimethylbutyl)phenyl]propionic acid (21.3 g), 7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,4-dimethyl-2-

heptenol (21.6 g), and 4-dimethylaminopyridine (11.6 g) were mixed in dichloromethane (250 mL). To the reaction solution was added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (18.2 g) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and to the residue was added water (150 mL), which was then extracted with ethyl acetate (500 mL). The organic layer was washed sequentially with water (150 mL) and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20) to give the titled compound (40.1 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.95 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 4H), 1.47 (d, J=7.25Hz, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.45Hz, 2H), 3.66 (q, J=7.12Hz, 1H), 4.52 (dt, J=6.45, 1.21Hz, 2H), 5.38 (dt, J=15.72, 6.45Hz, 1H), 5.59 (dt, J=15.72, 1.21Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.66, 1.61Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.61Hz, 1H)

Step 7

7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2,4,4-trimethyl-3-vinyl-heptanoic acid

[0671]

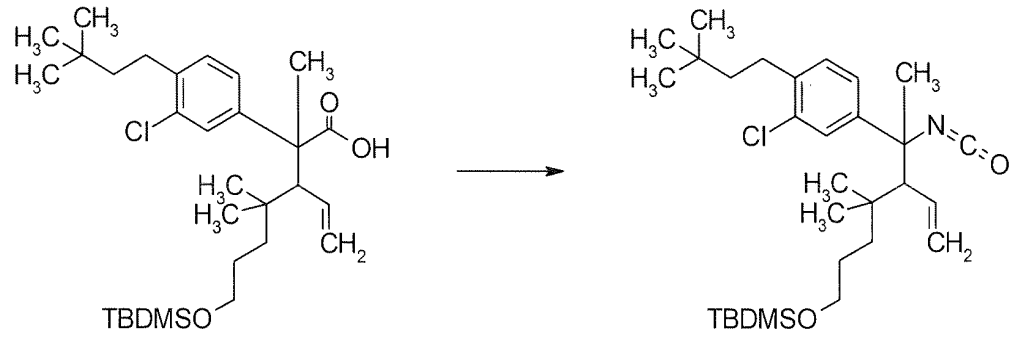


[0672] Diisopropylamine (22.7 mL) was mixed in tetrahydrofuran (200 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1.55M n-butyllithium/hexane solution (100 mL) at -78°C. and the reaction solution was stirred under ice cooling for 20 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of 2-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-propionic acid (E)-7-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-hept-2-enyl ester (40.1 g) in tetrahydrofuran (250 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 1 hour. To the reaction solution was added chlorotrimethylsilane (20.8 mL) at - 78°C, and the reaction solution was stirred at -78°C for 1.5 hours and then stirred at room temperature for 19.5 hours. To the reaction solution was added 1 M hydrochloric acid (312 mL) under ice cooling, which was then extracted with ethyl acetate (500 mL). The organic layer was washed sequentially with 18 w/v% aqueous sodium chloride solution (300 mL) and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give the titled compound (14.5 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.03 (s, 3.0H), 0.05 (s, 3.0H), 0.51 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.89 (s, 4.5H), 0.90 (s, 4.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.95 (s, 4.5H), 0.97 (s, 4.5H), 1.02 (s, 1.5H), 1.20-1.60 (m, 6.0H), 1.71 (s, 1.5H), 1.72 (s, 1.5H), 2.59-2.67 (m, 2.0H), 3.07-3.11 (m, 1.0H), 3.45 (t, J=6.85Hz, 1.0H), 3.57 (t, J=7.25Hz, 1.0H), 4.56 (dd, J=16.92, 2.01Hz, 0.5H), 4.74 (dd, J=10.28, 2.22Hz, 0.5H), 5.13-5.17 (m, 1.0H), 5.24-5.34 (m, 0.5H), 5.84-5.93 (m, 0.5H), 7.07 (d, J=8.06Hz, 0.5H), 7.13 (d, J=8.46Hz, 0.5H), 7.28-7.24 (m, 0.5H), 7.39 (d, J=2.01Hz, 0.5H), 7.46 (dd, J=8.46, 2.01Hz, 0.5H), 7.58 (d, J=2.01Hz, 0.5H)

Step 8

tert-Butyl-(5-{1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1-isocyanatoethyl}-4,4-dimethyl-hept-6-enyloxy)-dimethyl-silane

[0673]

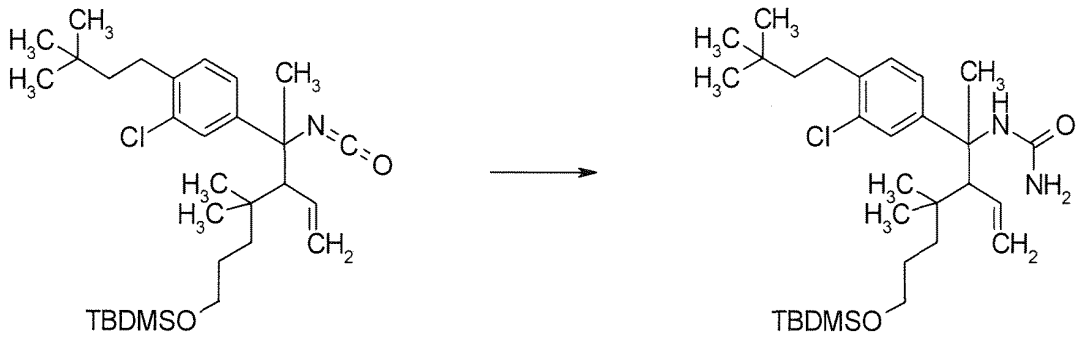


[0674] 7-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2,4,4-trimethyl-3-vinyl-heptanoic acid (7.17 g) and triethylamine (2.86 mL) were mixed in toluene (100 mL). To the reaction solution was added diphenyl phosphoryl azide (4.42 mL), and the reaction solution was stirred at 110°C for 3 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:60) to give the titled compound (5.12 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.02 (s, 3.0H), 0.04 (s, 3.0H), 0.53 (s, 1.5H), 0.75 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.88 (s, 4.5H), 0.89 (s, 4.5H), 0.91 (s, 1.5H), 0.98 (s, 4.5H), 0.98 (s, 4.5H), 1.12-1.48 (m, 6.0H), 1.60 (s, 1.5H), 1.81 (s, 1.5H), 2.34-2.42 (m, 1.0H), 2.64-2.69 (m, 2.0H), 3.36-3.41 (m, 1.0H), 3.49 (t, J=6.45Hz, 1.0H), 4.77 (dd, J=17.13, 1.81Hz, 0.5H), 5.06-5.12 (m, 1.0H), 5.29 (dd, J=10.07, 2.01Hz, 0.5H), 5.74-5.83 (m, 0.5H), 5.88-5.98 (m, 0.5H), 7.28-7.13 (m, 2.0H), 7.33 (d, J=2.01Hz, 0.5H), 7.37 (d, J=2.01Hz, 0.5H)

Step 9

{6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-3-vinyl-hexyl}-urea

[0675]

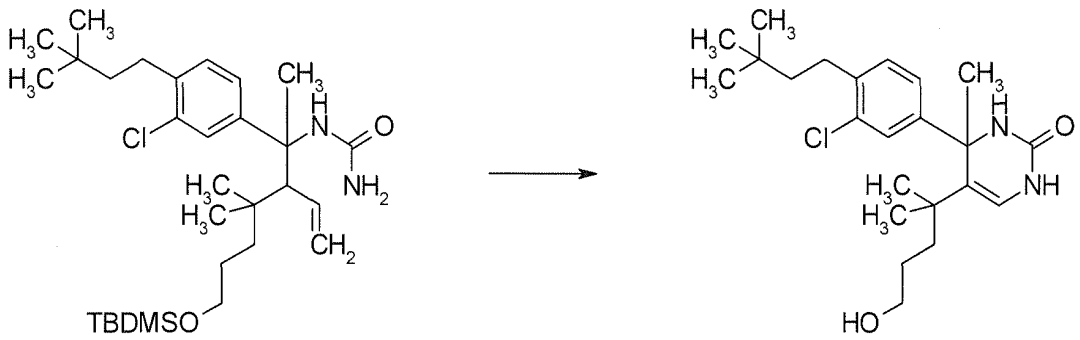


[0676] tert-Butyl-(5-{1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1-isocyanatoethyl}-4,4-dimethyl-hept-6-enyloxy)-dimethyl-silane (552 mg) was mixed in tetrahydrofuran (10 mL). To the reaction solution was added 2M ammonia/methanol solution (3.18 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 18.5 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) to give the titled compound (574 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.02 (s, 3.0H), 0.03 (s, 3.0H), 0.51 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H), 0.76 (s, 1.5H), 0.84 (s, 1.5H), 0.88 (s, 4.5H), 0.88 (s, 4.5H), 0.97 (s, 4.5H), 0.98 (s, 4.5H), 1.13-1.48 (m, 6.0H), 1.84 (s, 1.5H), 1.88 (s, 1.5H), 2.22 (d, J=10.48Hz, 0.5H), 2.34 (d, J=10.88Hz, 0.5H), 2.63-2.69 (m, 2.0H), 3.35-3.41 (m, 1.0H), 3.46 (t, J=5.91Hz, 1.0H), 3.95 (s, 1.0H), 4.15 (s, 1.0H), 4.85 (dd, J=17.13, 1.81Hz, 0.5H), 5.09 (dd, J=10.07, 2.01Hz, 0.5H), 5.23-5.31 (m, 1.0H), 5.39-5.43 (m, 1.0H), 5.70-5.80 (m, 0.5H), 5.94-6.04 (m, 0.5H), 7.13-7.20 (m, 1.5H), 7.36-7.32 (m, 1.0H), 7.49 (d, J=1.61Hz, 0.5H)

Step 10

4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-(4-hydroxy-1,1-dimethyl-butyl)-4-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one (optically active compound)

[0677]



[0678] {6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1,3,3-trimethyl-3-vinyl-hexyl}-urea (574 mg) was mixed in methanol (10 mL). The reaction solution was stirred at -78°C for 1 hour under ozone flow. To the reaction solution were added dimethylsulfide (0.785 mL) at -78°C and then 2M hydrochloric acid/methanol solution (1.06 mL) under ice cooling. The reaction solution was stirred overnight, which was then concentrated. To the resulted residue was added saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (methanol:chloroform=1:10) to give a racemate of the titled compound (257 mg).

[0679] The racemate was separated and purified by a recycling preparative chromatograph.

[0680] The titled compound (103 mg) was obtained as a comound in a fraction eluted later in a recycling preparative chromatograph (separation condition A2).

[0681] The compound was analyzed in the analytical condition B2, and the retention time was 5.6 minutes and the optical purity was > 99%ee.

[0682] The enantiomer of the titled compound was obtained as a compound in a fraction eluted earlier in a recycling preparative chromatograph (separation condition A2).

[0683] The compound was analyzed in the analytical condition B2, and the retention time was 3.8 minutes.

[0684] The separation condition is shown as follows.

(Separation condition A2)

[0685]

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.
Column; DAICEL CHIRALPAK IA 2.0 cmφ × 25 cm
Mobile phase; hexane:2-propanol=80:20
Flow rate; 10.0 mL/min
Detection; UV (254 nm)

[0686] The analytical condition in the chiral column is shown as follows.

(Analytical condition B2)

[0687]

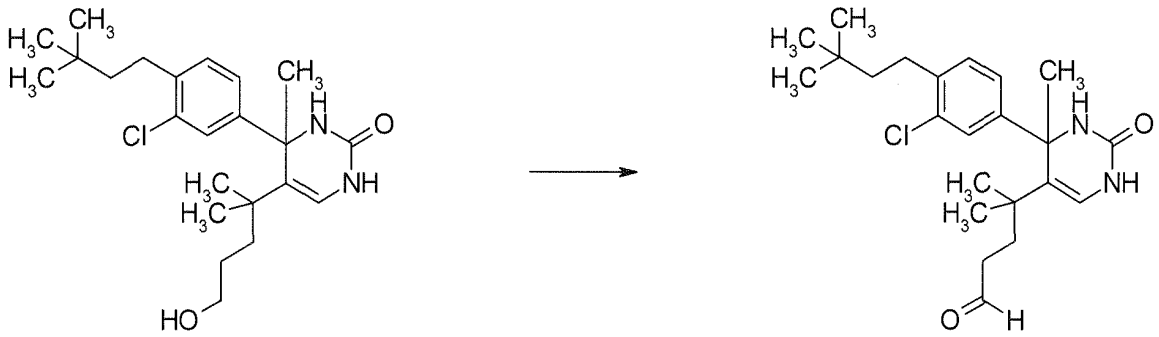
Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; hexane:2-propanol=80:20
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (254 nm)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.84 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.24 - 1.48 (m, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.07 (d, J=5.24Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.01Hz, 1H)

Step 11

4-{4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl}-4-methyl-pentanal (optically active compound)

[0688]

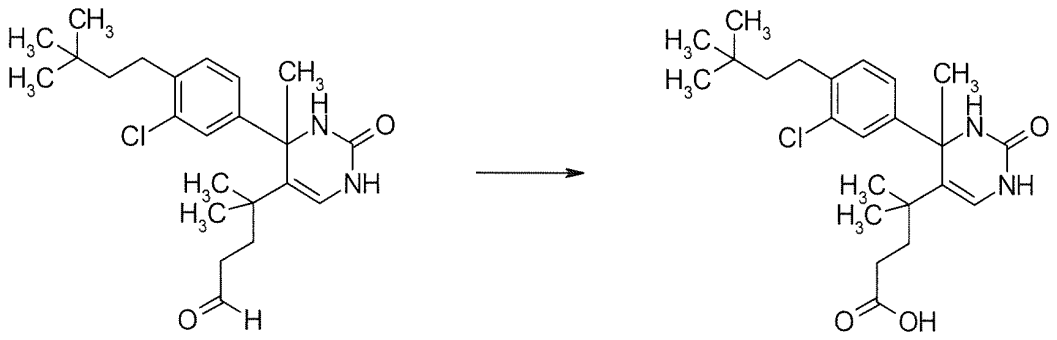


[0689] 4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-(4-hydroxy-1,1-dimethyl-butyl)-4-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one (22.6 mg) obtained in the previous step was mixed in chloroform (2.0 mL). To the reaction solution was added Dess-Martin Periodinane (67.7 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 1 hour. To the reaction solution were added 10 w/v% aqueous sodium sulfite solution and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated to give the titled compound (25.1 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.86 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.27-1.19 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.07 (d, J=5.24Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.01Hz, 1H), 9.66 (t, J=1.21Hz, 1H)

Step 12

4-{4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl}-4-methyl-pentanoic acid (optically active compound)

[0690]



[0691] 4-{4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl}-4-methyl-pentanal (25.1 mg) obtained in the previous step, 2-methyl-2-butene (0.0588 mL), and 1M aqueous sodium dihydrogenphosphate solution (0.555 mL) were mixed in tert-butanol (1.5 mL) and acetonitrile (3.0 mL). To the reaction solution was added 0.166M aqueous sodium chlorite solution (0.500 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 2.5 hours. To the reaction solution were added 10 w/v% aqueous sodium sulfite solution and 1M hydrochloric acid, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated. The resulted residue was purified through thin layer silica gel chromatography (methanol: chloroform=1:9) to give the titled compound (13.4 mg).

Example 154

Preparation of 3-{(S)-4-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl}-cyclobutanecarboxylic acid

Step 1

4-Benzyloxy-butylaldehyde

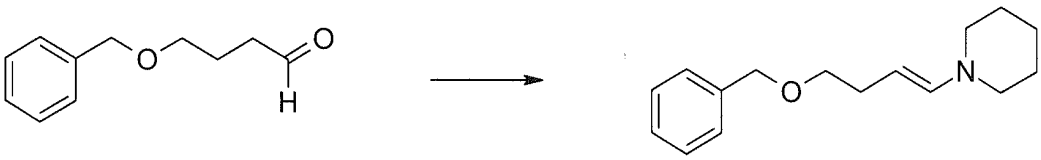
[0692]

[0693] 4-Benzyloxy-butan-1-ol (5.0 g), potassium bromide (0.66 g), and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical (43.1 mg) were mixed in toluene (15 mL), ethyl acetate (15 mL), and water (3 mL). To the reaction solution were added dropwise a mixed solution of potassium hydrogen carbonate (5.55 g) in water (15 mL) and then 15 w/w% aqueous sodium hypochlorite solution (16.5 mL) under ice cooling. The reaction solution was stirred under ice cooling for 1.5 hours. To the reaction solution was added 15 w/w% aqueous sodium hypochlorite solution (4 mL), and the reaction solution was stirred for additional 2 hours. The reaction solution was extracted with toluene. The organic layer was washed sequentially with water, a mixed solution of potassium iodide (73 mg) in 1M hydrochloric acid (5 mL), a mixed solution of sodium thiosulfate (2.3 g) and potassium carbonate (4.02 g) in water (8.3 mL), and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (4.08 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.91 - 1.99 (m, 2H), 2.55 (td, J=7.05, 1.62Hz, 2H), 3.51 (t, J=6.13Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.15 - 7.37 (m, 5H), 9.79 (t, J=1.62Hz, 1H)

Step 2

1-((E)-4-Benzyloxy-but-1-enyl)-piperidine

[0694]

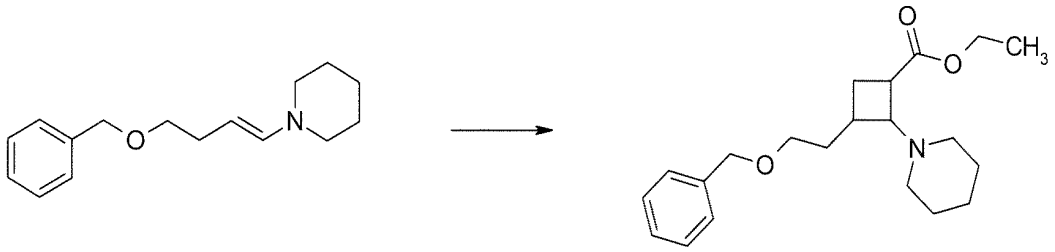


[0695] 4-Benzyloxy-butylaldehyde (4.08 g) and Molecular Sieves 4A (15.8 g) were mixed in toluene (55 mL). To the reaction solution was added a mixed solution of piperidine (1.36 mL) in toluene (15 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. After removing an insoluble on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (5.24 g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) 1.38 - 1.65 (m, 6H), 2.13 - 2.20 (m, 2H), 2.69 (t, J=5.09Hz. 4H), 3.35 (t, J=7.05Hz, 2H), 4.17 - 4.25 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.86 (d, J=13.87Hz, 1H), 7.14 - 7.36 (m, 5H)

Step 3

3-(2-Benzyloxy-ethyl)-2-piperidin-1-yl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0696]

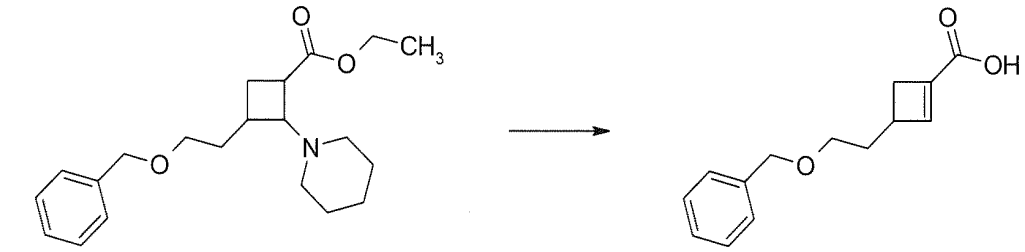


[0697] 1-((E)-4-Benzyloxy-but-1-enyl)-piperidine (5.24 g) and hydroquinone (13.2 mg) were mixed in acetonitrile (3.45 mL). To the reaction solution was added ethyl acrylate (1.89 mL), and the reaction solution was stirred at 85°C overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (6.45g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) 1.15 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.30 - 2.35 (m, 16H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 3.36 - 3.45 (m, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.16 - 7.36 (m, 5H)

Step 4

3-(2-Benzyloxy-ethyl)-cyclobut-1-enecarboxylic acid

[0698]

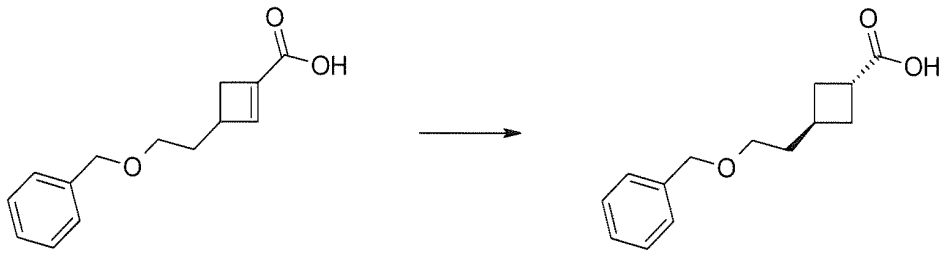


[0699] 3-(2-Benzyloxy-ethyl)-2-piperidin-1-yl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (6.45 g) was mixed in methyl p-toluenesulfonate (1.92 mL). The reaction solution was stirred at 105°C for 1 hour. The reaction solution was cooled to 50°C, and water (13.5 mL) was added thereto. To the reaction solution was added potassium hydroxide (3.04 g, 85%) under ice cooling, and then the reaction solution was stirred at 45°C overnight. The reaction solution was washed sequentially with diethylether and a mixed solution of diethylether-hexane solution (1:1). Concentrated hydrochloric acid was added to the aqueous layer under ice cooling so that the aqueous layer was adjusted to pH 1, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (4.57g) as a crude product.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.82 - 1.88 (m, 8H), 2.50 (t, J=7.17Hz, 1H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 2H), 4.51 (s, 3H), 6.98 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H)

Step 5

trans-3-(2-Benzyloxy-ethyl)-cyclobutanecarboxylic acid

[0700]

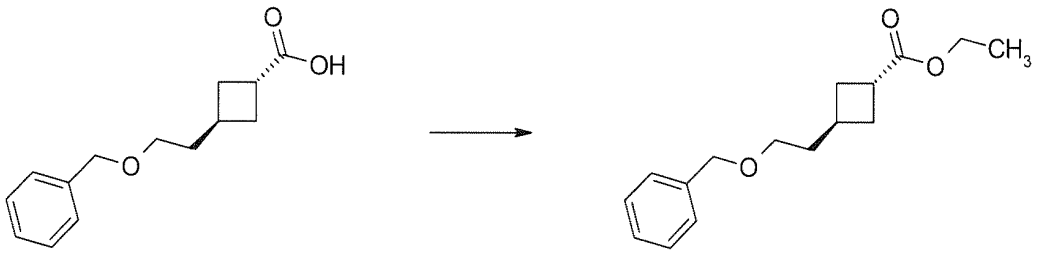


[0701] 3-(2-Benzyloxy-ethyl)-cyclobut-1-enecarboxylic acid (4.57 g) and zinc (4.17 g) were mixed in tetrahydrofuran (53 mL) and water (21.2 mL). To the reaction solution was added dropwise concentrated hydrochloric acid (31.8 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 2.5 hours. Tetrahydrofuran was distilled away under reduced pressure, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (acetone:hexane=1:9 -> 1:6) to give the titled compound (2.93 g).
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.78 (q, J=6.73Hz, 2H), 1.92 - 2.01 (m, 3H), 2.38 - 2.59 (m, 5H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.43 (t, J=6.73Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 5H)

Step 6

trans-3-(2-Benzyloxy-ethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0702]

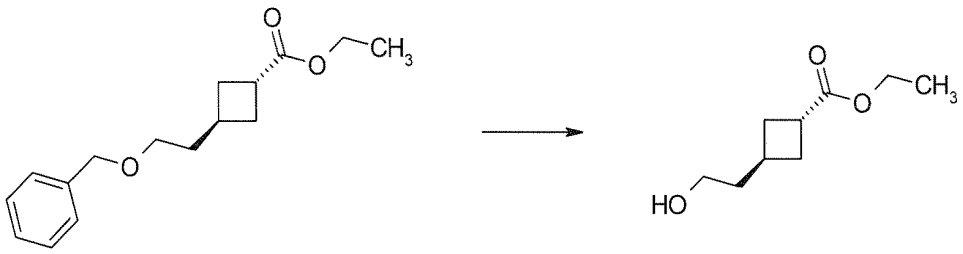


[0703] trans-3-(2-Benzyloxy-ethyl)-cyclobutanecarboxylic acid (2.93 g), 4-dimethylaminopyridine (0.15 g), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate, and ethanol (0.86 mL) were mixed in chloroform. To the reaction solution was added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.84 g) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and water was added to the resulted residue, which was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:16) to give the titled compound (2.37 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (t, J=7.13Hz, 4H), 1.78 (q, J=6.82Hz, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 3.42 (t, J=6.82Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.13Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 11H)

Step 7

trans-3-(2-Hydroxy-ethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0704]



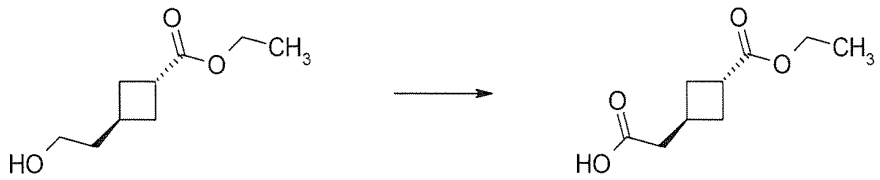
[0705] trans-3-(2-Benzyloxy-ethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (2.37 g) was mixed in tetrahydrofuran (24 mL). To the reaction solution was added 10 w/w% palladium hydroxide/activated carbon (0.24 g), and the reaction solution was stirred at room temperature for 3.5 hours at an ordinary pressure under hydrogen gas. After removing palladium hydroxide/activated carbon on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4 -> 1:3 -> 1:1.5) to give the titled compound (1.24 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.19 (brs, 1H), 1.26 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.74 (q, J=6.94Hz, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.37 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 1H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 4.14 (q, J=7.17Hz, 3H)

Step 8

trans-3-Carboxymethyl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0706]



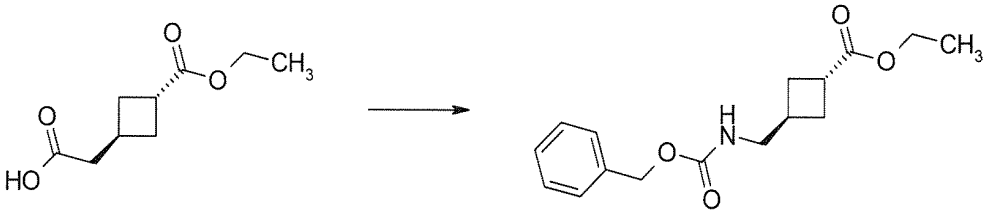
[0707] trans-3-(2-Hydroxy-ethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (1.24 g) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl free radical (39 mg) were mixed in acetonitrile (12 mL) and 1M phosphate buffer (5.5 mL). To the reaction solution were added sodium chlorite (0.91 g) and 15 w/w% aqueous sodium hypochlorite solution (74 μL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 5 minutes and then stirred at room temperature for 4 hours. To the reaction solution was added aqueous sodium sulfite solution under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 30 minutes. An aqueous potassium hydrogensulfate solution was added to the reaction solution so that the aqueous layer was adjusted to pH 2, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (methanol:chloroform=1:20) to give the titled compound (1.18 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (t, J=7.17Hz, 4H), 1.98 - 2.05 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 1H), 3.06 - 3.14 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.17Hz, 2H)

Step 9

trans-3-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0708]



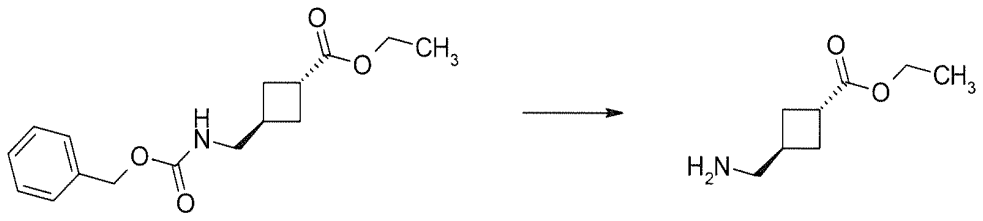
[0709] trans-3-Carboxymethyl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (1.18 g), benzylalcohol (1.05 mL), and triethylamine (3.8 mL) were mixed in toluene (12 mL). To the reaction solution was added diphenyl phosphoryl azide (1.6 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 15 minutes, then at 100°C for 1 hour, and then at 70°C for 7 hours. To the reaction solution was added water at room temperature, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water, aqueous potassium hydrogensulfate solution, aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:9 -> 1:4 -> 1:3) to give the titled compound (0.85 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.25 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 2.33 - 2.40 (m, 2H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 3.06 - 3.13 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 2H), 4.14 (q, J=7.17Hz, 3H), 4.72 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 5H)

Step 10

trans-3-Aminomethyl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0710]



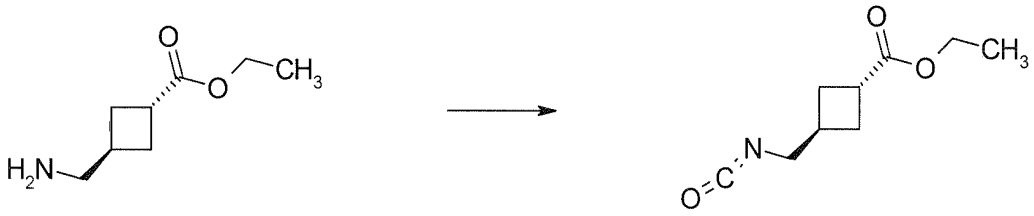
[0711] trans-3-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (400 mg) was mixed in ethanol. To the reaction solution was added 10 w/w% palladium/activated carbon (60 mg), and the reaction solution was stirred at room temperature overnight at an ordinary pressure under hydrogen gas overnight. After removing palladium/activated carbon on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (232 mg) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.92 - 1.98 (m, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 3H), 2.76 - 2.79 (m, 2H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.17Hz, 3H)

Step 11

trans-3-Isocyanatomethyl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0712]



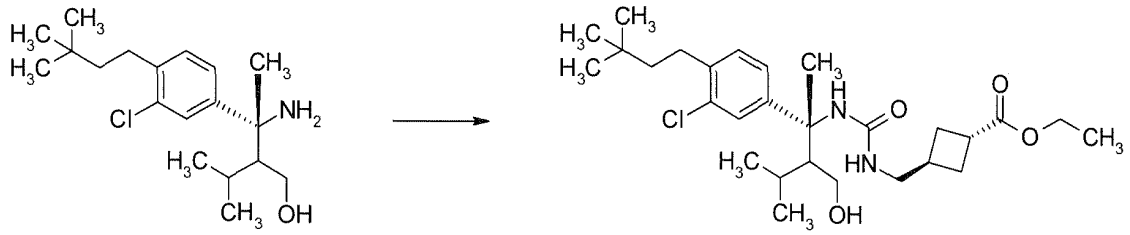
[0713] 3-Aminomethyl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (232 mg) was mixed in dichloromethane (5.5 mL) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (5.5 mL). To the reaction solution was added triphosgene (134 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 3 hours. The reaction solution was extracted with chloroform. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (236 mg) as a crude product.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (t, J=7.11Hz, 3H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.37 - 2.45 (m, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 3.36 (d, J=6.70Hz, 2H), 4.16 (q, J=7.11Hz, 2H)

Step 12

3-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureidomethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0714]

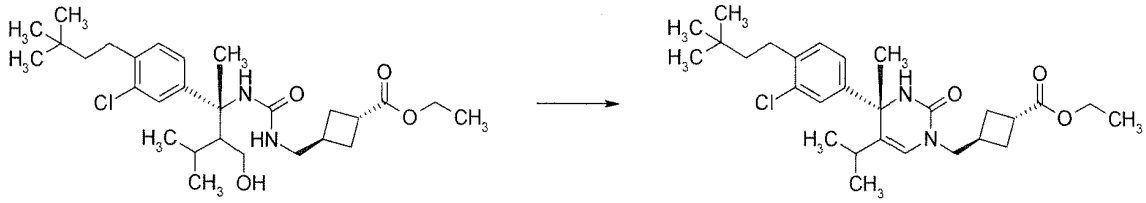


[0715] (R)-3-amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol (130 mg) obtained according to Example 87 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 8 was mixed in tetrahydrofuran (0.5 mL). To the reaction solution was added a mixed solution of trans-3-isocyanatomethyl-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (56 mg) in tetrahydrofuran (0.5 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. To the reaction solution was added N,N,N'-trimethylethylenediamine (10 μl), which was then concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (acetone:chloroform=1:6) to give the titled compound (128 mg, d.r.=79:21).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.22 (d, J=6.94Hz, 0.69H), 0.75 (d, J=6.94Hz, 2.31H), 0.80 (d, J=6.94Hz, 2.31H), 0.95 (d, J=6.94Hz, 0.69H), 0.97 (s, 2.07H), 0.98 (s, 6.93H), 1.25 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2.77H), 1.64 - 1.87 (m, 6.23H), 2.14 - 2.40 (m, 3H), 2.63 - 2.69 (m, 2H), 2.94 - 3.19 (m, 3H), 3.71 - 4.03 (m, 3H), 4.09 - 4.15 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H)

Step 13

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl}-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

[0716]



[0717] 3-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureidomethyl)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (128 mg) and iodobenzene diacetate (90 mg) were mixed in dichloromethane (1.3 mL). To the reaction solution was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl free radical (2 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 2 hours. To the reaction solution was added trifluoroacetic acid (0.74 μl), and the reaction solution was stirred for 1 hour. To the reaction solution was added dropwise aqueous sodium sulfite solution under ice cooling, and then thereto was added dropwise aqueous sodium hydrogen carbonate solution so that the aqueous layer was adjusted to pH 6. The resulted mixed solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3), followed by purification by recycling preparative chromatograph to give the titled compound (72 mg).

[0718] The separation condition is shown as follows.

Separation instrument; Recycling preparative chromatograph LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.

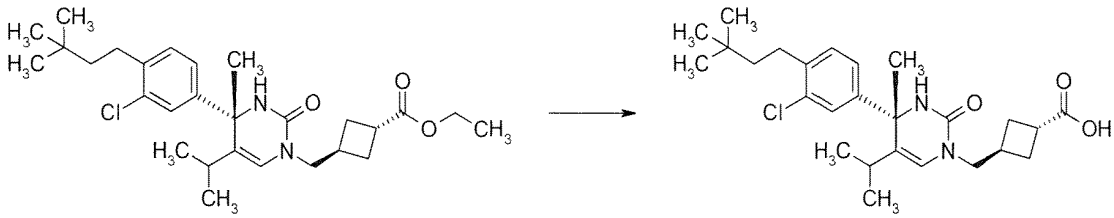
Column; DAICEL CHIRALPAK IA-3 2.0 cmφ × 25 cm
Mobile phase; hexane:2-propanol=90:10
Flow rate: 10.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.13Hz, 3H), 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 2H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.63 - 2.77 (m, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 1H), 3.58 (d, J=7.63Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.09Hz, 2H), 4.62 (brs, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.04, 1.91Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.81 Hz, 1H)

Step 14

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl}-cyclobutanecarboxylic acid

[0719]



[0720] 3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl}-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (72 mg) was mixed in tetrahydrofuran (360 μl) and methanol (360 μl). To the reaction solution was added dropwise 2M aqueous sodium hydroxide solution (296 μl) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and thereto was added water. To the mixed solution was added 1M hydrochloric acid (590 μl) under ice cooling, and then the mixed solution was stirred at room temperature. The precipitated solid was filtered to give the titled compound (59 mg).

[0721] The specific optical rotation of the resulted compound was $[\alpha]_D^{25}$= + 141.2° (c=0.05, methanol).

[0722] The resulted compound was analyzed by a chiral column, and the retention time of the resulted titled compound was 10.1 minutes.

[0723] The analytical condition in the chiral column is shown as follows.

Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ × 15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

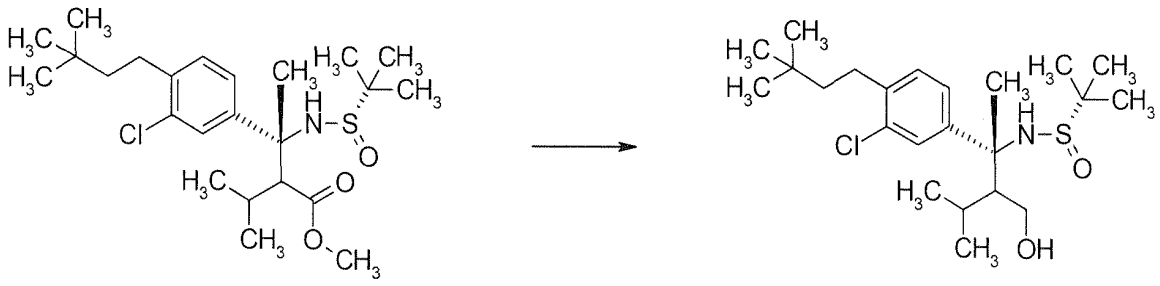
Example 159

Preparation of 4-{(S)-4-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-benzoic acid

Step 1

(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}amide

[0724]

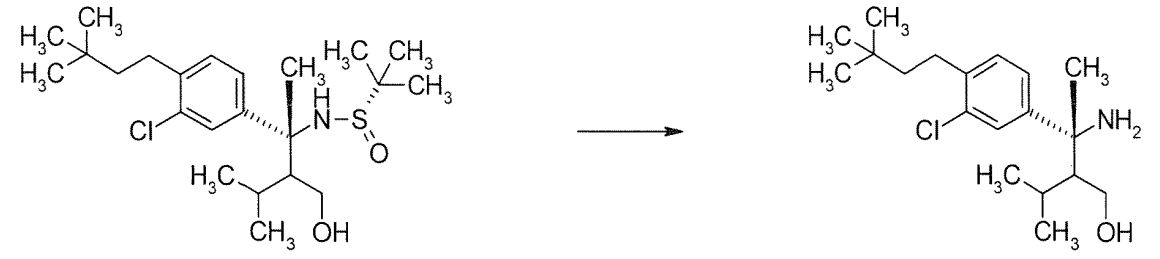


[0725] (R)-3-[3-Chloro-4-(3.3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-3-((S)-2-methyl-propane-sulfinylamino)-butyric acid methyl ester (3.39 g) prepared according to Example 87 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 6 was mixed in tetrahydrofuran (30 mL). To the reaction solution was added dropwise 1 M isobutylaluminum hydride/toluene solution (22.4 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 2.5 hours. To the reaction solution was added saturated aqueous Rochelle salt solution, wghich was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed sequentially with aqueous saturated sodium chloride solution and water, and then concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2) to give the titled compound (3.01 g).

Step 2

(R)-3-Amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol

[0726]

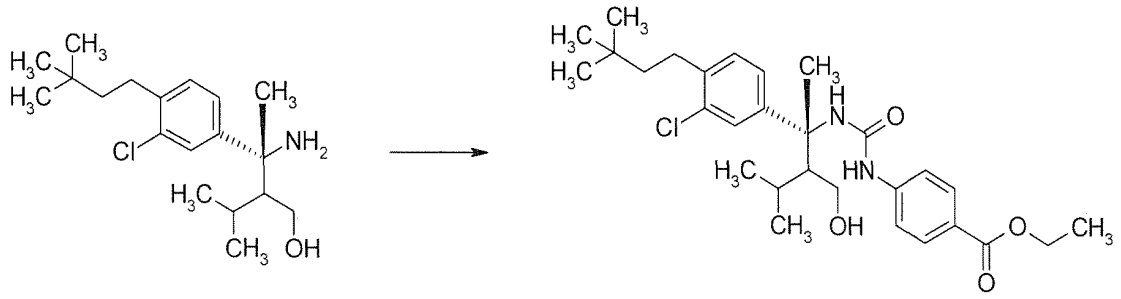


[0727] (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}amide (3.0 g) was mixed in methanol (15 mL). To the reaction solution was added 2M hydrogen chloride/methanol solution (11.2 mL) under ice cooling, and the reaction solution was left to stand at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and to the residue was added saturated sodium carbonate solution under ice cooling so that the aqueous layer was adjusted to be alkaline. The mixed solution was extracted with chloroform, and the organic layer was dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (2.37 g) as a crude product.

Step 3

4-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3.3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-benzoic acid ethyl ester

[0728]

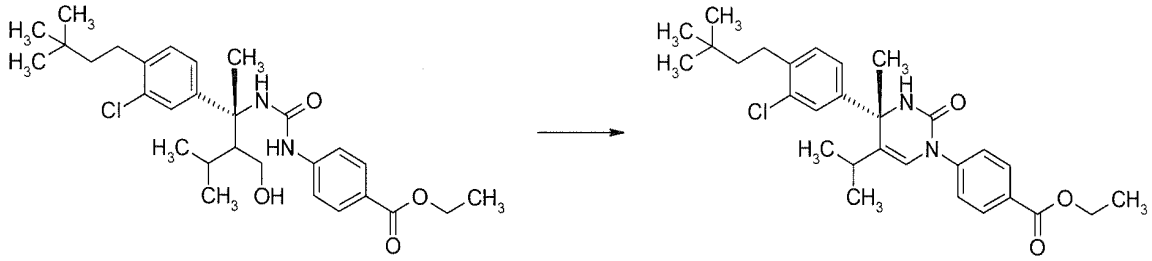


[0729] (R)-3-Amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol (100 mg) was mixed in tetrahydrofuran (1.5 mL). To the reaction solution was added 4-isocyanatebenzoic acid ethyl ester (59 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction solution was added 4-isocyanatebenzoic acid ethyl ester (34 mg), and the reaction solution was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (methanol:chloroform=5:95) to give the titled compound (139 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 - 0.83 (m, 3H), 0.83 - 0.88 (m, 3H), 0.92 - 1.01 (m, 9H), 1.30 - 1.49 (m, 5H), 1.85 - 2.03 (m, 5H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 3.76 - 4.02 (m, 1H), 4.28 - 4.40 (m, 2H), 6.24 - 6.42 (m, 1H), 7.10 - 7.56 (m, 5H), 7.85 - 8.03 (m, 2H)

Step 4

4-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-benzoic acid ethyl ester

[0730]

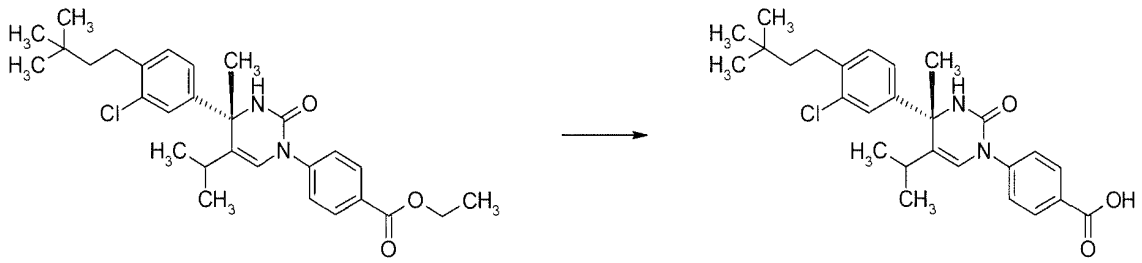


[0731] 4-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3.3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-benzoic acid ethyl ester (139 mg) and iodobenzene diacetate (182 mg) were mixed in dichloromethane (3.0 mL). To the reaction solution was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (4.0 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 3 hours. To the reaction solution was added saturated aqueous sodium sulfite solution under ice cooling, which was then extracted with chloroform. The organic layer was dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=3:1) to give the titled compound (33 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 - 0.78 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 4.30 - 4.42 (m, 2H), 5.07 (brs, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 3H), 8.00 - 8.11 (m, 2H)

Step 5

4-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-benzoic acid

[0732]



[0733] 4-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-benzoic acid ethyl ester (33 mg) was mixed in ethanol (1.0 mL) and tetrahydrofuran (1.0 mL). To the reaction solution was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.132 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for 90 minutes, and then stirred at 70°C so that the reaction solution became cloudy. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then thereto was added 2M aqueous hydrochloric acid solution (0.132 mL). The precipitated solid was filtered to give the titled compound (21 mg).

[0734] The specific optical rotation of the resulted compound was $[\alpha]_D^{25}$= + 87.5° (c=0.25, methanol).

[0735] The resulted compound was analyzed by a chiral column, and the retention time of the resulted titled compound was 16.2 minutes.

[0736] The analytical condition in a chiral column is shown as follows.

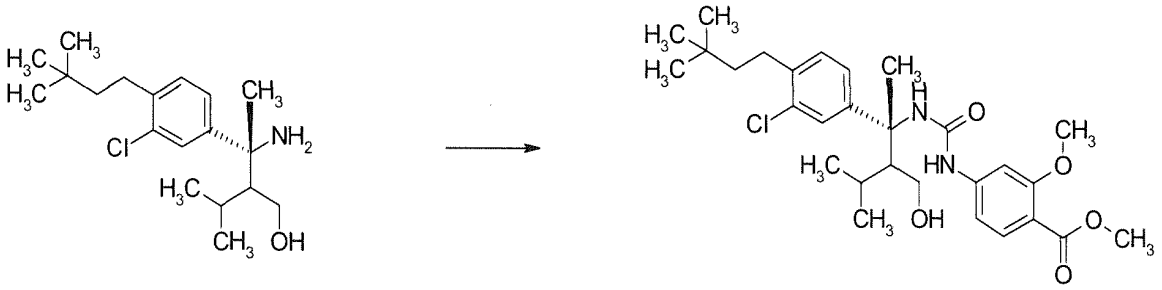
Measuring instrument; HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatograph prominence
Column; DAICEL CHIRALPAK AD-3R 0.46 cmφ ×15 cm
Column temperature; 40°C
Mobile phase; water:acetonitrile:formic acid=30:70:0.1
Flow rate; 1.0 mL/min
Detection; UV (220 nm)

Example 226

Step 1

4-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3.3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-2-methoxy-benzoic acid methyl ester

[0737]

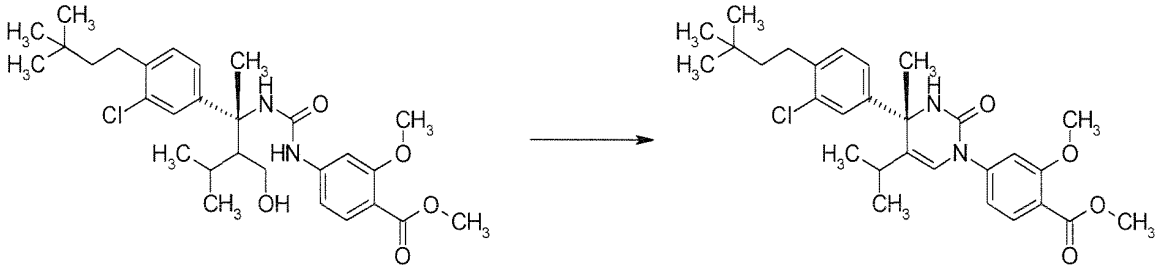


[0738] (R)-3-Amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol (181 mg, corresponding to 0.5 mmol) prepared according to Example 159 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 2 was mixed in tetrahydrofuran (5.0 mL), and thereto was added 4-isocyanate-2-methoxy-benzoic acid methyl ester (114 mg) under ice cooling. A cooling bath was removed, and the reaction solution was stirred at room temperature overnight. The resulted solution was then concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=4:1) to give the titled compound (139 mg).

Step 2

4-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-2-methoxy-benzoic acid methyl ester

[0739]

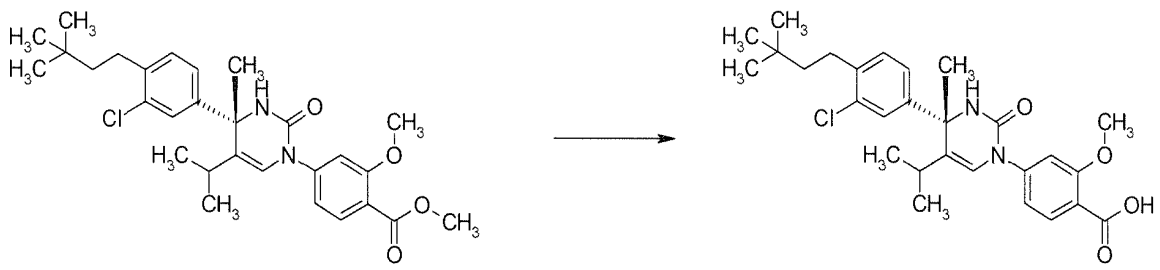


[0740] 4-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3.3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-2-methoxy-benzoic acid methyl ester (139 mg) and dichloromethane (2.0 mL) were mixed, and thereto were added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (4.0 mg) and iodobenzene diacetate (92 mg) under ice cooling. A cooling bath was removed, and the reaction solution was stirred for about 3 hours. Then trifluoroacetic acid (119 mg) was added to the reaction solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 80 minutes, and then thereto were added saturated aqueous sodium sulfite solution and chloroform, which was separated. The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtered through sodium sulfate, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=2:3), followed by prufication by thin layer silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1) to give the titled compound (81 mg).

Step 3

4-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-2-methoxy-benzoic acid

[0741]



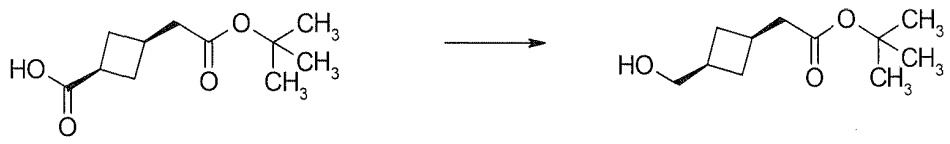
[0742] 4-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-2-methoxy-benzoic acid methyl ester (68 mg), methanol (2.0 mL), and tetrahydrofuran (1.0 mL) were mixed. To the reaction solution was added 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.2 mL) at room temperature, which was stirred at 70°C for about 3 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then thereto was added 2Maqueous hydrochloric acid solution (0.2 mL). The precipitated solid was filtered and dried at 60°C to give the titled compound (58 mg).

Example 229

Step 1

cis-(3-Hydroxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid tert-butyl ester

[0743]



[0744] cis-3-tert-Butoxycarbonylmethyl-cyclobutanoic acid (10.0 g) was mixed with tetrahydrofuran (100 mL), and thereto was added dropwise 0.85M boranetetrahydrofuran/tetrahydrofuran solution (82 mL) at -16°C. The reaction solution was stirred for 23 hours with naturally warming to room temperature, and then thereto was added 6M hydrochloric acid (20 mL). The reaction solution was concentrated, and then thereto were added ethyl acetate and water, which was separated. The organic layer was washed sequentially with water (3 times) and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (8.93 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.43 (s, 9H), 1.45 - 1.51 (m, 2H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.29 (d, J=7.25Hz, 2H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 3.55 (d, J=6.45Hz, 2H)

Step 2

cis-(3-Hydroxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester

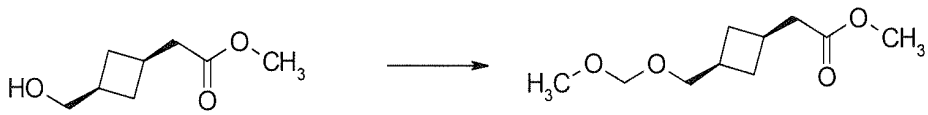
[0745]

[0746] cis-(3-Hydroxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid tert-butyl ester (1.25 g) was mixed with chloroform (6.0 mL), and then thereto was added trifluoroacetic acid (3.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 71 hours, and then thereto was added trifluoroacetic acid (3.0 mL). The mixture was stirred at 60°C for 1.5 hours, and then concentrated. After azeotropy with toluene (twice), the residue was mixed with methanol (9.0 mL), and thereto was added 2M trimethylsilyldiazomethane n-hexane solution (9.4 mL). The reaction solution was stirred for 1 hour at room temperature, and then thereto was added acetic acid (80 mL), which was concentrated. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20 -> 1:10 -> 1:5 -> 1:2 -> 1:1)) to give the titled compound (983 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.43 - 1.52 (m, 2H), 2.18 - 2.27 (m, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 3.55 (d, J=6.28Hz, 2H), 3.65 (s, 3H)

Step 3

cis-(3-Methoxymethoxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester

[0747]

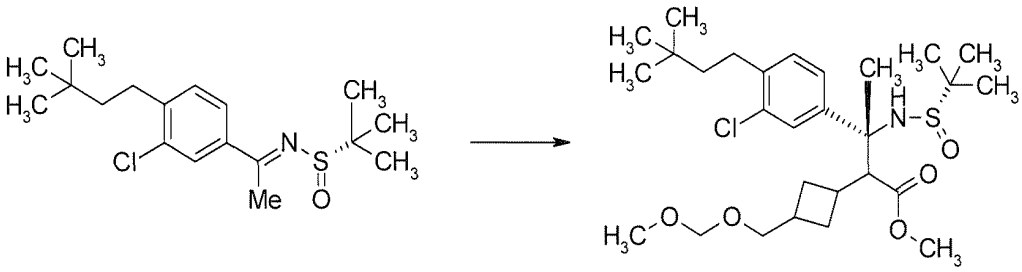


[0748] cis-(3-Hydroxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester (500 mg) was mixed with chloroform (5.0 mL), and thereto were added chloromethyl methyl ether (0.323 mL) and diisopropylethylamine (0.739 mL) under ice cooling. The reaction solution was stirred for 20 hours at room temperature, and then thereto were added ethyl acetate and 0.5M hydrochloric acid, which was separated. The organic layer was washed sequentially with 0.5N hydrochloric acid, water, aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:15 -> 1:10) to give the titled compound (364 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.44 - 1.53 (m, 2H), 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.39 (d, J=7.25Hz, 2H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (d, J=6.45Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.60 (s, 2H)

Step 4

(R)-3-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-(3-methoxymethoxymethyl-cyclobutyl)-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butanoic acid methyl ester

[0749]



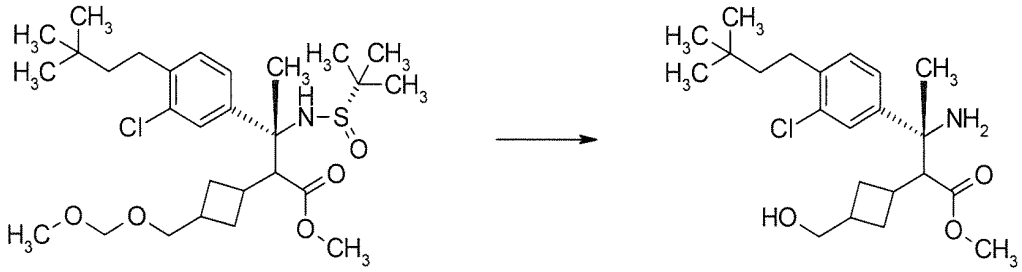
[0750] Diisopropylamine (0.280 mL) was mixed in tetrahydrofuran (1.0 mL) under argon gas. To the reaction solution was added dropwise 1.63M n-butyllithium/hexane solution (1.20 mL) at -78°C, and the reaction solution was stirred at 0°C for 10 minutes. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of (3-methoxymethoxymethyl-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester (363 mg) in tetrahydrofuran (2.0 mL) at -78°C, which was stirred at -20°C for additional 1.5 hours. To the reaction solution was added dropwise 1M chloro titanium (IV) triisopropoxide/hexane solution (3.70 mL) at -78°C, which was stirred at -78°C for additional 1 hour. To the reaction solution was added dropwise a mixed solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-[3-chloro-4=(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-eth-(E)-ylidene]-amide (307 mg) in tetrahydrofuran (2.0 mL), which was stirred at -78°C for 4 hours. To the reaction solution was added acetic acid (0.212 mL) at -78°C. To the reaction solution were added 10 wt/v% aqueous citric acid solution and ethyl acetateat room temperature, which was separated. The organic layer was washed sequentially with 10 wt/wt% aqueous citric acid solution and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2 -> 1:1 -> 2:1) to give the titled compound (429 mg) as a diastereomer mixture.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 - 0.98 (m, 9H), 1.28 - 1.34 (m, 9H), 1.42 - 1.52 (m, 3H), 1.74 - 1.83 (m, 3H), 1.85 - 1.91 (m, 1H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.28 - 2.55 (m, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 3H), 2.85 - 2.96 (m, 1H), 3.29 - 3.35 (m, 5H), 3.53 - 3.65 (m, 3H), 4.53 - 4.60 (m, 2H), 5.03 - 5.28 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H)

Step 5

(R)-3-Amino-3-[3 -chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-(3-hydroxymethyl-cyclobutyl)-butanoic acid methyl ester

[0751]



[0752] (R)-3-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-(3-methoxymethoxymethyl-cyclobutyl)-3-((S)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-butanoic acid methyl ester (315 mg) was mixed with methanol (3.0 mL), and thereto was added 2M hydrogen chloride/methanol solution (0.458 mL) under ice cooling. The reaction solution was stirred at room temperature for 21 hours, and then thereto were added 2N aqueous sodium hydroxide solution (0.910 mL) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution under ice cooling. To the reaction solution was added ethyl acetate, which was separated. Then the organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The

resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1 -> 4:1 -> ethyl acetate:methanol=20:1) to give a diastereomer compound A of the titled compound (57.5 mg) and a diastereomer compound B of the titled compound (60.3 mg), respectively.

(Diastereomer compound A of the titled compound)

[0753] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.81 - 0.89 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 1.39 - 1.49 (m, 7H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.46 - 2.53 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 2.79 (d, J=9.27Hz, 1H), 3.37 (d, J=6.04Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.14 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.01Hz, 1H)

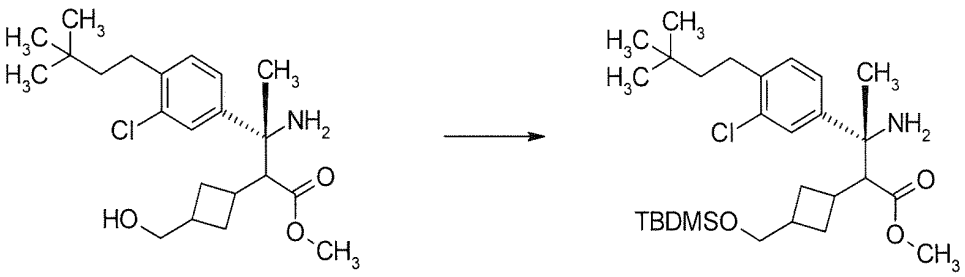
(Diastereomer compound B of the titled compound)

[0754] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.46 (m, 7H), 2.00 - 2.15 (m, 2H), 2.30 - 2.41 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 3H), 2.81 (d, J=9.67Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (d, J=6.04Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.01Hz, 1H)

Step 6

(R)-3-Amino-2-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-butanoic acid methyl ester

[0755]



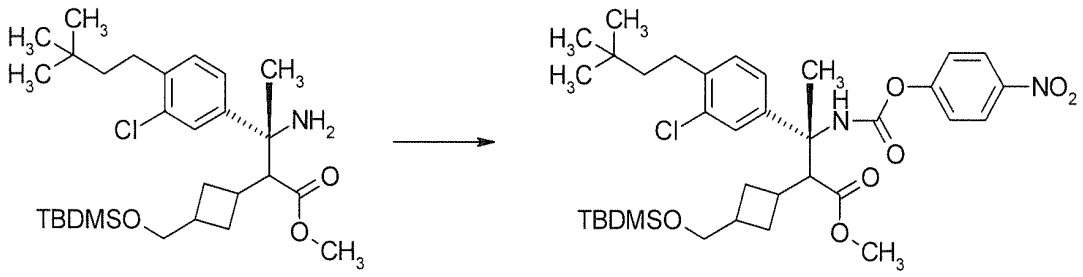
[0756] The diastereomer compound A of (R)-3-amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-(3-hydroxymethyl-cyclobutyl)-butanoic acid methyl ester (57.0 mg) was mixed with dimethylformamide (1.0 mL), and thereto were added t-butyldimethylchlorosilane (34.3 mg) and imidazole (15.5 mg) at room temperature. The mixture was stirred for 16.5 hours, and then thereto were added ethyl acetate and water, which was separated. The organic layer was washed sequentially with water (3 times) and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give a diastereomer compound A of the titled compound (68.6 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.79 - 0.88 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 1.29 - 1.36 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.42 - 1.50 (m, 3H), 1.84 - 1.92 (m, 1H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.38 - 2.49 (m, 1H), 2.63 - 2.67 (m, 2H), 2.78 (d, J=9.67Hz, 1H), 3.31 (d, J=5.64Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.45 (d, J=2.01Hz, 1H)

[0757] The diastereomer compound B of (R)-3-amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-(3-hydroxymethyl-cyclobutyl)-butanoic acid methyl ester (60.0 mg) was treated in a similar way to the diastereomer compound A of (R)-3-amino-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-(3-hydroxymethyl-cyclobutyl)-butanoic acid methyl ester to give a diastereomer compound B of the titled compound (65.0 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.02 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 1.38 - 1.45 (m, 6H), 1.50 - 1.58 (m, 1H), 1.92 - 2.03 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 3H), 2.79 (d, J=9.67Hz. 1H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (dd, J=5.64, 1.61Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H). 7.40 (d, J=2.01 Hz, 1H)

Step 7

(R)-2-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-butanoic acid methyl ester

[0758]

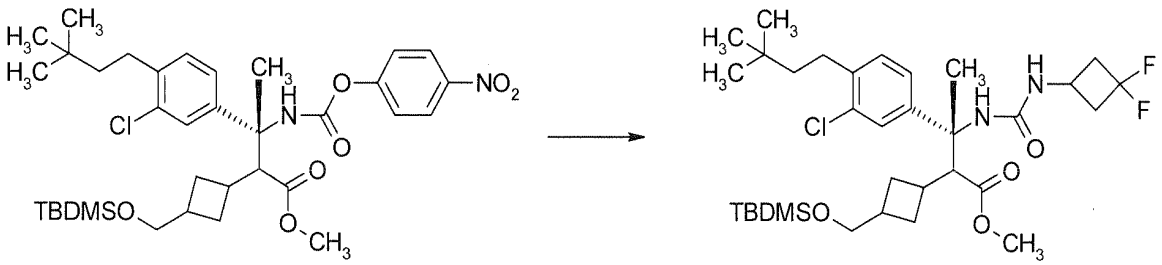


[0759] The diastereomer compound A (31.3 mg) and the diastereomer compound B (28.0 mg) of (R)-3-amino-2-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-butanoic acid methyl ester were mixed with chloroform (1.5 mL), and thereto were added diisopropylethylamine (0.0434 mL) and a solution of chloroformic acid p-nitrophenyl ester (50.4 mg) in chloroform (0.5 mL) at room temperature. The reaction solution was stirred for 3 hours, and then concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through thin layer silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:6) to give the titled compound (51.4 mg).

Step 8

(R)-2-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-(3-fluoro-3-methyl-cyclobutyloxycarbonylamino)-butanoic acid methyl ester

[0760]

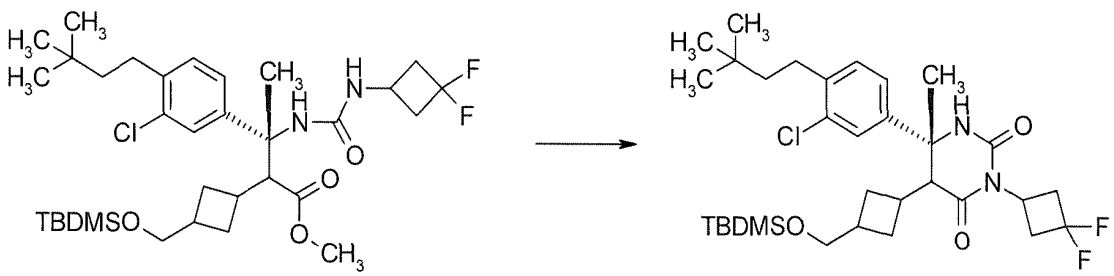


[0761] (R)-2-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-butanoic acid methyl ester (51.4 mg) was mixed with chloroform (1.0 mL), and thereto were added 3.3-difluorocyclobutylamine hydrochloride (32.9 mg) and triethylamine (0.0478 mL). The reaction solution was stirred for 17.5 hours at 60°C, and then concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:8 -> 1:6) to give the titled compound (51.3 mg).

Step 9

(R)-5-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-6-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-(3,3-difluoro-cyclobutyl)-6-methyl-dihydro-pyrimidine-2,4-dione

[0762]



[0763] (R)-2-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-3-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-(3-

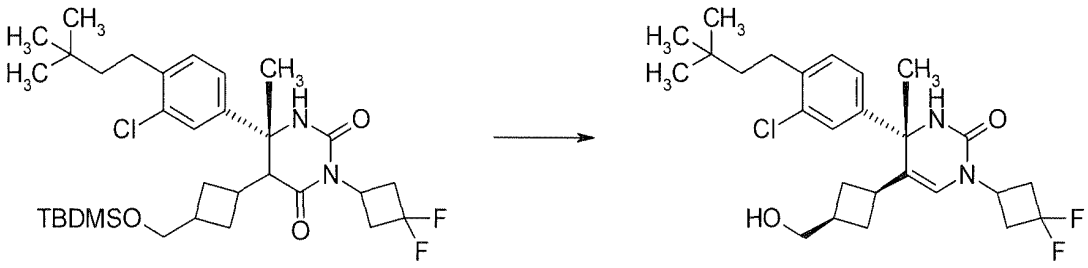
fluoro-3-methyl-cyclobutyloxycarbonylamino)-butanoic acid methyl ester (51.3 mg) was mixed with tetrahydrofuran (2.0 mL) under argon gas, and thereto was added potassium t-butoxide (12.8 mg) under ice cooling. The reaction solution was stirred for 40 minutes under ice cooling, and then thereto was added water. To the reaction solution was added ethyl acetate, which was separated. The organic layer was washed sequentially with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through thin layer silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=1:4) to give the titled compound (36.0 mg) as a mixture of diastereomers.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) - 0.03 - 0.04 (m, 6H), 0.85 - 0.91 (m, 9H), 0.97 - 0.98 (m, 9H), 1.40 - 1.65 (m, 6H), 1.76 - 2.23 (m, 3H), 2.54 - 2.89 (m, 6H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 3.29 - 3.52 (m, 4H), 4.70 - 4.98 (m, 1H), 5.40 (brs, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 3H)

Step 10

(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1-(3,3-difluoro-cyclobutyl)-5-(3-hydroxymethyl-cyclobutyl)-4-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one

[0764]



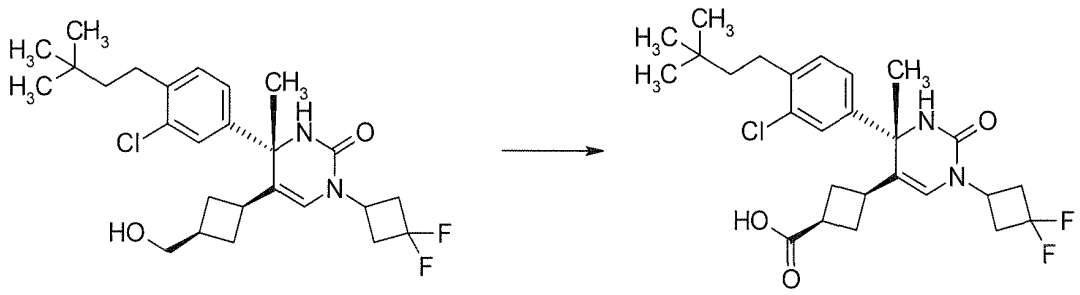
[0765] Bis(cyclopentadienyl)zirconium (IV) chloride hydride (73.6 mg) was mixed with tetrahydrofuran (3.0 mL) under argon gas. To the suspension was added a solution of (R)-5-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclobutyl]-6-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-3-(3,3-difluoro-cyclobutyl)-6-methyl-dihydro-pyrimidine-2,4-dione (36.0 mg) in tetrahydrofuran (6.0 ml) at room temperature, which was then stirred. To the reaction solution was added bis(cyclopentadienyl)zirconium (IV) chloridehydride (75.0 mg), and the mixture was stirred for 20 hours. To the reaction solution was added 2N hydrochloric acid (1.0 mL) at room temperature. The reaction solution was stirred for 3 days, and then thereto were added ethyl acetate and water, which was then separated. The organic layer was washed sequentially with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through thin layer silica gel chromatography (methanol: chloroform=1:15) to give the titled compound (10.6 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.34 - 1.47 (m, 3H), 1.58 - 1.70 (m, 5H), 2.09 - 2.28 (m, 2H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 2.76 - 2.89 (m, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 2H), 3.49 (d, J=5.64Hz, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.89 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.61Hz, 1H)

Step 11

3-[(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1-(3,3-difluoro-cyclobutyl)-4-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl]-cyclobutanoic acid

[0766]



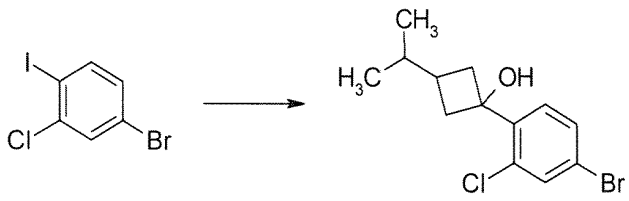
[0767] (S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1-(3,3-difluoro-cyclobutyl)-5-(3-hydroxymethyl-cyclobutyl)-4-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one (10.6 mg) was mixed with chloroform (0.5 ml), and thereto was added Dess-Martin reagent (15.9 mg) under ice cooling. The reaction solution was stirred for 20 minutes under ice cooling, and then thereto were added 10 wt/v% aqueous sodium sulfite solution and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, then ethyl acetate. After separation, the organic layer was washed sequentially with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was mixed with t-butanol (0.7 mL) and acetonitrile (1.4 mL), and thereto were added 1M aqueous sodium dihydrogenphosphate solution (0.22 mL) and an aqueous solution (0.25 mL) of 2-methyl-2-butene, sodium chlorite (3.8 mg) at room temperature. The reaction solution was stirred for 15.5 hours at room temperature, and then thereto were added sequentially 10 wt/v% aqueous sodium sulfite solution and 2N hydrochloric acid, then ethyl acetate. Aftere separation, the organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through thin layer silica gel column chromatography (methanol:chloroform=1:10) to give the titled compound (7.5 mg).

Example 258

Step 1

1-(4-Bromo-2-chloro-phenyl)-3-isopropyl-cyclobutanol

[0768]

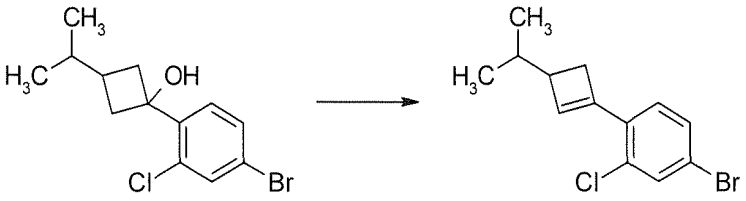


[0769] 4-Bromo-2-chloro-1-iodobenzene (3.68 g) was mixed in tetrahydrofuran (17.8 mL). To the reaction solution was added dropwise 2M isopropylmagnesium chloride/tetrahydrofuran (5.8 mL) at -30°C, and the reaction solution was stirred at -30°C for 40 minutes. To the reaction solution were added dropwise 0.6M lanthanum chloride bis(lithium chloride) complex/tetrahydrofuran (4.5 mL) and then a mixed solution of 3-isopropyl-cyclobutanone (1.00 g) in tetrahydrofuran (8.9 mL), and the reaction solution was stirred at -30°C for 4 hours. To the reaction solution was added 20% aqueous ammonium chloride solution, which was then extracted with tert-butylmethylether. The organic layer was washed sequentially with 20% aqueous ammonium chloride solution, water, and 20% aqueous sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=0:100 -> 10:90) to give the titled compound (2.72 g) as a mixture of cis- and trans-isomers.

Step 2

4-Bromo-2-chloro-1-(3-isopropyl-cyclobut-1-enyl)-benzene

[0770]

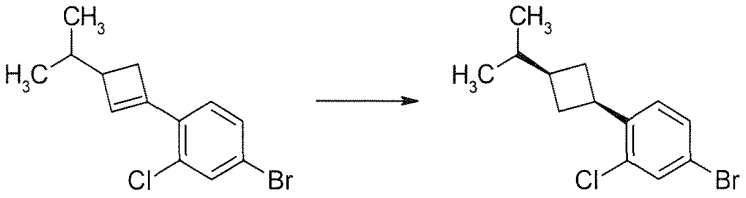


[0771] 1-(4-Bromo-2-chloro-phenyl)-3-isopropyl-cyclobutanol (2.42 g) and pentafluoroanilinium trifluoromethanesulfonate (133 mg) were mixed in toluene (16.0 mL). The reaction solution was stirred at 80°C for 2 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel column chromatography (hexane) to give the titled compound (2.02 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 2.42 - 2.52 (m, 2H), 2.91 (dd, J=12.72, 4.39Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.32, 1.97Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.97Hz. 1H)

Step 3

4-Bromo-2-chloro-1-(3-isopropyl-cyclobutyl)-benzene

[0772]

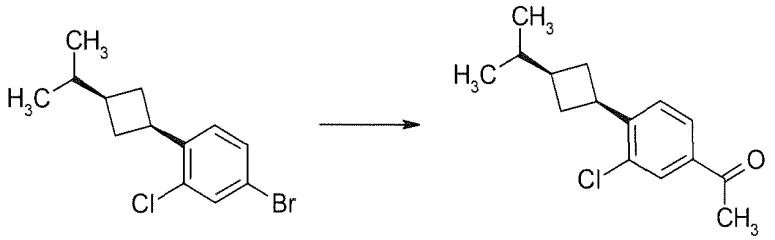


[0773] 4-bromo-2-chloro-1-(3-isopropyl-cyclobut-1-enyl)-benzene (2.02 g) was mixed in a mixed solution of tetrahydrofuran (10.0 mL) and methanol (10.0 mL). To the reaction solution was added 5 w/w% rhodium/activated carbon (203 mg), and the reaction solution was stirred for 3 hours at 1 atm under hydrogen gas. After removing rhodium/activated carbon on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (hexane) to give the titled compound (1.94 g). The relative configurations of substituents on the cyclobutane ring were estimated as cis-configuration by NOESY measurement.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 2H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.27Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.27, 2.03Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.03Hz, 1H)

Step 4

1-[3-Chloro-4-(3-isopropyl-cyclobutyl)-phenyl]-ethanone

[0774]



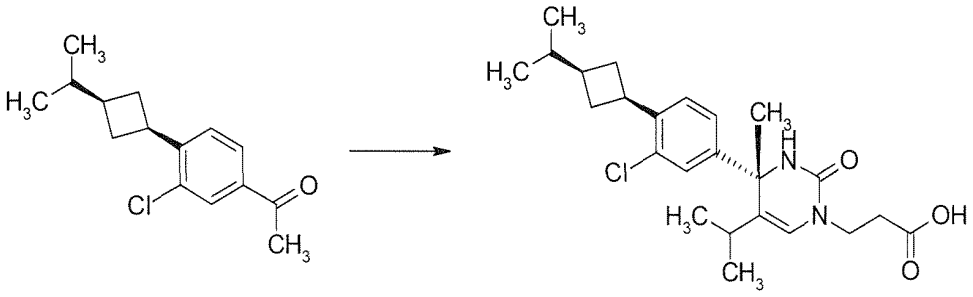
[0775] 4-Bromo-2-chloro-1-(3-isopropyl-cyclobutyl)-benzene (1.85 g), palladium acetate (30 mg) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (103 mg) were mixed in 2-ethoxyethanol (13.0 mL) under argon gas. The reaction solution was stirred at room temperature for 10 minutes, and then to the reaction solution were added N,N-diisopropylethylamine (2.8 mL) and ethyleneglycol monovinyl ether (1.8 mL). The reaction solution was stirred at 145°C for 2.5 hours. To the reaction solution was added 6M hydrochloric acid (3.2 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room

temperature overnight. To the reaction solution was added water, which was then extracted with tert-butylmethylether. The organic layer was washed sequentially with water and 25% aqueous sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=0:100 -> 10:90) to give the titled compound (1.24 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.84 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.43 (d, J=34.91Hz, 1H), 1.70 (d, J=36.07Hz, 2H), 1.94 (d, J=42.08Hz, 1H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.98, 1.74Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.74Hz, 1H)

Step 5

3-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3-isopropyl-cyclobutyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid

[0776]



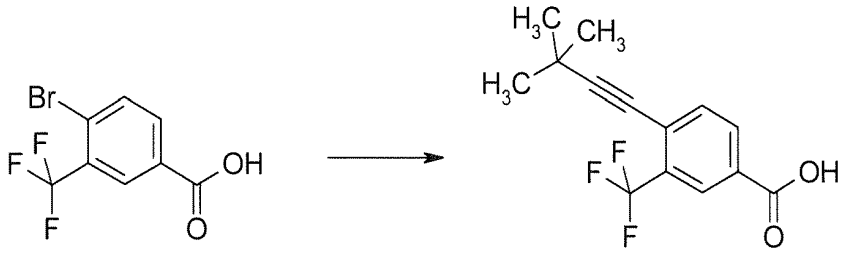
[0777] 1-[3-Chloro-4-(3-isopropyl-cyclobutyl)-phenyl]-ethanone was treated as a starting material in a similar manner to Example 87 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 5 to 11 to give the titled compound (73 mg).

Example 271

Step 1

4-(3,3-Dimethyl-but-1-ynyl)-3-trifluoromethyl-benzoic acid

[0778]



[0779] 4-Bromo-3-trifluoromethyl-benzoic acid (5.2 g), bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride (678 mg), and copper iodide (185 mg) were mixed in N-methylpyrrolidone (32 mL) under argon gas. The reaction system was vacuated to replace with argon three times, and then thereto were added diisopropylamine (10.9 mL) and 3,3-dimethyl-but-1-yne (3.55 mL). The reaction solution was stirred at 60°C overnight, and then warmed to room temperature, and to the reaction solution was added toluene (30 mL). Then thereto were added 2M aqueous sodium hydroxide solution (12 mL) and water, which wash then extracted with toluene. The resulted aqueous layer was acidified by adding 6M aqueous hydrochloric acid solution (20 mL), and ethyl acetate was added thereto, and the mixture was separated. The organic layer was washed with brine, and then dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:methanol=90:10). Hexane was then added to the resulted solid, and the resulted slurry was stirred and

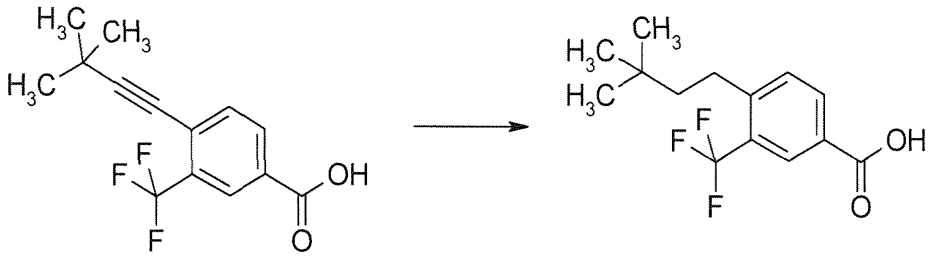
then filtered to give the titled compound (2.4 g). The filtrate was concentrated under reduced pressure, and purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:9 -> 10:0) to give the titled compound (1.47 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.33 (s, 9H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 1H), 8.32 - 8.35

(m, 1H)

Step 2

4-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-trifluoromethyl-benzoic acid

[0780]

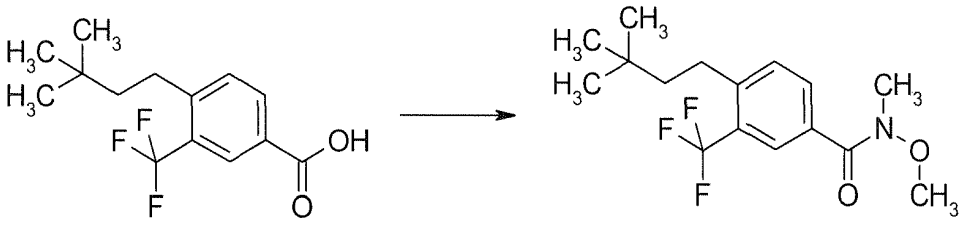


[0781] 4-(3,3-Dimethyl-but-1-ynyl)-3-trifluoromethyl-benzoic acid (3.9 g) was mixed in methanol (40 mL). To the mixed solution was added 5 w/w% platinum/activated carbon (1.16 g), and the reaction solution was stirred for two days overnight at I atm under hydrogen gas. After removing platinum/activated carbon on a filter from the reaction solution, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (7.32 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.44 - 1.52 (m, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 8.12 - 8.18 (m, 1H), 8.34 (brs, 1H)

Step 3

4-(3,3-Dimethyl-butyl)-N-methoxy-N-methyl-3-trifluoromethyl-benzamide

[0782]

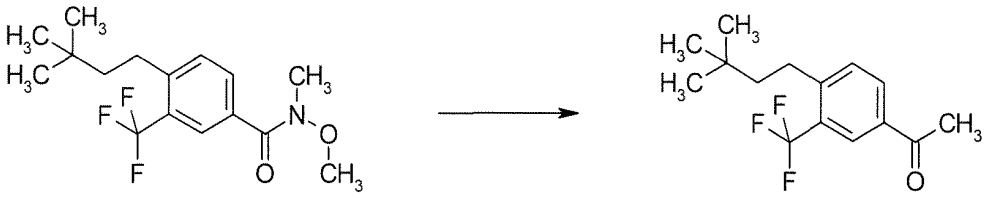


[0783] 4-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-trifluoromethyl-benzoic acid, a crude product, (3.78 g), N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.48 g), 1-hydroxybenzotriazolemonohydrate (211 mg), and sodium hydrogen carbonate (1.28 g) were mixed in N,N-dimethylformamide (22 mL). Then thereto was added WSC•HCl (3.04 g), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then left to stand at room temperature ovenight. To the reaction solution were added water, hexane, and ethyl acetate, which was then separated, and then the aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. After azeotropy of the organic layer with a denatured ethanol solution, the resulted residue was purified through silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane=8:92 -> 1:1) to give the titled compound (4.29 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.44 - 1.50 (m, 2H), 2.72 - 2.79 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H)

Step 4

1-[4-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-ethanone

[0784]

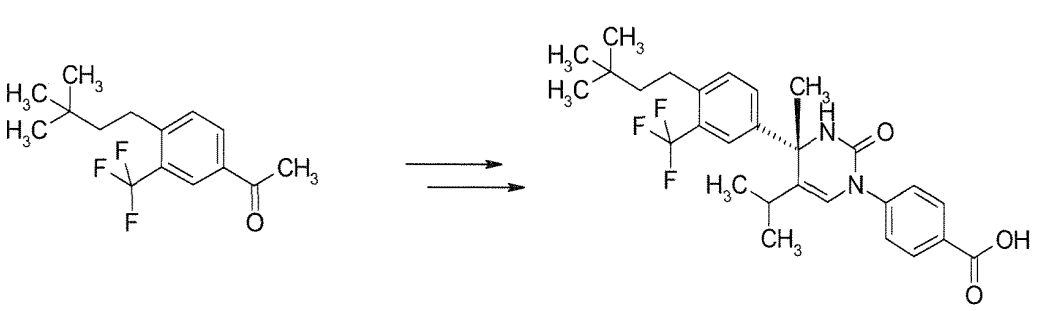


[0785] 4-(3,3-Dimethyl-butyl)-N-methoxy-N-methyl-3-trifluoromethyl-benzamide (4.29 g) was mixed in tetrahydrofuran (25 mL). To the reaction solution was added dropwise 0.91M methylmagnesium bromide/tetrahydrofuran solution (22.3 mL) under ice cooling, and the reaction solution was stirred under ice cooling for 40 minutes. To the reaction solution were added dropwise 1M hydrochloric acid (32 mL) and water under ice cooling, and then thereto was added ethyl acetate. After the mixed solution was separated, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The resulted organic layer was dried over magnesium sulfate. After removing magnesium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (3.6 g).

Step 5

4-{(S)-4-[4-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-benzoic acid

[0786]



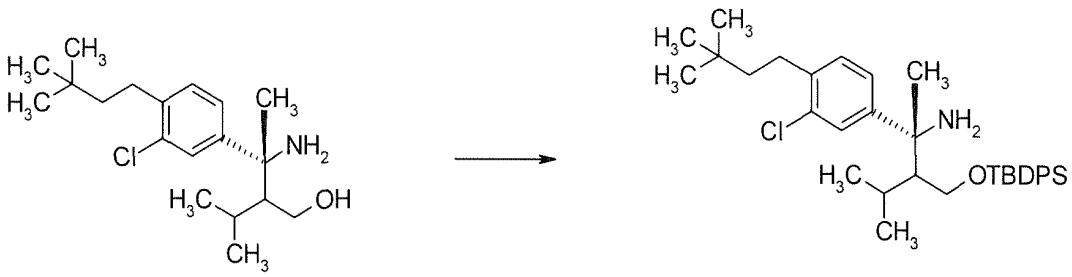
[0787] 1-[4-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-trifluoromethyl-phenyl]-ethanone was treated as a starting material in a similar manner to Example 87 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 5 to 11 to give the titled compound (29 mg).

Example 281

Step 1

(R)-2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1,3-dimethyl-butylamine

[0788]

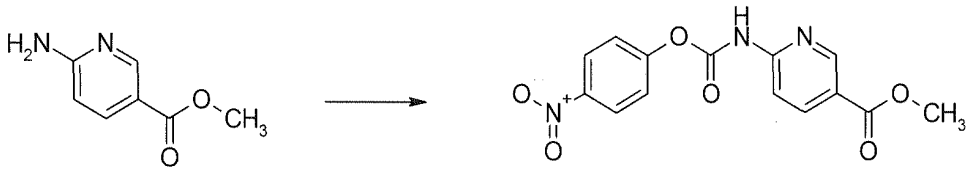


[0789] (R)-3-Amino-3-[3-c.hloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-isopropyl-butan-1-ol (1.98 g) obtained according to Example 159 (a method for preparation using an optically active sulfinamide) Steps 1 to 2 was mixed with dimethylformamide (50 ml), and to the mixed solution were mixed chloro-t-butyldiphenylsilane (2.36 ml) and imidazole (620 mg) under ice cooling. The reaction solution was stirred at room temperature for 20 hours. To the reaction solution were added ethyl acetate and water, which was then separated. The organic layer was washed with water and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the resulted residue was purified through silica gel column chromatography (ethyl acetate:n-hexane) to give the titled compound (2.77 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.79 (d, J=7.25Hz, 3H), 0.81 (d, J=7.25Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.43 - 1.47 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.79 - 1.82 (m, 1H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 3.81 (d, J=5.24Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 7H), 7.69 - 7.66 (m, 4H)

Step 2

6-(4-Nitro-phenoxycarbonylamino)-nicotinic acid methyl ester

[0790]

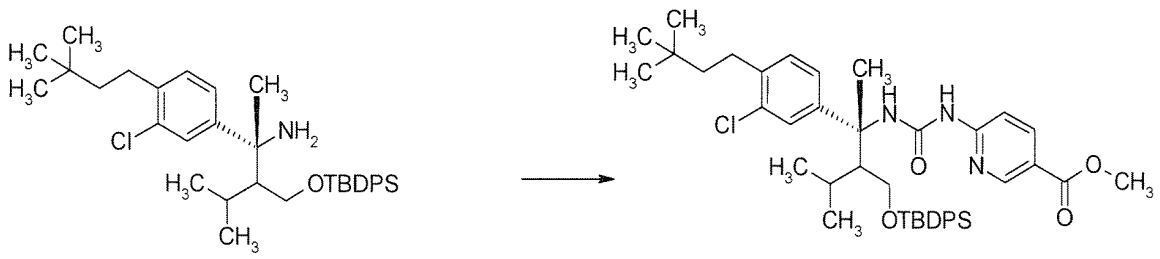


[0791] 6-Amino-nicotinic acid methyl ester (100 mg) was mixed with dichloromethane (5.0 mL) and tetrahydrofuran (3.0 mL). To the mixed solution were added p-nitrophenyl chloroformate (146 mg) and pyridine (0.0798 mL) under ice cooling, which was then stirred for 1 hour. The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, and then a solid was filtered. The resulted solid was washed sequentially with water, tetrahydrofuran, and n-hexane, and then dried under reduced pressure to give the titled compound (57.3 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) 3.76 (s, 3H). 6.45 (dd. J=8.87, 0.81Hz. 1H), 6.93 (td, J=6.35. 3.90Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.87, 2.82Hz,, 1H), 8.12 (td, J=6.35. 3.90Hz. 2H), 8.50 (dd, J=2.42, 0.81Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)

Step 3

6-(3-{(R)-2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-nicotinic acid methyl ester

[0792]

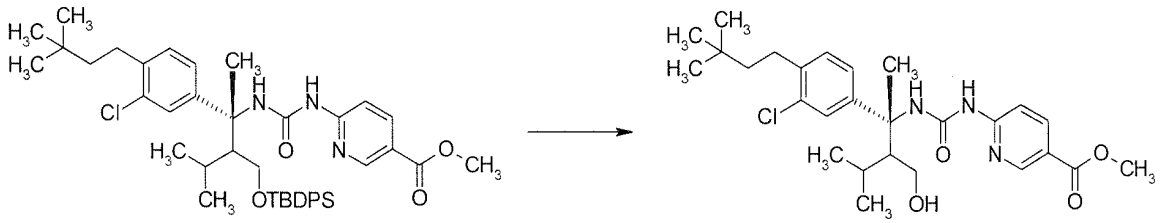


[0793] (R)-2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1,3-dimethyl-butylamine (71.7 mg) was mixed with chloroform (1.5 ml), and to the mixed solution were added 6-(4-nitro-phenoxycarbonylamino)-nicotinic acid methyl ester (57.3 mg) and triethylamine (0.0252 ml) at room temperature. The reaction solution was stirred at 60°C for 3 hours, and then concentrated. The residue was purified through thin layer silica gel chromatography (chloroform:methanol=20:1) to give the titled compound (105 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.34 - 1.39 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.98 - 2.01 (m, 1H), 2.11 2.18 (m, 1H), 2.53 - 2.66 (m, 2H), 3.47 (dd, J=10.88, 4.03Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.88, 8.87Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.36 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 4H), 7.48 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 2H), 7.57 (dd, J=7.66, 1.61Hz, 2H), 8.03 (dd, J=8.87, 2.01Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.01Hz, 1H), 10.05 (s, 1H)

Step 4

6-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-nicotinic acid methyl ester

[0794]

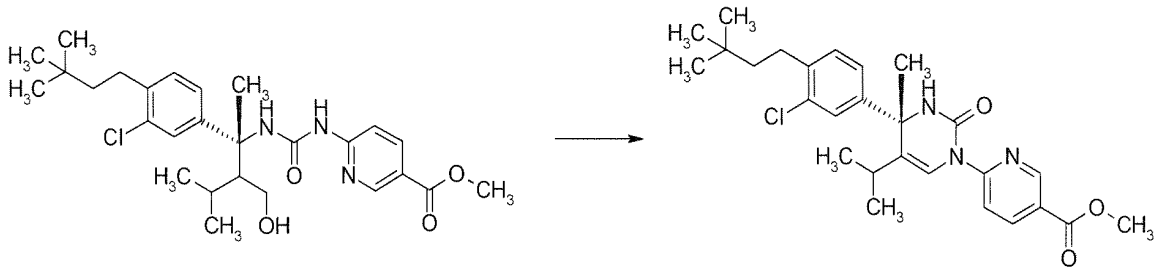


[0795] 6-(3-{(R)-2-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1-[3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-1,3-dimethyl-butyl}-ureido)-nicotinic acid methyl ester (105 mg) was mixed with tetrahydrofuran (1.0 ml). To the mixed solution was added at room temperature an 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.191 ml). The mixture was stirred for 15 hours at room temperature, and then concentrated. The residue was purified through thin layer silica gel column chromatography (chloroform:methanol=20:1) to give the titled compound (62.0 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.93 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.15 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.43 (dd, J=8.87, 8.46Hz, 2H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 2.12 - 2.19 (m, 1H), 2.58 - 2.71 (m, 2H), 3.61 - 3.72 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.39 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.23 (dd. J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.46, 2.42Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.42Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)

Step 5

6-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-nicotinic acid methyl ester

[0796]



[0797] 6-(3-{(R)-1-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-2-hydroxymethyl-1,3-dimethylbutyl}-ureido)-nicotinic acid methyl ester (62.0 mg) and iodobenzene diacetate (43.6 mg) were mixed in dichloromethane (1.0 mL). To the reaction solution was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical (1.9 mg) under ice cooling, and the reaction solution was stirred at room temperature for 18 hours. To the reaction solution was added trifluoroacetic acid (0.0182 mL) under ice cooling, which was then stirred at room temperature for 4.5 hours. To the reaction solution were added aqueous sodium sulfite solution and then aqueous sodium hydrogen carbonate solution at room temperature. The resulted mixed solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulted residue was purified through thin layer silica gel column chromatography (chloroform:methanol=20:1).

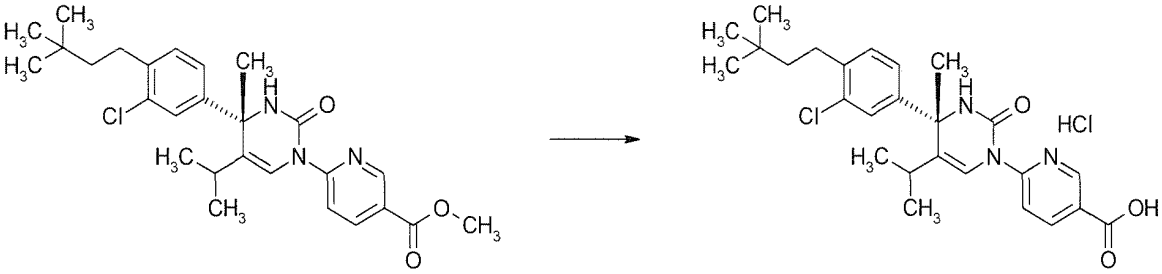
[0798] The resulted compound was mixed with chloroform, and thereto was added trifluoroacetic acid. The reaction solution was stirred at 50°C for 3.5 hours, and then concentrated. The residue was mixed with ethyl acetate, and washed sequentially with aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and aqueous saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After removing sodium sulfate on a filter, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (22.5 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.84 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.17 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.87Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.42Hz, 1H)

Step 6

6-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-nicotinic acid hydrochloride

[0799]

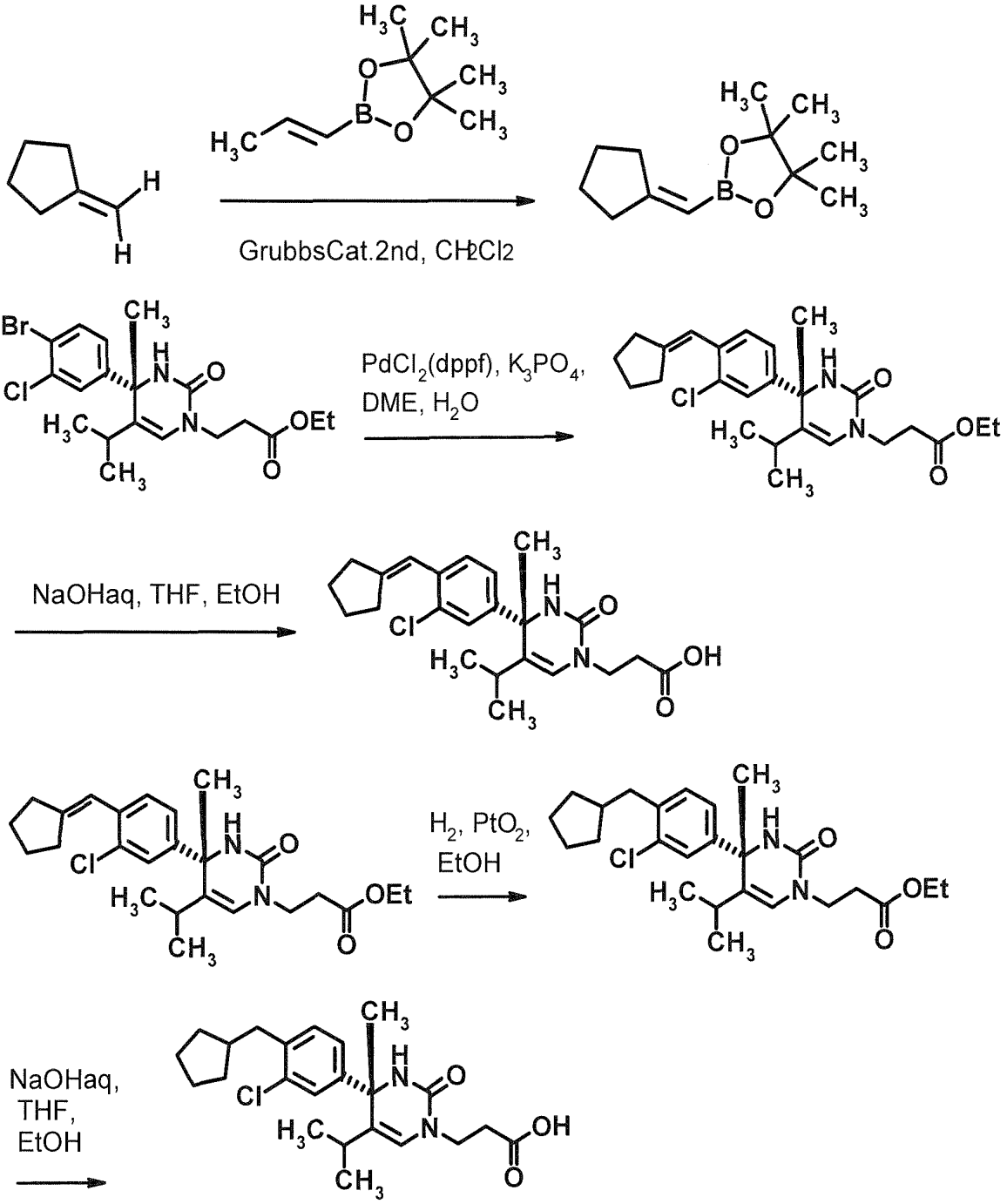


[0800] 6-{(S)-4-[3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-nicotinic acid methyl ester (22.5 mg) was mixed with ethanol (1.0 mL) and tetrahydrofuran (0.25 mL). To the reaction solution was added dropwise 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.0465 mL) at room temperature, and the reaction solution was stirred at room temperature for 14.5 hours. To the reaction solution was added 2M hydrochloric acid at room temperature, which was then concentrated. To the residue was added a mixed solution of ethyl acetate and methanol (ethyl acetate:methanol=10:1), and an insoluble was removed on a filter. The filtrate was concentrated to give the titled compound (22.0 mg).

Examples 263 and 264

[0801] According to the following reaction scheme, the compounds of Examples 263 and 264 were prepared. In the reaction scheme, 3-[(S)-4-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propi-

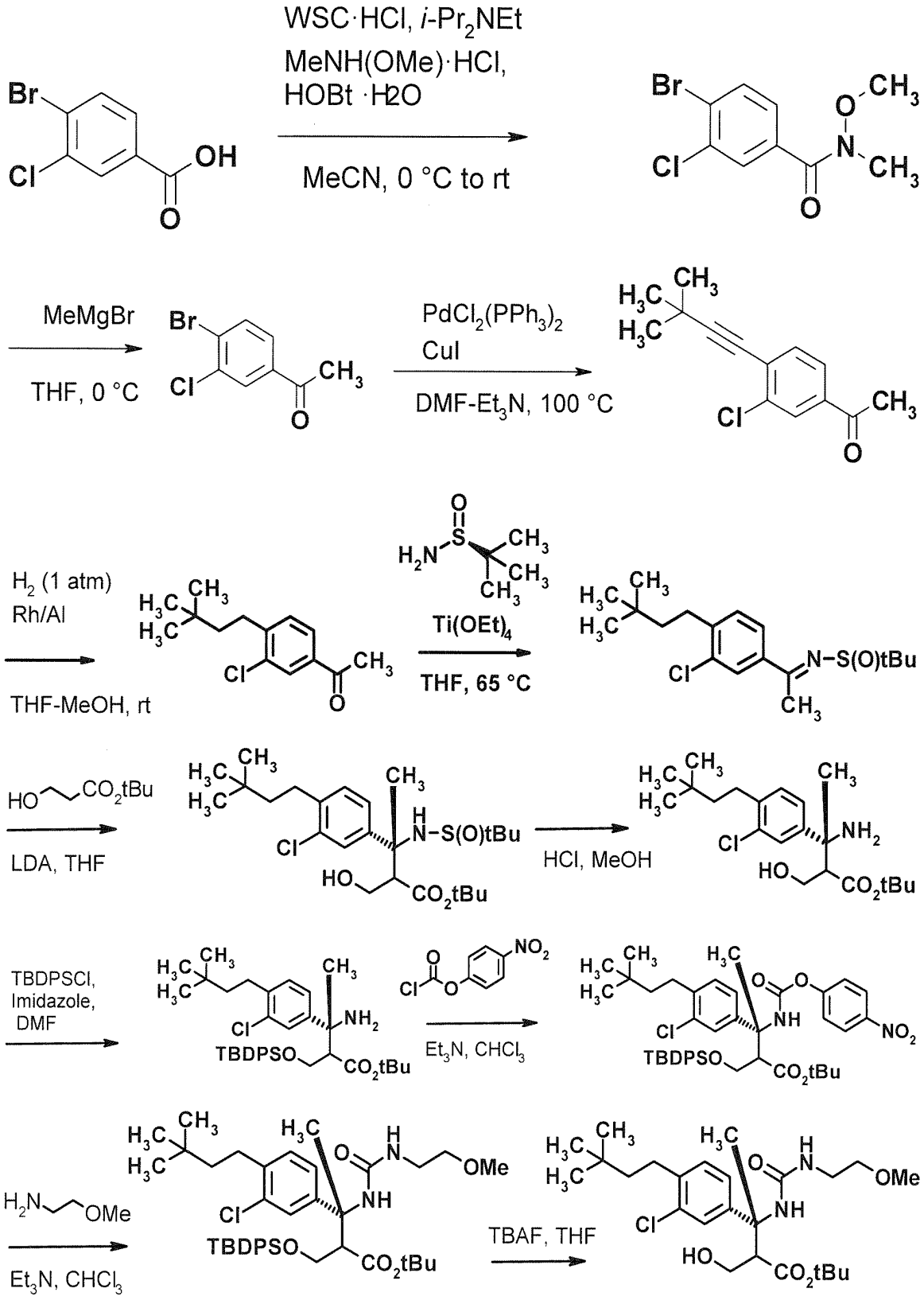
onic acid ethyl ester was synthesized in Example 116 Step 6.

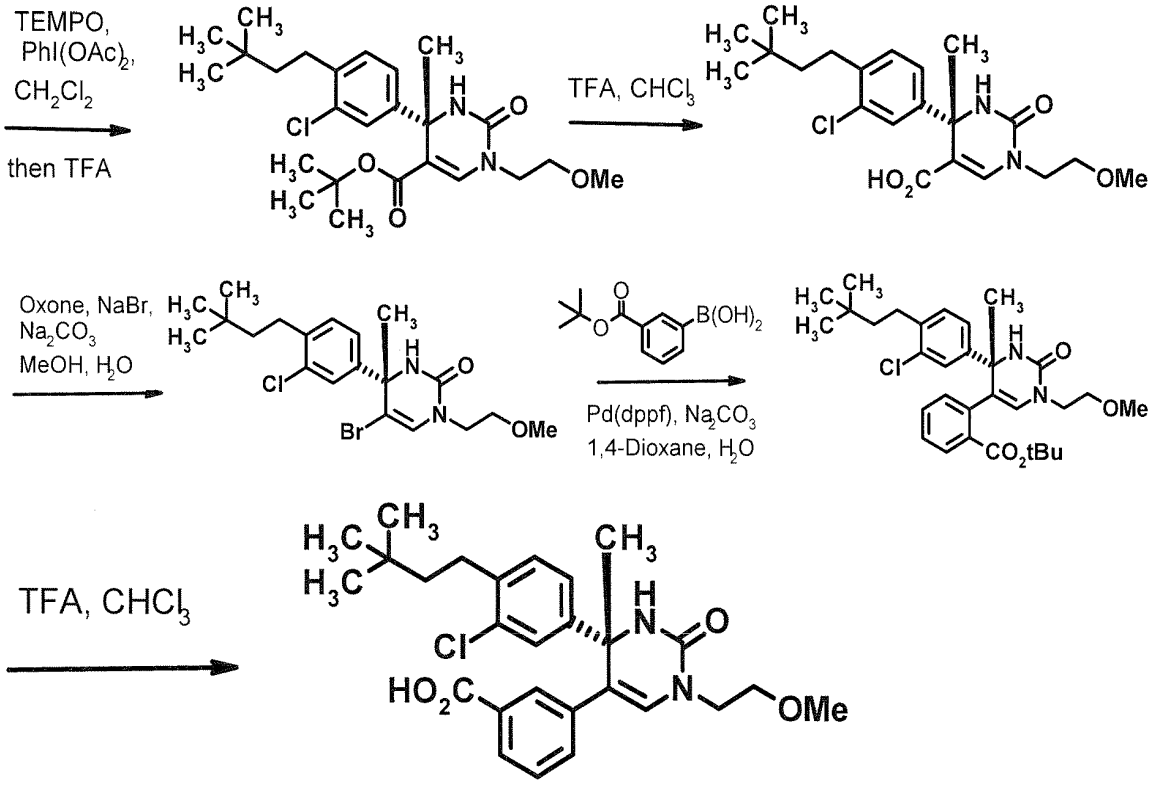


In the formula, GrubbsCat.2nd means a second-generation Grubbs catalyst, (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)-ruthenium.

Example 273

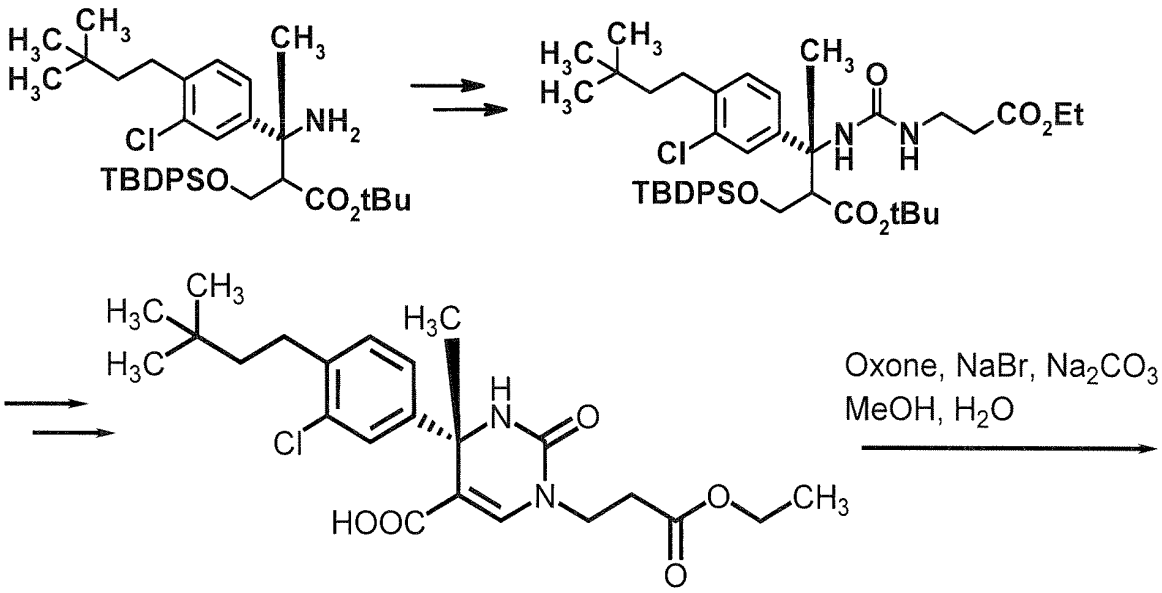
[0802] The compound of Example 273 was prepared using an optically active sulfinic acid as follows.

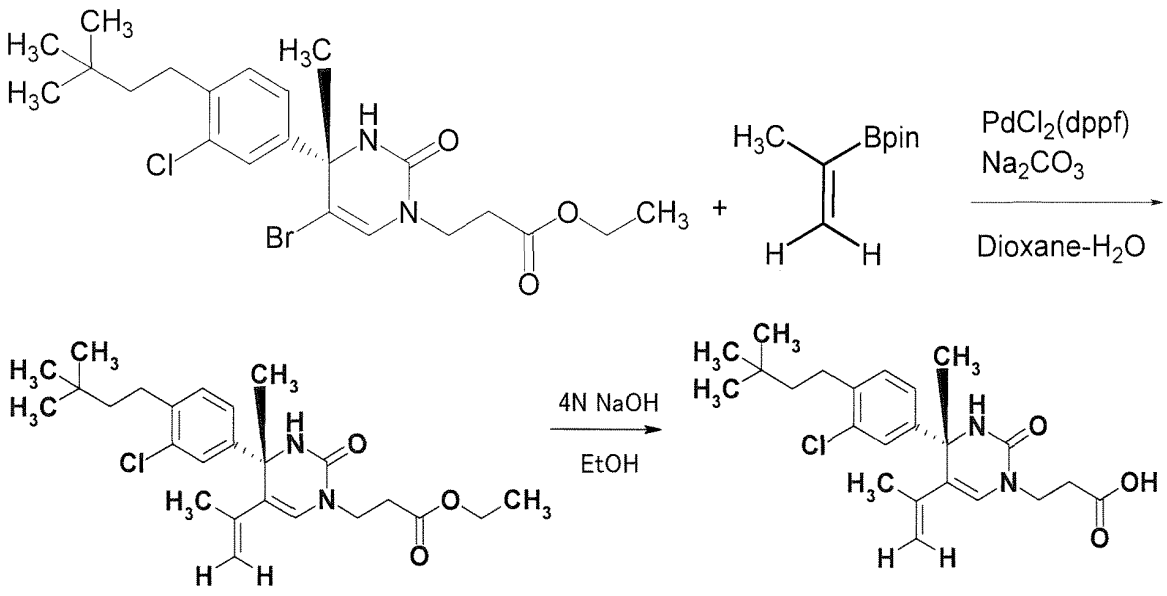

WSC·HCl, i-Pr2NEt
MeNH(OMe)·HCl,
HOBt ·H2O
MeCN, 0 °C to rt
MeMgBr
THF, 0 °C
PdCl2(PPh3)2
CuI
DMF-Et3N, 100 °C
H2 (1 atm)
Rh/Al
THF-MeOH, rt
Ti(OEt)4
THF, 65 °C
LDA, THF
HCl, MeOH
TBDPSCl,
Imidazole,
DMF
Et3N, CHCl3
TBAF, THF



Example 292

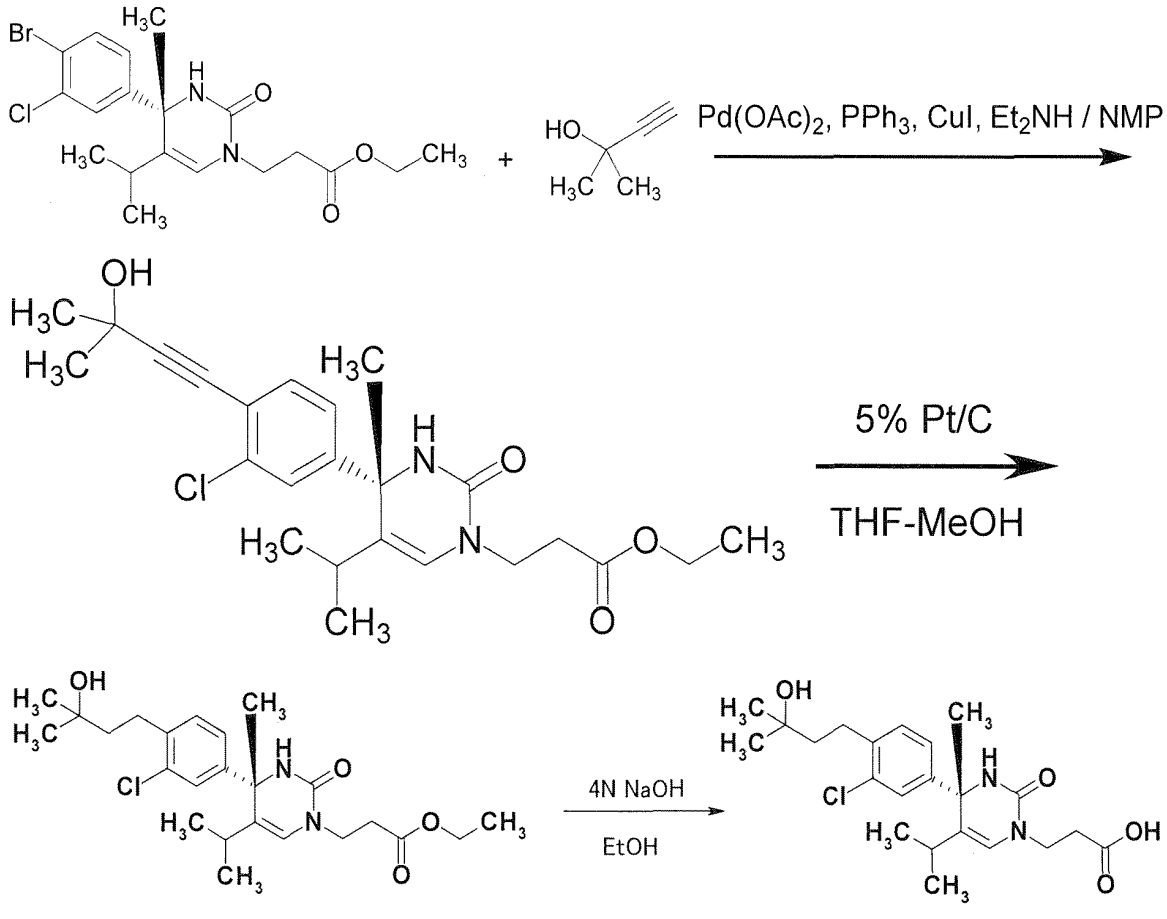
[0803] The compound of Example 292 was prepared according to the following reaction scheme.

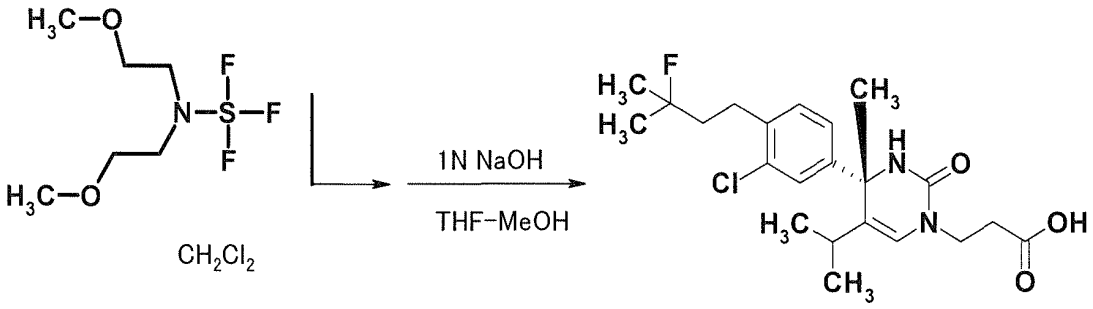




Examples 293 and 294

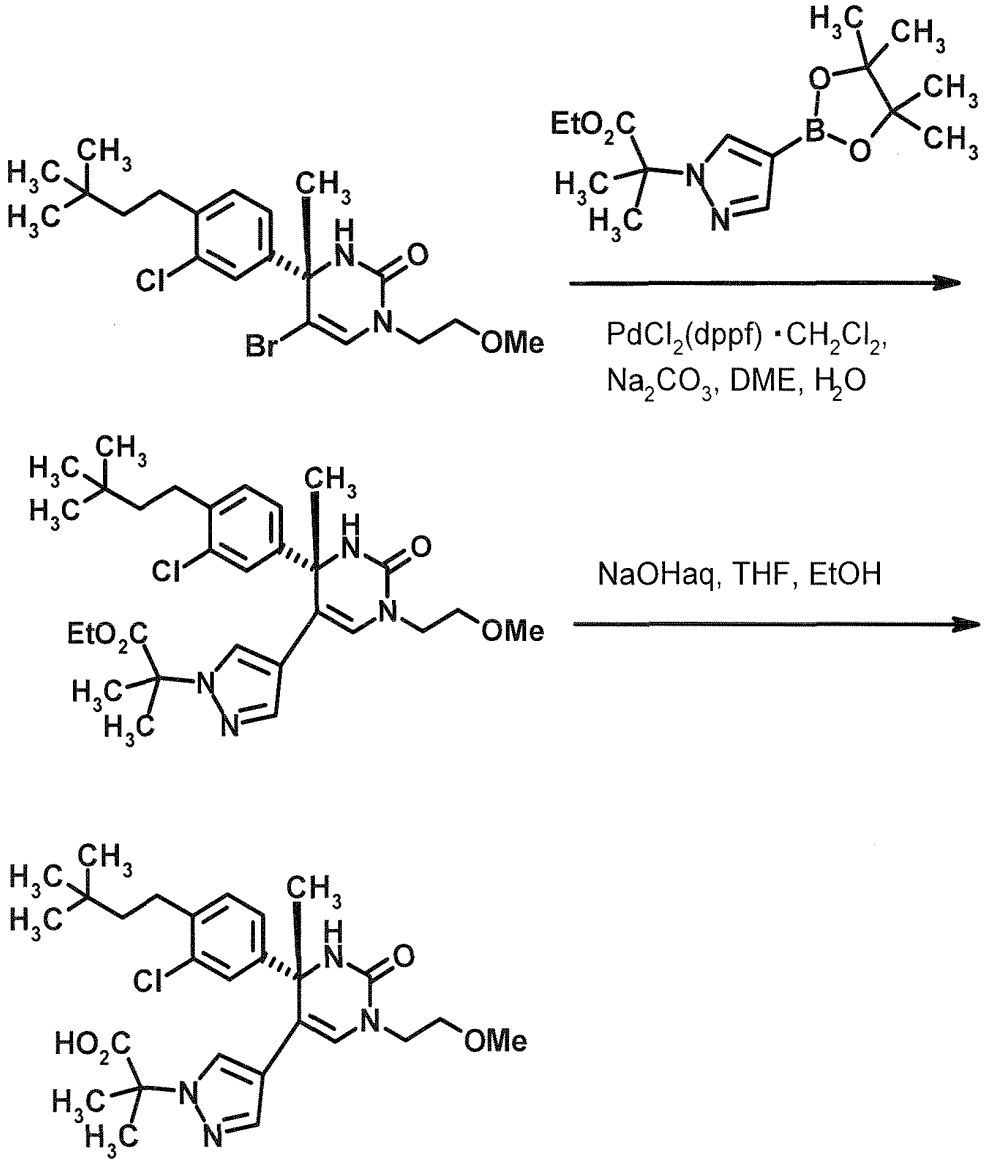
[0804] The compounds of Examples 293 and 294 were prepared using the bromo product obtained in Step 10 of the method using Cleisen reaction in Example 116 and 2-methyl-but-3-yn-2-ol.





Example 296

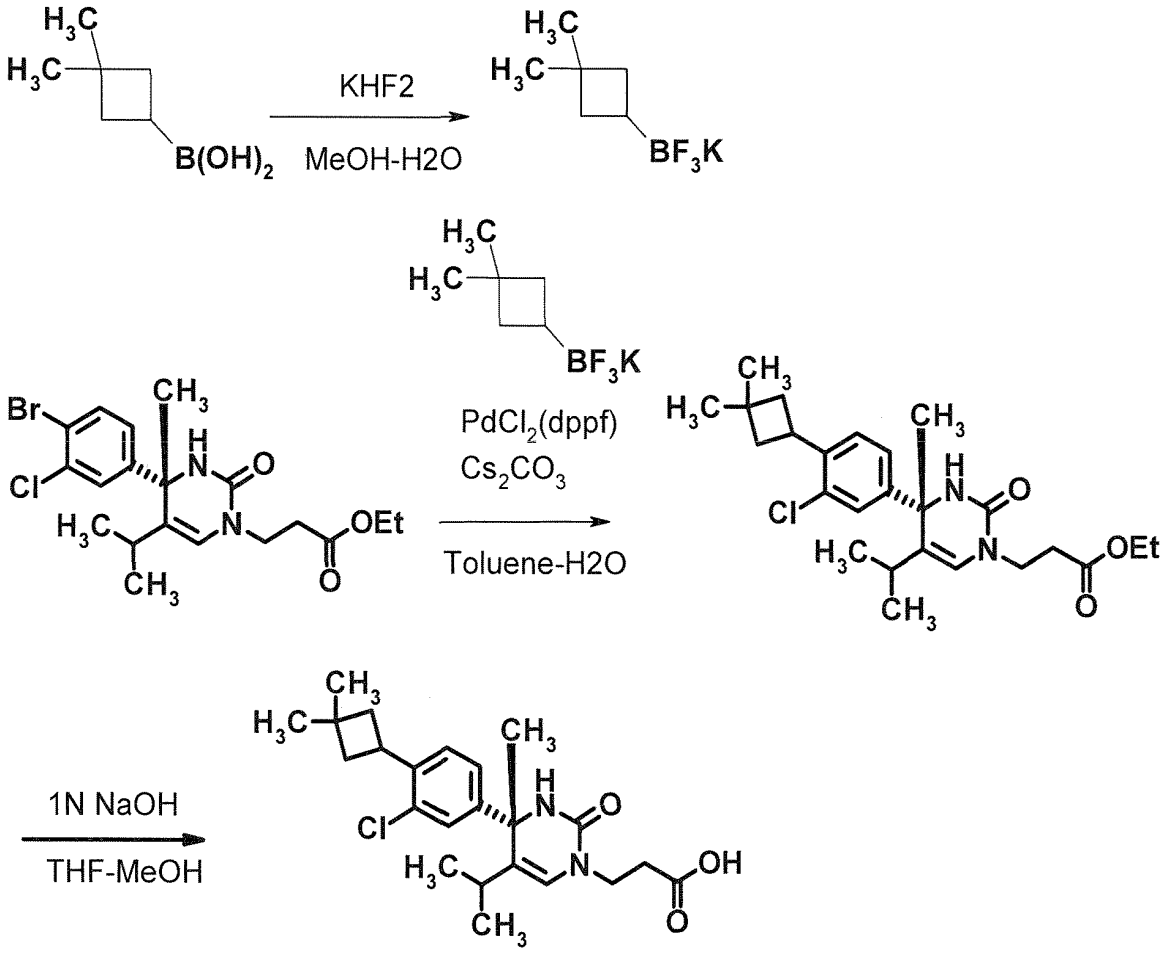
[0805] The compound of Example 296 was prepared according to the following reaction scheme.



Example 298

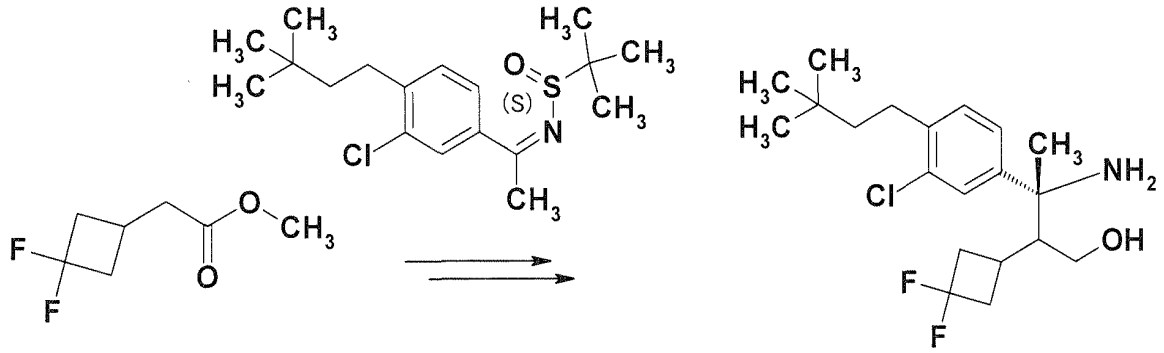
[0806] The compound of Example 298 was prepared according to the following reaction scheme. In the following reaction scheme, 3-[(S)-4-(4-bromo-3-chloro-phenyl)-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propi-

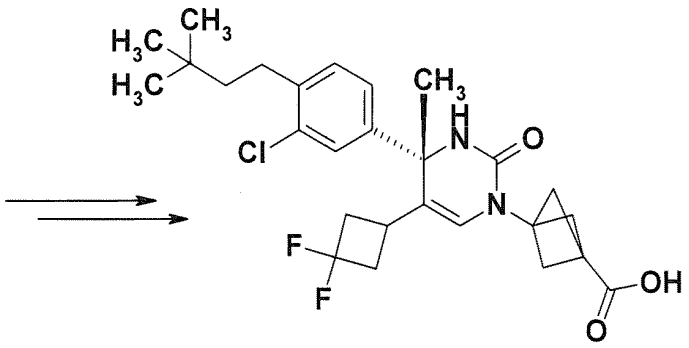
onic acid ethyl ester was synthesized in Example 116 Step 6.



Example 316

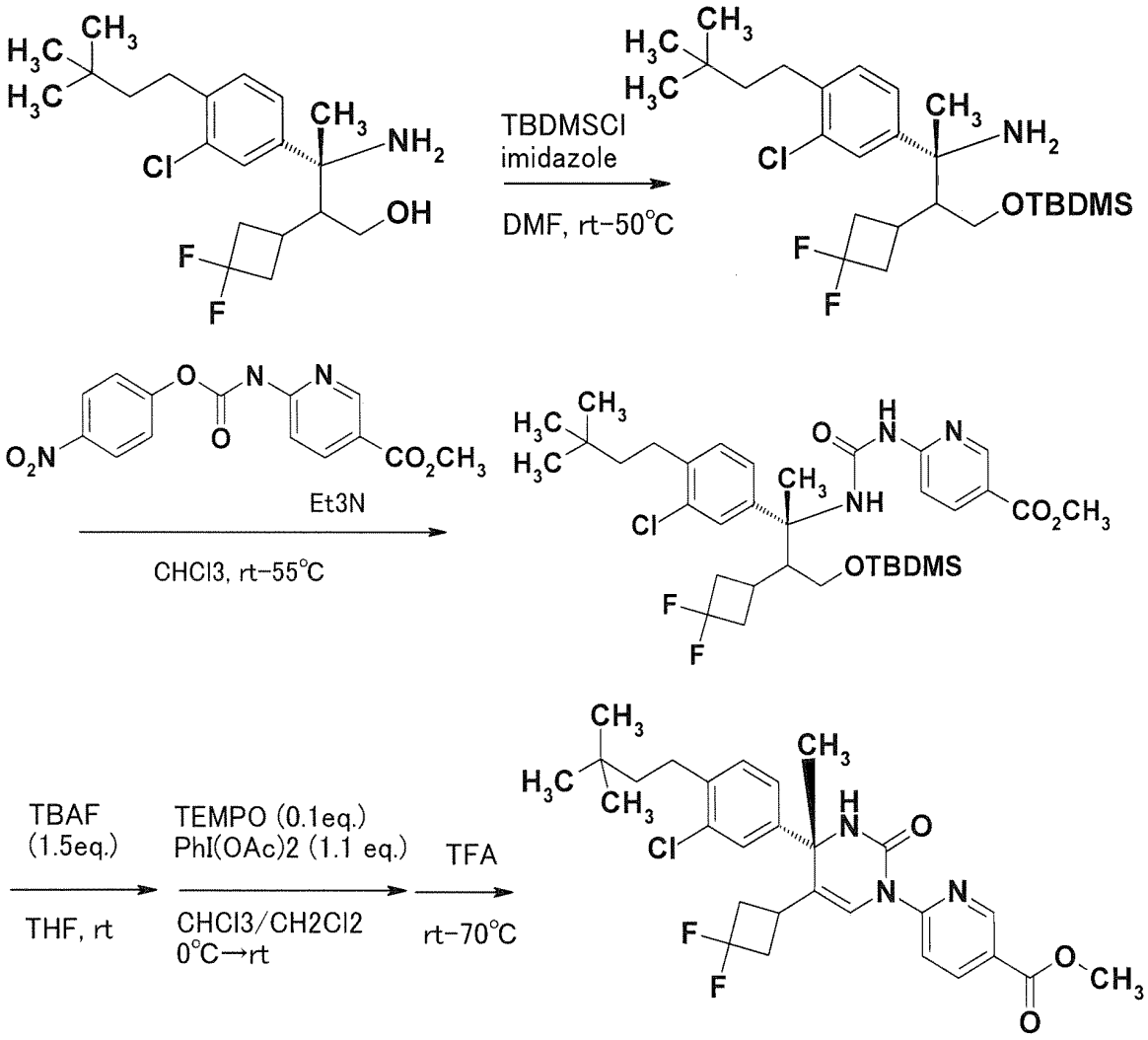
[0807] The compound of Example 316 was prepared using (3,3-difluoro-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester as follows according to the method of Example 229.

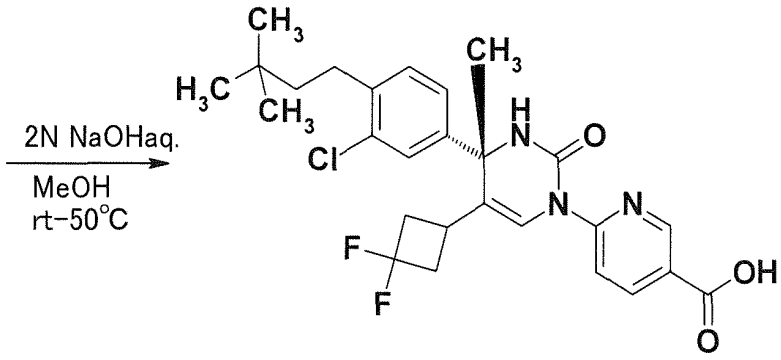




Example 320

[0808] The compound of Example 320 was prepared using (3,3-difluoro-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester as follows according to the method of Example 271.





[0809] According to the method of Example 87, Example 116, Example 154 or Example 159 using an optically active sulfinic acid amide (i.e., (S)-(-)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid amide), the following Example compounds were prepared.

Example 38, Example 113, Example 125, Example 126,
Example 127, Example 137, Example 140, Example 147,
Example 150, Example 157, Example 158, Example 161,
Example 162, Example 163, Example 164, Example 165,
Example 173, Example 175, Example 176, Example 177,
Example 178, Example 179, Example 183, Example 185,
Example 189

[0810] According to the method using the reaction of an optically active sulfinic acid amide the following Example compounds were prepared.

Example 190 to Example 357, other than Example 190, Example 191, Example 197, Example 198, Example 199, Example 200, Example 205, Example 212, Example 213, and Example 312

[0811] According to the method of Example 87, Example 116 or Example 130 using Cleisen reacton, the following Example compounds were prepared.

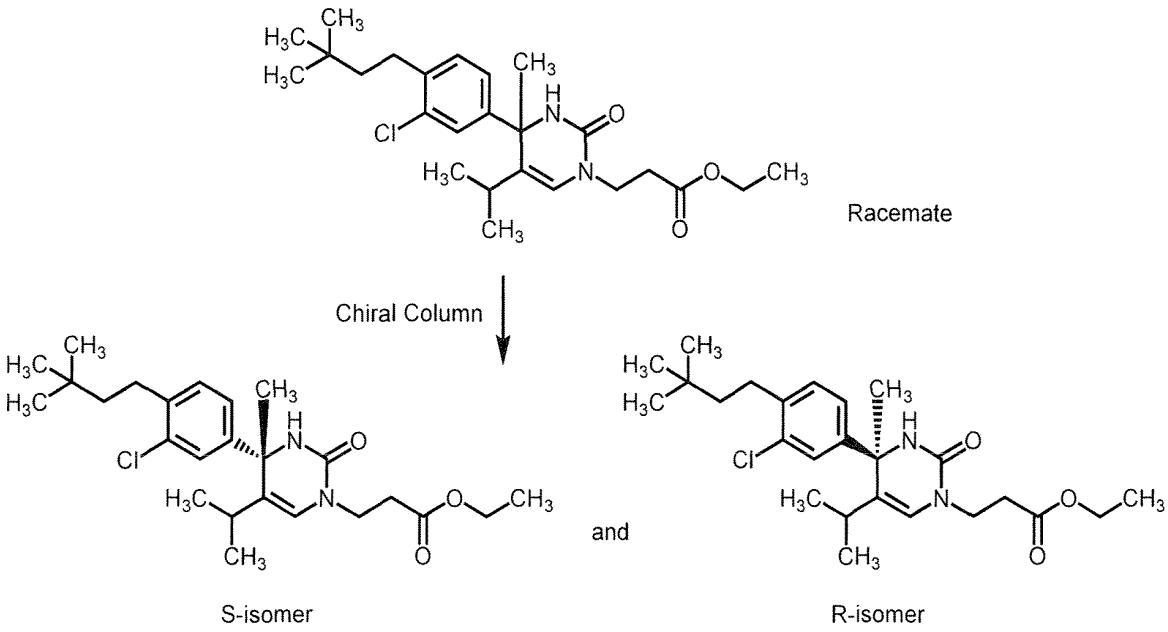
Example 9, Example 12, Example 13, Example 14,
Example 15, Example 16, Example 17, Example 18,
Example 19, Example 20, Example 21, Example 22,
Example 23, Example 24, Example 25, Example 26,
Example 27, Example 28, Example 29, Example 30,
Example 31, Example 32, Example 33, Example 34,
Example 35, Example 36, Example 37, Example 38,
Example 39, Example 40, Example 41, Example 42,
Example 43, Example 44, Example 45, Example 46,
Example 47, Example 48, Example 49, Example 50,
Example 51, Example 52, Example 53, Example 54,
Example 55, Example 56, Example 57, Example 58,
Example 59, Example 60, Example 61, Example 63,
Example 64, Example 65, Example 66, Example 67,
Example 68, Example 69, Example 70, Example 71,
Example 72, Example 73, Example 74, Example 75,
Example 76, Example 77, Example 78, Example 79,
Example 80, Example 81, Example 82, Example 83,
Example 84, Example 85, Example 86, Example 88,
Example 89, Example 90, Example 91, Example 92,
Example 93, Example 94, Example 95, Example 96,
Example 97, Example 98, Example 99, Example 100,
Example 103, Example 104, Example 105, Example 106,
Example 107, Example 108, Example 109, Example 110,
Example 111, Example 112, Example 114, Example 115,
Example 117, Example 118, Example 119, Example 120,
Example 121, Example 122, Example 123, Example 124,
Example 128, Example 129, Example 131, Example 132,
Example 133, Example 134, Example 135, Example 136,

Example 138, Example 139, Example 141, Example 142,
Example 143, Example 144, Example 145, Example 146,
Example 148, Example 149, Example 151, Example 152,
Example 153, Example 155, Example 156, Example 160,
Example 166, Example 167, Example 168, Example 169,
Example 170, Example 171, Example 172, Example 174,
Example 180, Example 181, Example 182, Example 184,
Example 186, Example 188

[0812] According to the method using the Cleisen reaction, the following Example compounds were prepared.
Example 190, Example 191, Example 197, Example 198,
Example 199, Example 200, Example 205, Example 312

[0813] When an Example compound is an optically active product, a desirable enantiomer was obtained by a chiral column separation and purification of a racemate intermediate (e.g. an ethyl ester intermediate).

[0814] For example, the following example is illustrated (see Example 87, Steps 13 and 14, a method for preparation using Cleisen reaction).



[0815] Each absolute configuration of each enantiomer was estimated on the basis of the followings:

1) A consistency of the retention times in a chiral column of an optically active product obtained in the method using an optically active sulfinic acid amide and an optically active product obtained by the method using Cleisen reaction and a separation using a chiral column;
2) A certain regularity in the retention times in a chiral column of a methyl ester intermediate or an ethyl ester intermediate of a compound in the present invention and the like;
3) A certain regularity in the strength of the biological activity value of each enantiomer of a compound in the present invention (Test Example 1); and/or
4) Results of X-ray structural analysis of a co-crystal of a compound having an RORγ antagonist activity (i.e. a related compound having the same 4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one skeleton as the compound of the present invention) and RORγ.

[0816] Absoute configurations of parts of Example compounds and the intermediates were determined by single crystal X-ray structural analysis.

[0817] According to Example 5, the following Example compounds were prepared using Biginelli reaction.
Example 1, Example 2, Example 3, Example 4,
Example 6, Example 7, Example 8, Example 10,
Example 11, Example 62, Example 101, Example 102,
Example 187

[0818] Chemical structures and structural information of Example compounds prepared as above are shown in the

following tables.

[0819] In the tables, i) refers to a stereochemistry of the Example compound, ii) refers to physical data (such as the retention time in a chiral column) and analytical conditions for the Example compound, or physical data (such as the retention time in a chiral column) and analytical conditions for a precursor or intermediate such as an ester of the Example compound.

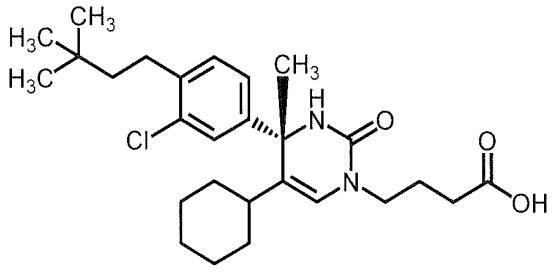
[0820] In the tables,

"Chiral column IA-3" refers to CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ × 15 cm manufactured by DAICEL Corporation, "Chiral column IC" refers to CHIRALPAK IC 0.46 cmφ × 25 cm manufactured by DAICEL Corporation, "Chiral column IF-3" refers to CHIRALPAK IF-3 0.46 cmφ × 15 cm manufactured by DAICEL Corporation, "Chiral column AD-3R" refers to CHIRALPAKAD-3R 0.46 cmφ × 15 cm manufactured by DAICEL Corporation, and "Chiral column AS-3R" refers to CHIRALPAKAS-3R 0.46 cmφ × 15 cm manufactured by DAICEL Corporation.

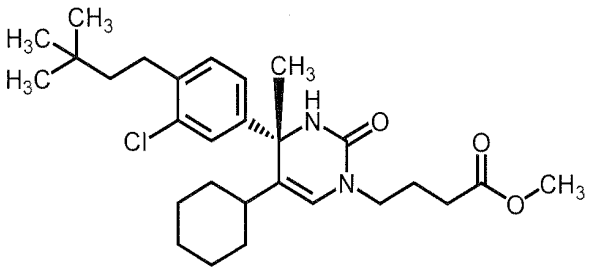
[0821] In the tables, "JAIGEL-ODS-AP-A" refers to an analytical column JAIGEL-ODS-AP-A, SP-120-10, φ6 × 25 cm of Japan Analytical Industry Co., Ltd.

[0822] In the tables, for example, "Chiral column IC, IPA/Hexane=3/7, 1 ml/min, Retention time 8.1 min" refers to "Chiral column, Mobile phase, Flow rate, Retention time, used in the measurement". "IPA" refers to isopropanol. "Hex" or "hexane" refers to n-hexane. "TFA" refers to trifluoroacetic acid.

[0823] In the tables, for example, "the optical purity of a methyl ester of Example 32 was > 99%ee" refers to "IIPLC analysis using a chiral column for a methyl ester, a synthetic precursor, of Example 32 showed that the optical purity was > 99%ee".



Example 32

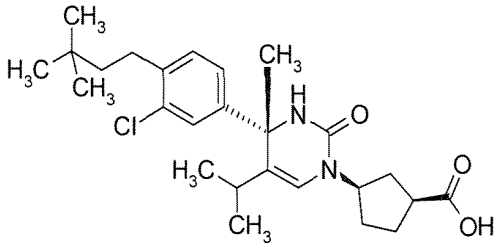


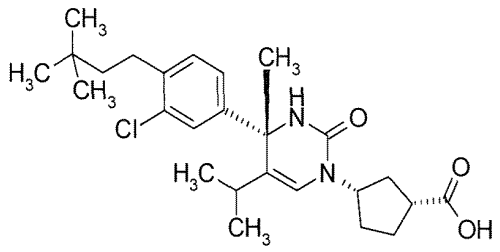
Methyl ester of Example 32

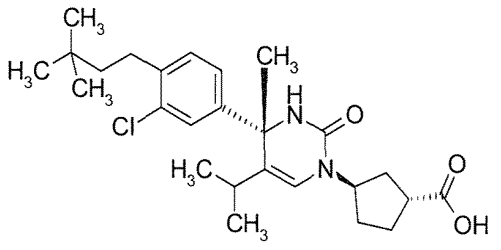
[0824] In the tables, HPLC analyses of Examples 38, 87, and 116 using a chiral column were determined with samples synthesized by a method using Cleisen reaction.

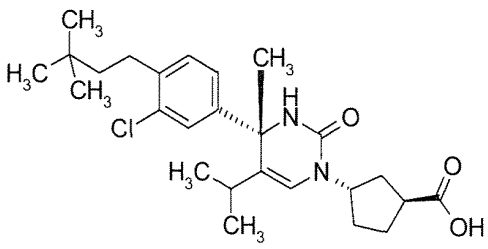
[0825] The specific optical rotations were determined with samples synthesized by a method using an optically active sulfinic acid amide.

[0826] In the tables, Example 64, Example 278, Example 279, and Example 280 are different with each other and any one of the following isomeric compounds, respectively.

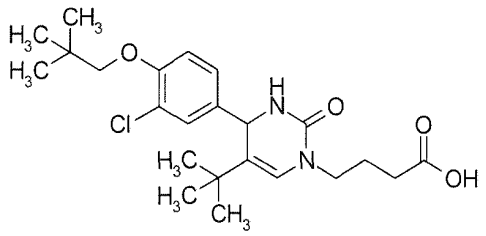
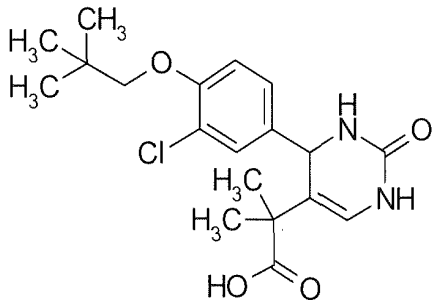
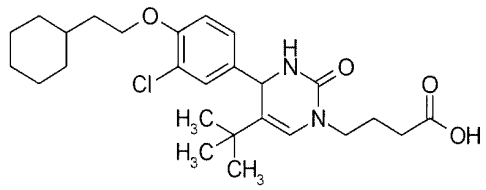
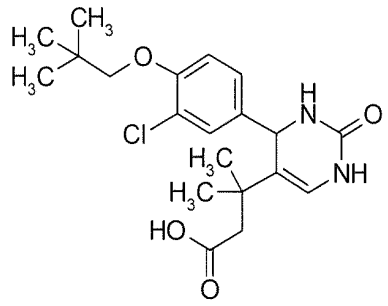
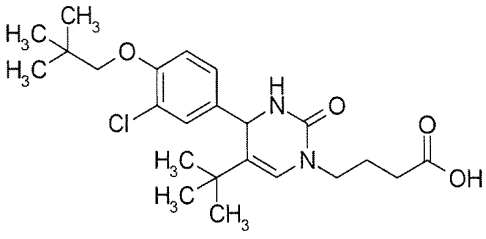
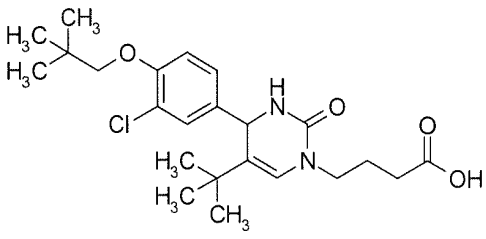




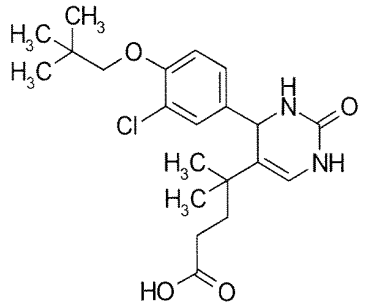
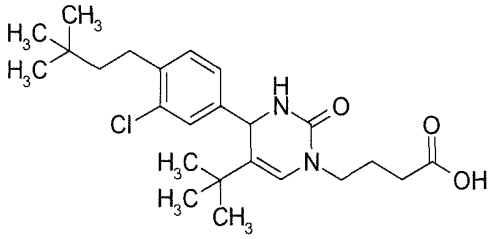
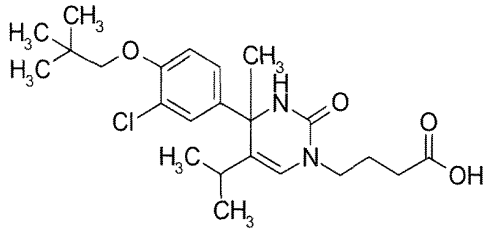
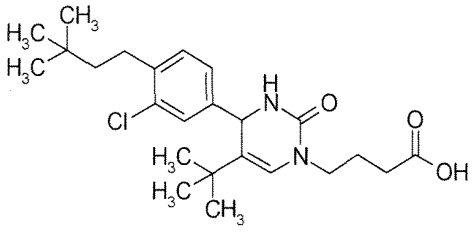
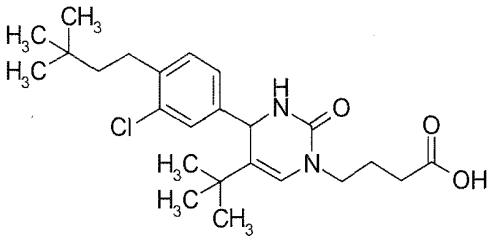
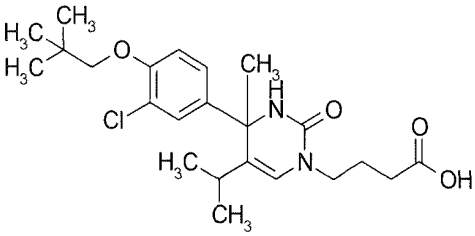




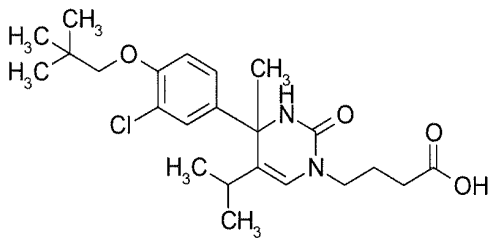
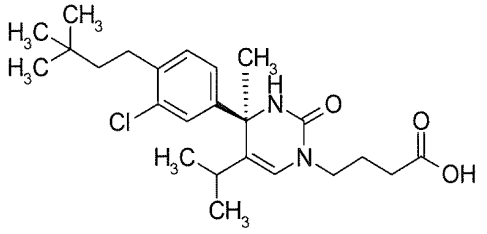
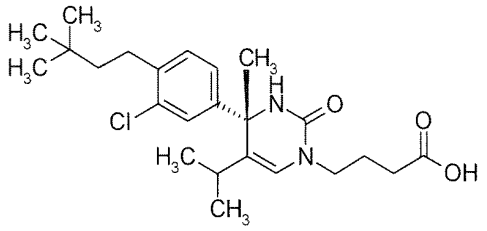
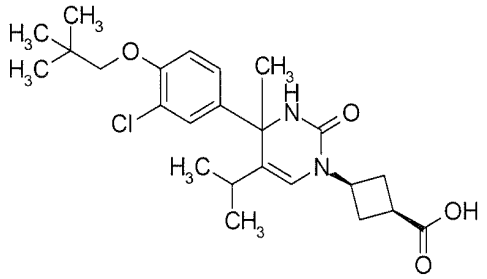
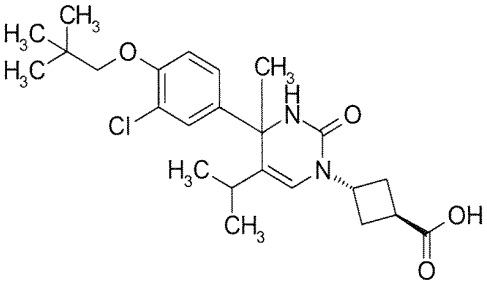
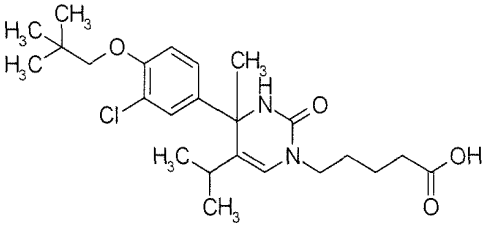
[Table 1]

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
1		i) Racemate
2		i) Racemate
3		i) Racemate
4		i) Racemate
5		i) Optically active product of Example 1 Enantiomer of Example 6 ii) Optical purity was >99%ee Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1 Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 13.5 min
6		i) Optically active product of Example 1 Enantiomer of Example 5 ii) Optical purity was >99%ee Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 16.7 min

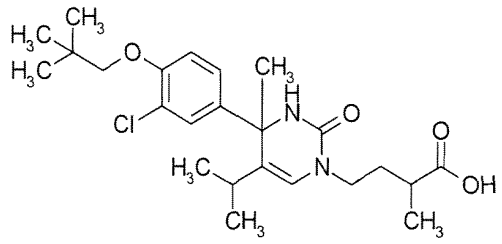
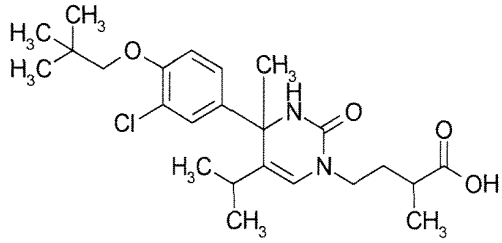
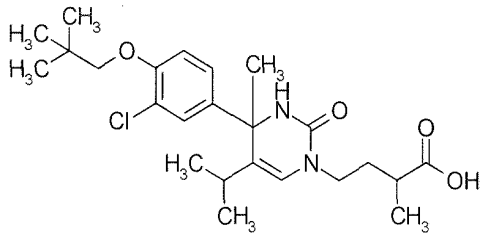
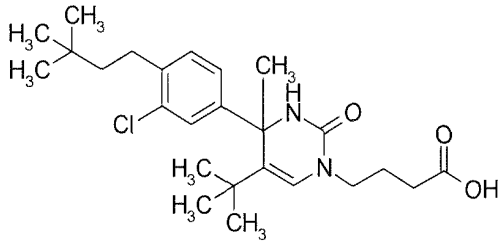
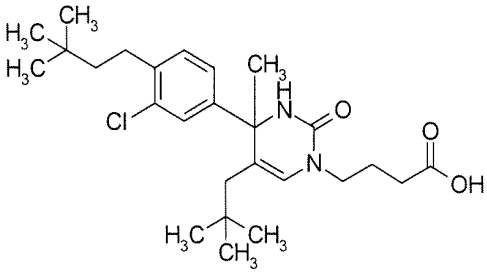
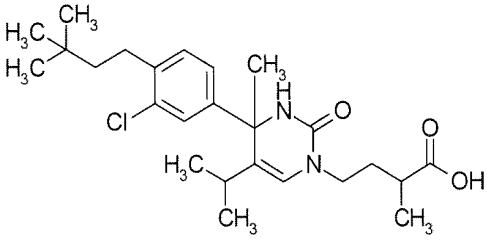
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
7		i) Racemate
8		i) Racemate
9		i) Racemate
10		i) Optically active product of Example 8 Enantiomer of Example 11 ii) Optical purity was >99%ee Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 13.6 min
11		i) Optically active product of Example 8. Optical purity was >99%ee Enantiomer of Example 10 ii) Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 12.6 min
12		i) Optically active product of Example 9 Enantiomer of Example 13 ii) Optical purity of methyl ester of Example 12 was 99.9%ee Chiral column IC, IPA/hexane=30/70, 1 ml/min, Retention time 7.1 min

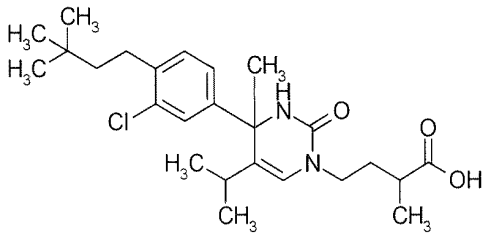
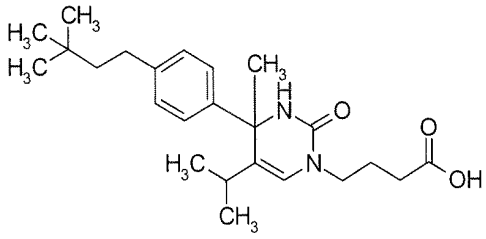
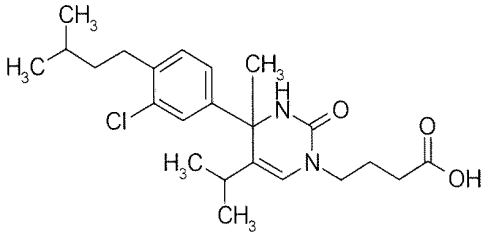
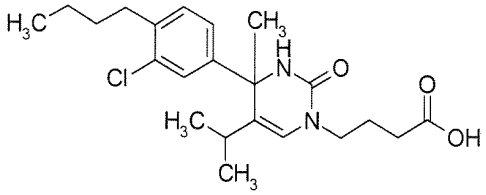
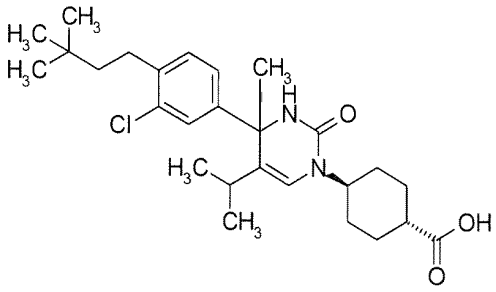
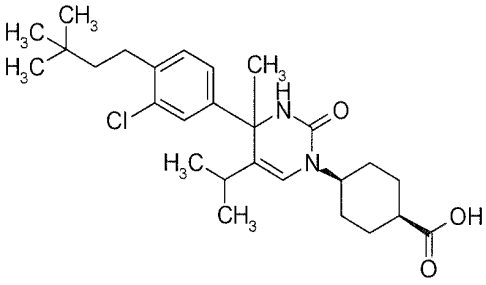
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
13		i) Optically active product of Example 9 Enantiomer of Example 12 ii) Optical purity of methyl ester of Example 13 was 98.9%ee Chiral column IC, IPA/hexane=30/70, 1 ml/min, Retention time 8.1 min
14		i) Enantiomer of Example 15 ii) Optical purity was >99%ee Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, Flow rate =0.5 ml/min, Retention time 11.4 min
15		i) Enantiomer of Example 14 ii) Optical purity was >99%ee Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, Flow rate =0.5 ml/min, Retention time 12.7 min
16		i) Racemate
17		i) Racemate
18		i) Racemate

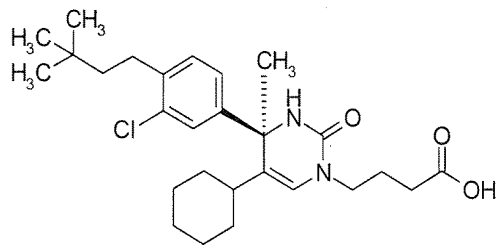
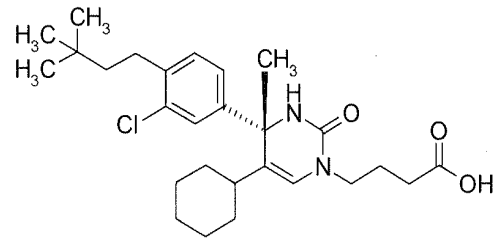
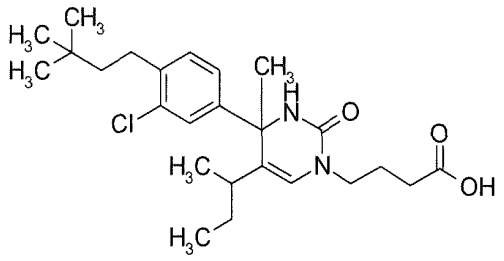
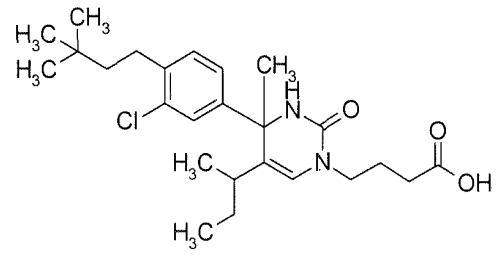
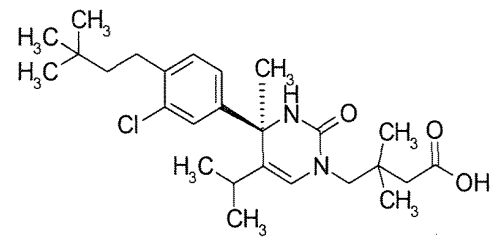
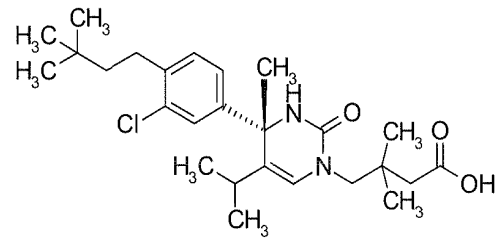
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
19		i) Single enantiomer Example 19, Example 20, and Example 21 are diastereomers with each other ii) 96.7%d.e Chiral column IC, IPA/hexane/TFA=3/7/0.1, 1 ml/min, Retention time 5.8 min,
20		i) Single enantiomer Example 19, Example 20, and Example 21 are diastereomer with each other ii) 96.2%d.e. Chiral column IC, IPA/hexane/TFA=3/7/0.1, 1 ml/min, Retention time 5.3 min
21		i) A mixture of two diastereomers Example 19, Example 20, and Example 21 are diastereomer with each other ii) Chiral column IC, IPA/hexane/TFA=1/9/0.1, 1 ml/min, Retention time 12.9 min, 13.3 min
22		i) Racemate
23		i) Racemate
24		i) A mixture of two diastereomers ii) Methyl ester of Example 24 analytical condition Chiral column IF-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.6 min, 8.7 min

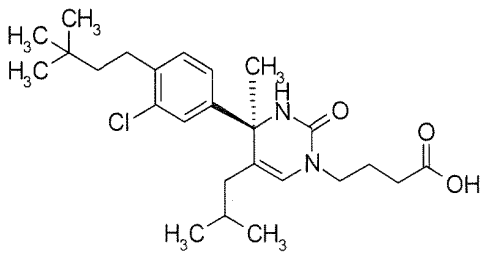
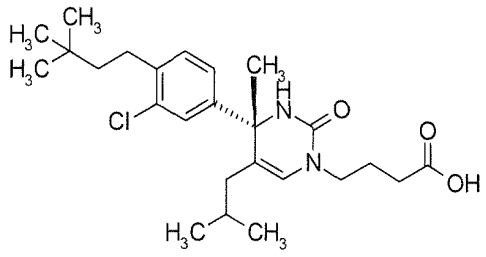
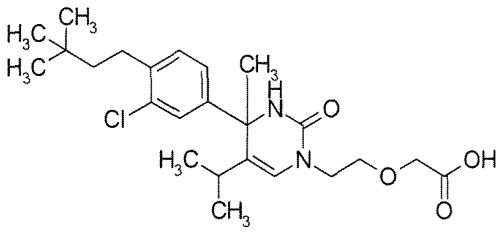
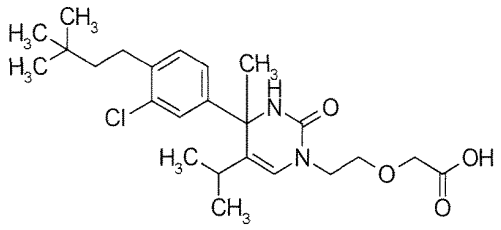
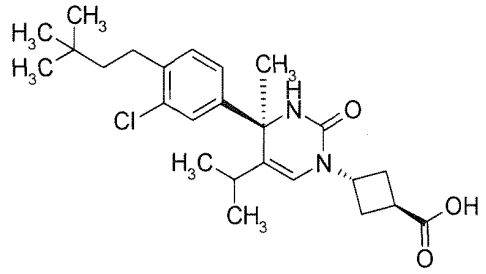
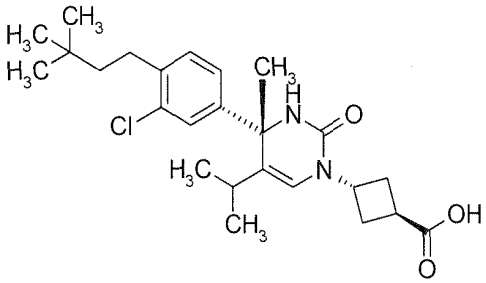
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
25		i) A mixture of two diastereomers ii) Methyl ester of Example 25 analytical condition Chiral column IF-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 12.5 min, 13.3 min
26		i) Racemate
27		i) Racemate
28		i) Racemate
29		i) Racemate
30		i) Racemate

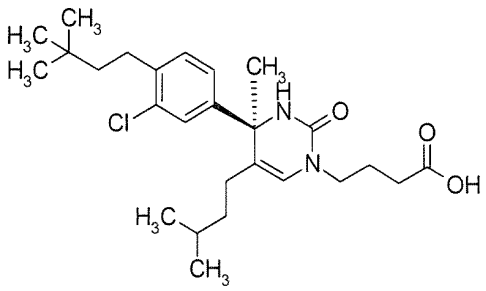
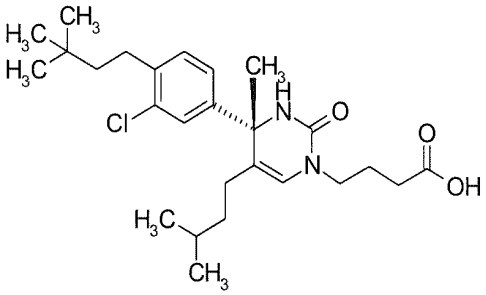
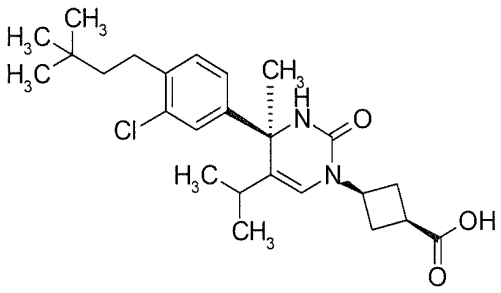
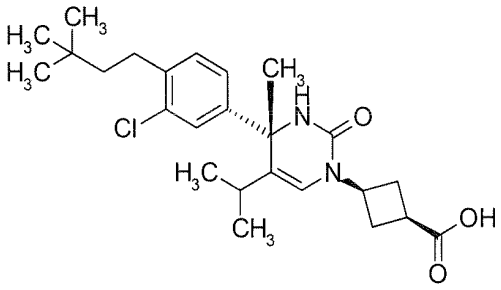
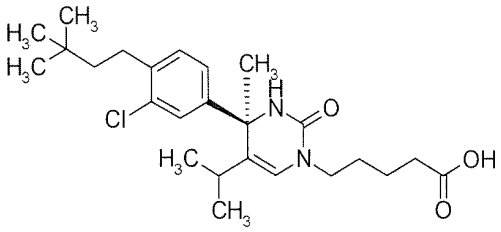
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
31		i) Enantiomer of Example 32 ii) Optical purity of methyl ester of Example 31 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.7 min
32		i) Enantiomer of Example 31 ii) Optical purity of methyl ester of Example 32 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20. Flow rate 1 ml/min. Retention time 4.6 min
33		i) A mixture of two diastereomers ii) Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, 0.5 ml/min, Retention time 12.60 min
34		i) A mixture of two diastereomers ii) Chiral column AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, 0.5 ml/min, Retention time 13.25 min, 14.05 min
35		i) Enantiomer of Example 36 ii) Optical purity was >99.5%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA=5/95/0.1, 1 ml/min, Retention time 4.91 min
36		i) Enantiomer of Example 35 ii) Optical purity was >99.5%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA=5/95/0.1, 1 ml/min, Retention time 8.08 min

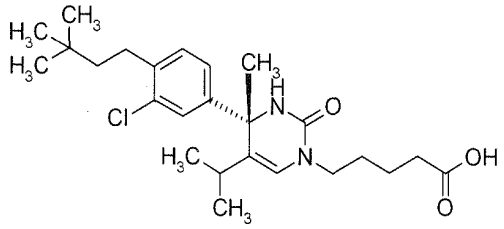
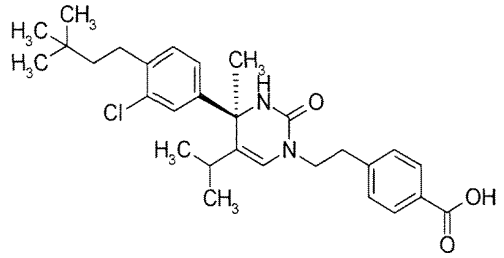
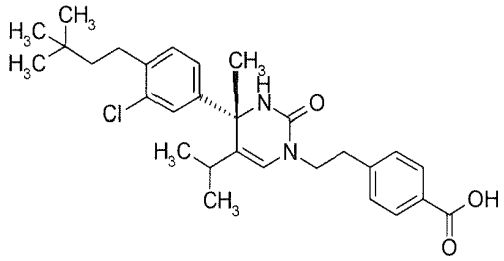
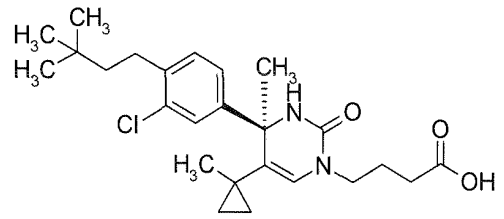
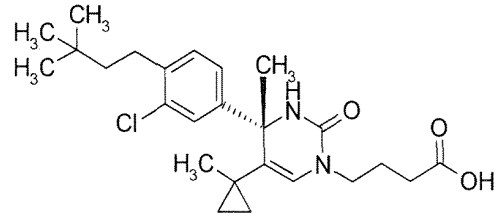
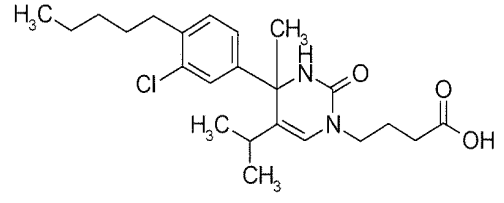
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
37		i) Enantiomer of Example 38 ii) 92%ee Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 6.5 min
38		i) Enantiomer of Example 37 ii) >99%ee Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 10.0 min $[\alpha]_D^{25}$ = +106.5° (C = 1.00, MeOH)
39		i) Enantiomer of Example 40 ii) Optical purity of methyl ester of Example 39 was >99%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA= 10/90/0.1, 1 ml/min, Retention time 6.32 min
40		i) Enantiomer of Example 39 ii) Optical purity of methyl ester of Example 40 was >99%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA= 10/90/0.1, 1 ml/min, Retention time 9.27 min
41		i) Enantiomer of Example 42 ii) Optical purity of methyl ester of Example 41 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.8 min
42		i) Enantiomer of Example 41 ii) Optical purity of methyl ester of Example 42 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 10.2 min

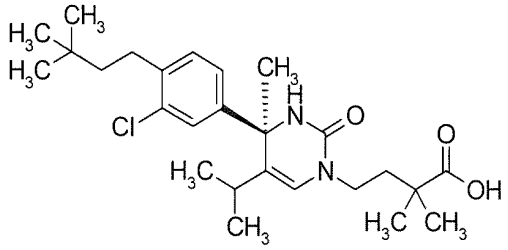
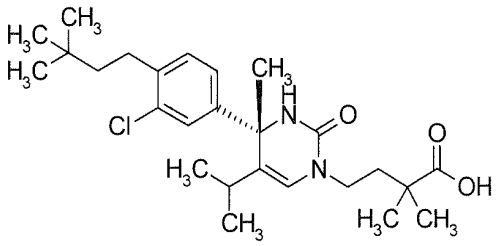
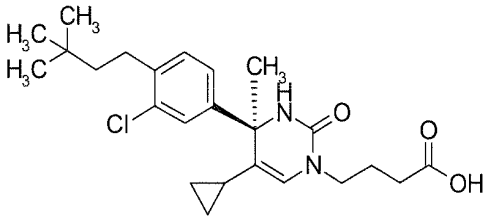
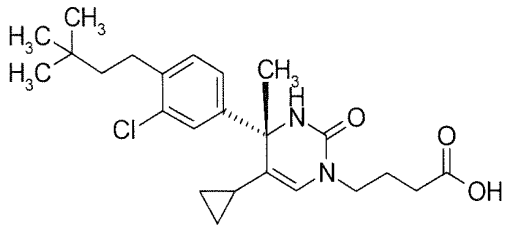
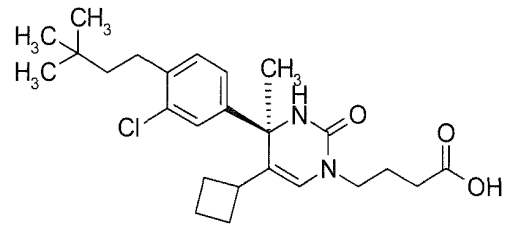
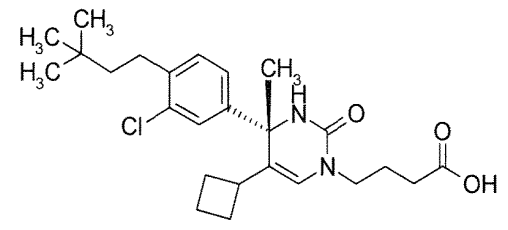
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
43		i) Enantiomer of Example 44 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 43 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.0 min
44		i) Enantiomer of Example 43 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 44 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.0 min
45		i) Enantiomer of Example 46 ii) Optical purity of methyl ester of Example 45 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.4 min
46		i) Enantiomer of Example 45 ii) Optical purity of methyl ester of Example 46 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.7 min
47		i) Enantiomer of Example 48 ii) Optical purity of methyl ester of Example 47 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.3 min

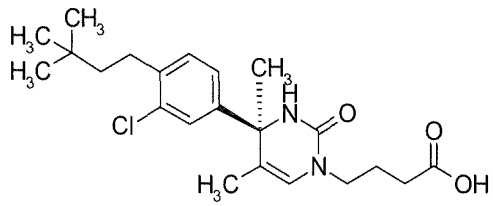
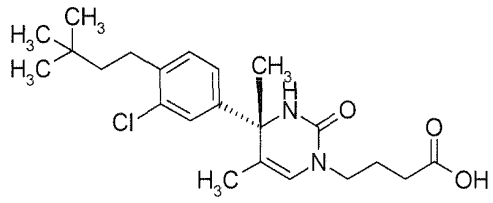
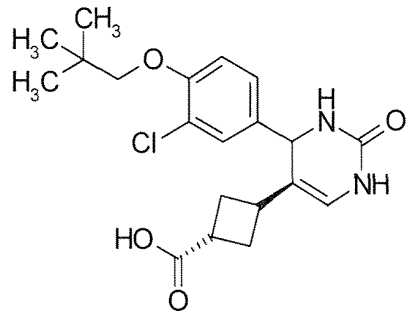
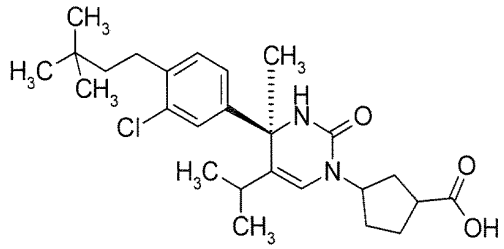
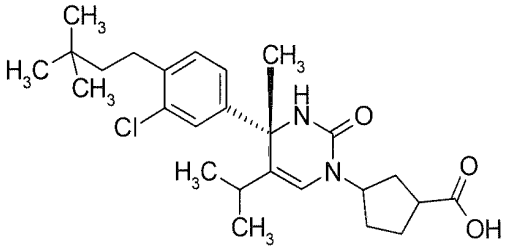
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
48		i) Enantiomer of Example 47 ii) Optical purity of methyl ester of Example 48 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.3 min
49		i) Enantiomer of Example 50 ii) Optical purity of methyl ester of Example 49 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.3 min
50		i) Enantiomer of Example 49 ii) Optical purity of methyl ester of Example 50 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.3 min
51		i) Enantiomer of Example 52 ii) Optical purity of methyl ester was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.0 min
52		i) Enantiomer of Example 51 ii) Optical purity of methyl ester of Example 52 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.9 min
53		i) Racemate

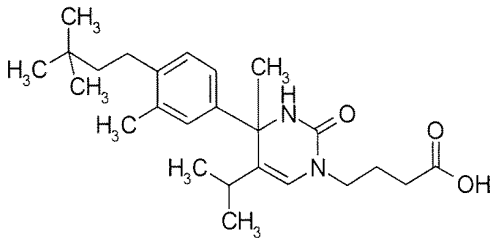
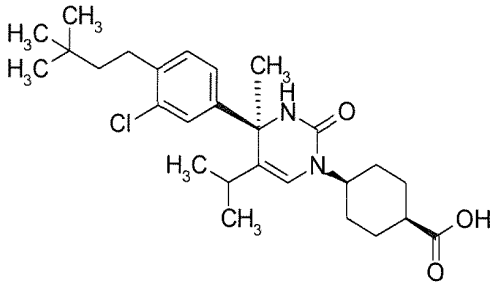
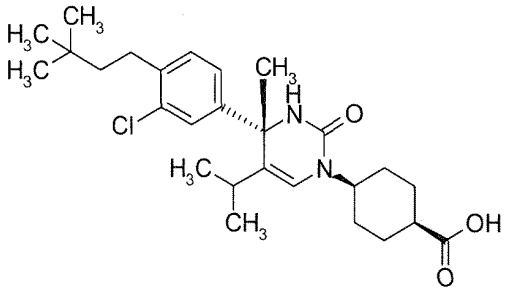
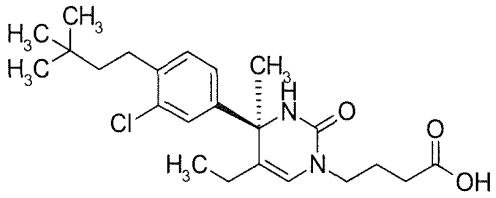
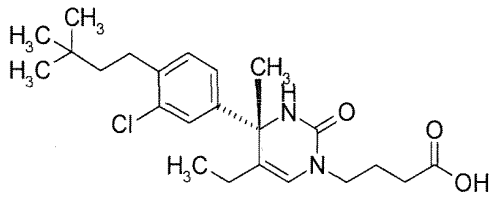
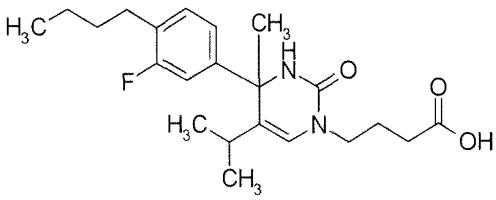
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
54		i) Enantiomer of Example 55 ii) Optical purity of methyl ester of Example 54 was >99%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1 ml/min, Retention time 3.65 min
55		i) Enantiomer of Example 54 ii) Optical purity of methyl ester of Example 55 was >99%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1. 1 ml/min, Retention time 6.01 min
56		i) Enantiomer of Example 57 ii) Optical purity of methyl ester of Example 56 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.8 min
57		i) Enantiomer of Example 58 ii) Optical purity of methyl ester of Example 57 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.5 min
58		i) Enantiomer of Example 59 ii) Optical purity of methyl ester of Example 57 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.2 min
59		i) Enantiomer of Example 58 ii) Optical purity of methyl ester was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.1 min

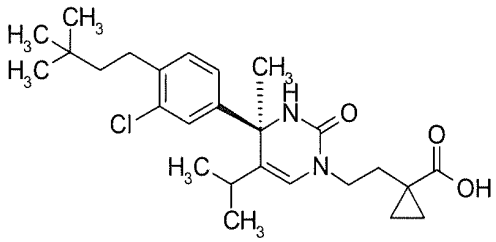
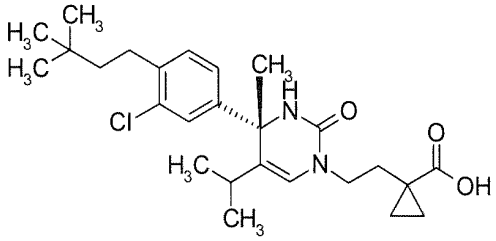
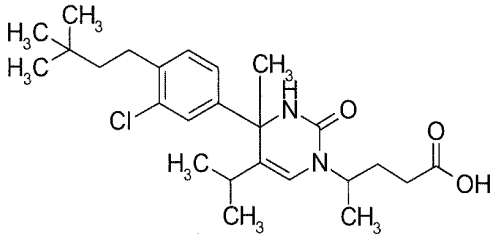
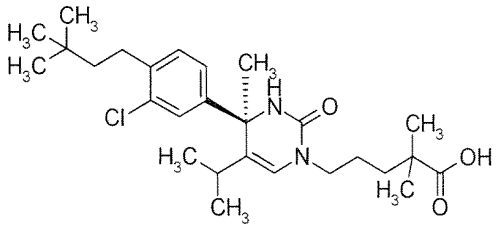
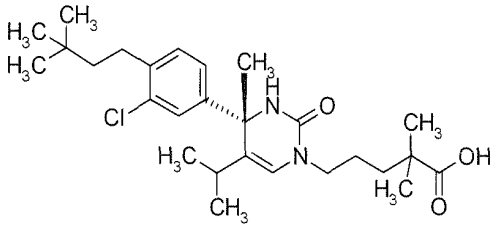
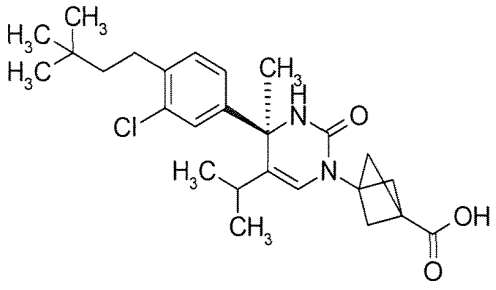
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
60		i) Enantiomer of Example 61 ii) Optical purity of methyl ester of Example 60 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.1 min
61		i) Enantiomer of Example 60 ii) Optical purity of methyl ester of Example 61 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 9.6 min
62		i) Racemate
63		i) Single enantiomer Stereochemistry of cyclopentane ring not determined ii) Optical purity of methyl ester of Example 63 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.3 min
64		i) Single enantiomer Stereochemistry of cyclopentane ring not determined Examples 64, 278, 279, and 280 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of methyl ester of Example 64 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.3 min Optical purity of Example 64 was >99%ee Analytical condition of Example 64 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 9.6 min.

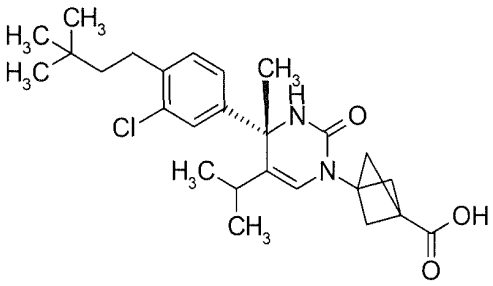
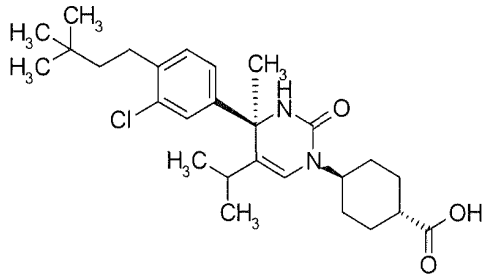
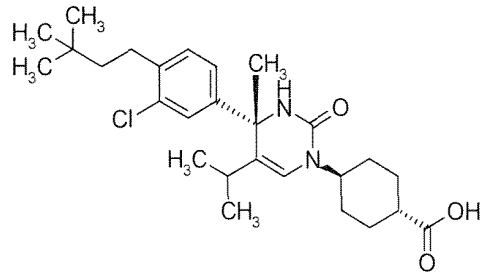
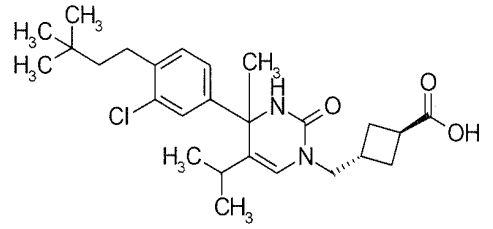
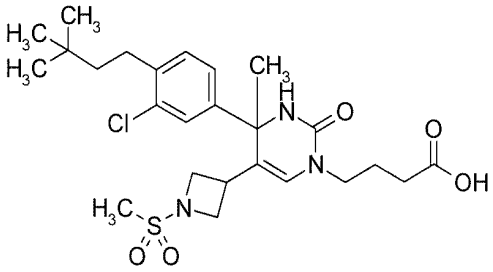
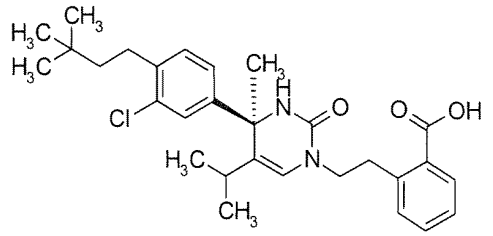
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
65		i) Racemate
66		i) Enantiomer of Example 67 ii) Optical purity of methyl ester of Example 66 was >98%ee Chiral column IF-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1 ml/min, Retention time 8.69 min
67		i) Enantiomer of Example 66 ii) Optical purity of methyl ester of Example 67 was >98%ee Chiral column IF-3, IPA/Hex/TFA= 10/90/0.1, 1 ml/min, Retention time 10.26 min
68		i) Enantiomer of Example 69 ii) Optical purity of methyl ester of Example 68 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.3 min
69		i) Enantiomer of Example 68 ii) Optical purity of methyl ester of Example 69 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.4 min
70		i) Racemate

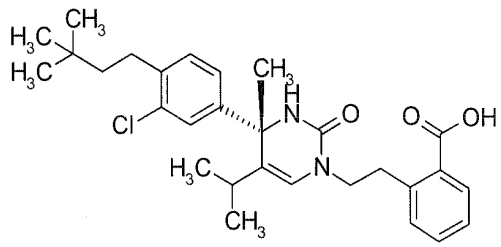
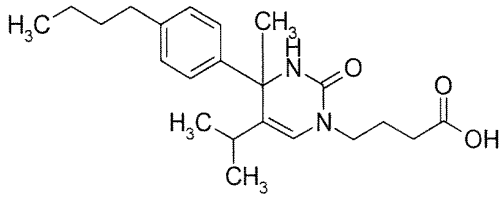
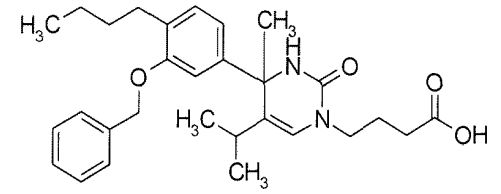
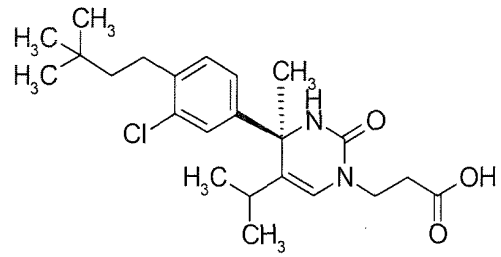
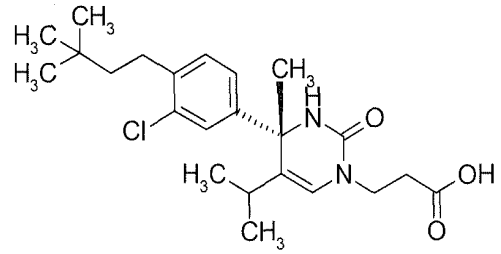
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
71		i) Enantiomer of Example 72 ii) Optical purity of methyl ester of Example 71 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.2 min
72		i) Enantiomer of Example 71 ii) Optical purity of methyl ester of Example 72 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.5 min
73		i) Diastereomer mixture ii) Analytical condition of methyl ester of Example 73 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.6 min, 4.6 min, 7.0 min, 7.7 min Example 73 was prepared by hydrolysis of two diastereomer mixtures with 7.0 min and 7.7 min of retention times among the isomers.
74		i) Enantiomer of Example 75 ii) Optical purity of methyl ester of Example 74 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.8 min
75		i) Enantiomer of Example 74 ii) Optical purity of methyl ester of Example 75 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.0 min
76		i) Enantiomer of Example 77 ii) Optical purity of methyl ester of Example 76 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.7 min

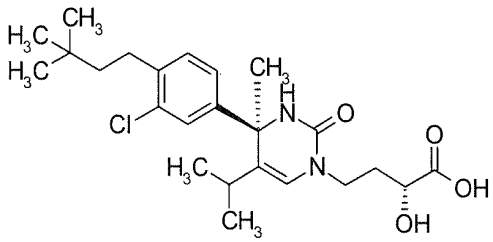
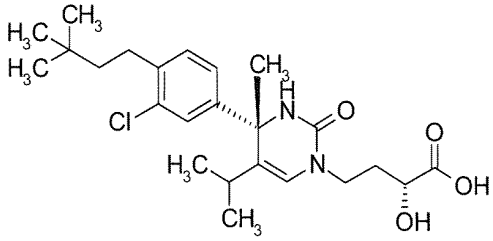
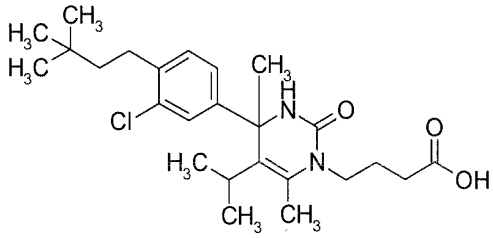
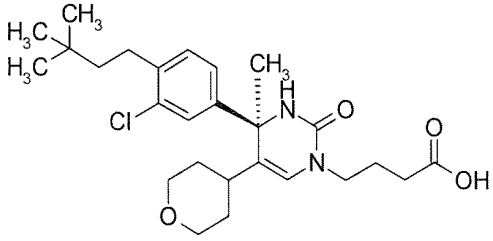
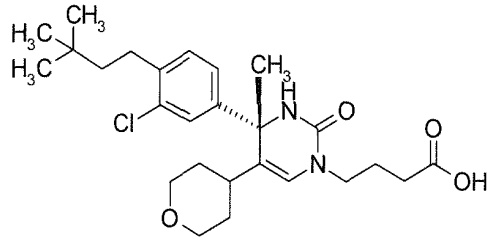
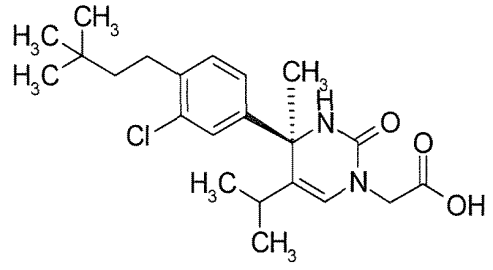
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
77		i) Enantiomer of Example 76 ii) Optical purity of methyl ester of Example 77 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.1 min
78		i) Enantiomer of Example 79 ii) Optical purity of methyl ester of Example 78 was >99.5%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1 ml/min, Retention time 5.27 min
79		i) Enantiomer of Example 78 ii) Optical purity of methyl ester of Example 79 was >99.5%ee Chiral column IA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1 ml/min. Retention time 9.25 min
80		i) Racemate
81		i) Racemate
82		i) Enantiomer of Example 83 ii) Optical purity of methyl ester of Example 82 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.2 min

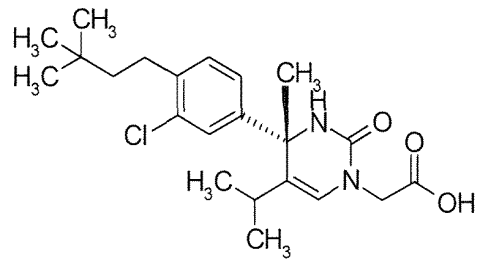
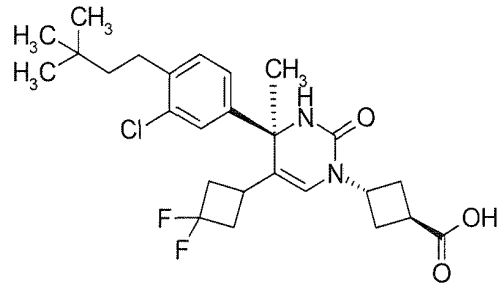
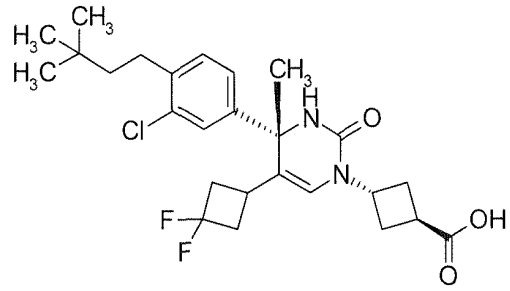
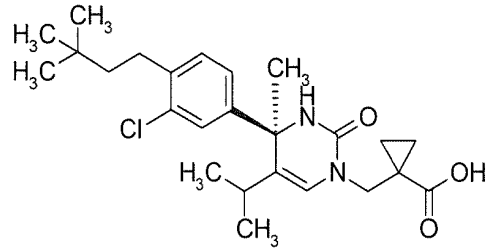
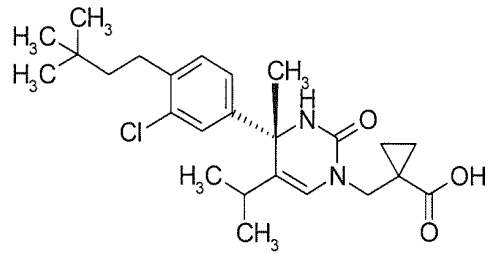
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
83		i) Enantiomer of Example 82 ii) Optical purity of methyl ester of Example 83 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.3 min
84		i) Racemate
85		i) Racemate
86		i) Enantiomer of Example 87 ii) Optical purity of ethyl ester was >99%ee Analytical condition of ethyl ester of Example 86 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.9 min Optical purity of Example 86 was >99%ee Analytical condition of Example 86 Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 6.0 min
87		i) Enantiomer of Example 86 ii) Optical purity of ethyl ester was >99%ee Analytical condition of ethyl ester of Example 87 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.1 min Optical purity of Example 87 was >99%ee Analytical condition of Example 87
		Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min Retention time 9.0 min $[\varphi]_D^{25}$ = +112.6° (C = 1.00, MeOH)

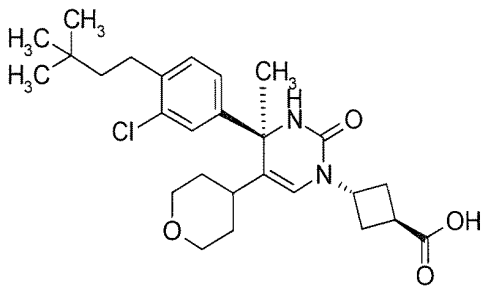
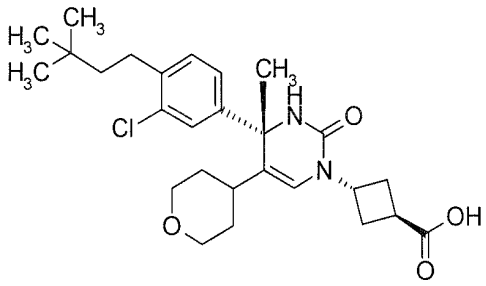
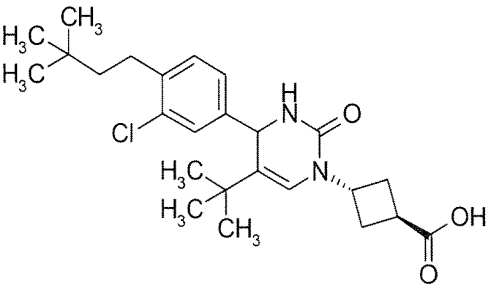
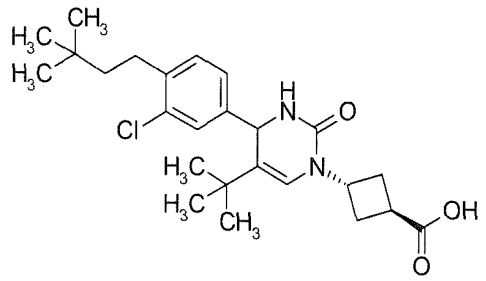
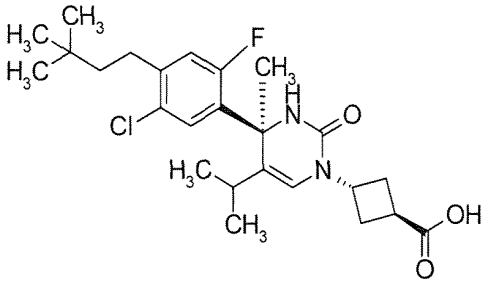
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
88		i) Diastereomer of Example 89 ii) Optical purity of methyl ester of Example 88 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.7 min
89		i) Diastereomer of Example 88 ii) Optical purity of methyl ester of Example 89 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.6 min
90		i) Racemate
91		i) Enantiomer of Example 92 ii) Optical purity of methyl ester of Example 91 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20. Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.5 min
92		i) Enantiomer of Example 91 ii) Optical purity of methyl ester of Example 92 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20. Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.5 min
93		i) Enantiomer of Example 94 ii) Optical purity of methyl ester of Example 93 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.3 min

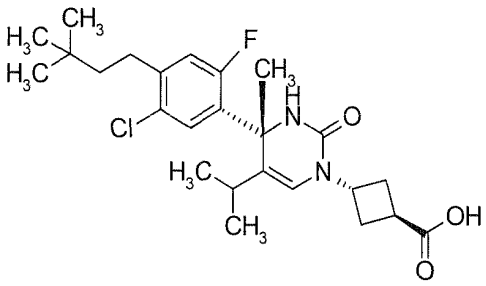
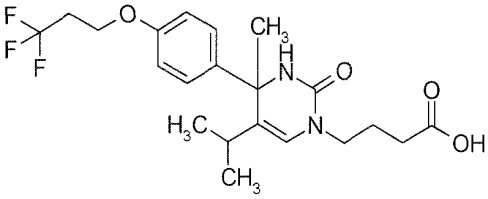
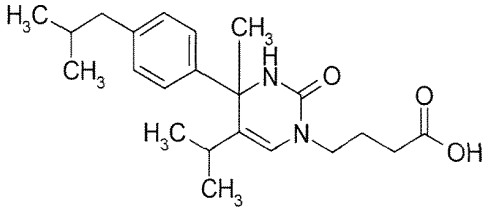
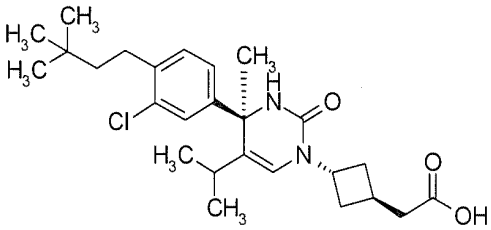
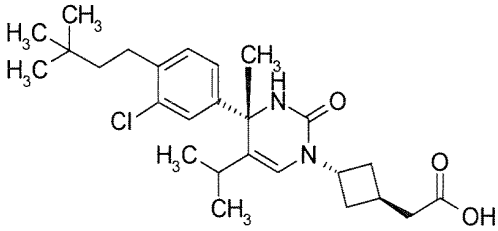
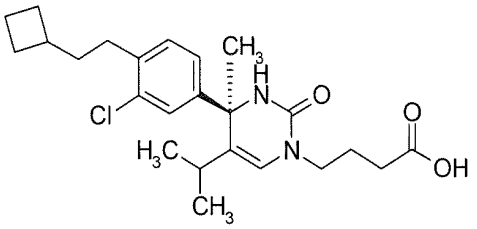
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
94		i) Enantiomer of Example 93 ii) Optical purity of methyl ester of Example 94 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.8 min
95		i) Enantiomer of Example 96 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 95 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.0 min
96		i) Enantiomer of Example 95 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 96 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 9.7 min
97		i) Enantiomer of Example 98 ii) Optical purity of ethyl ester of Example 97 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.2 min
98		i) Enantiomer of Example 97 ii) Optical purity of ethyl ester of Example 98 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.2 min

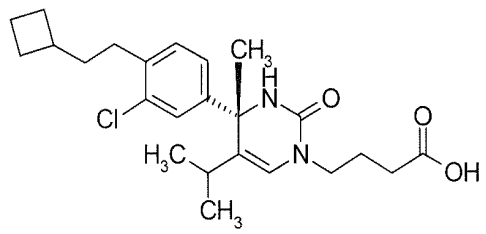
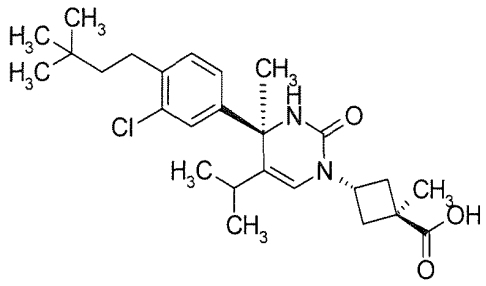
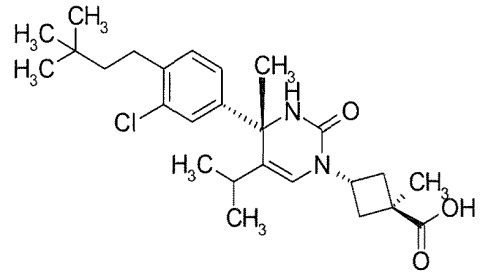
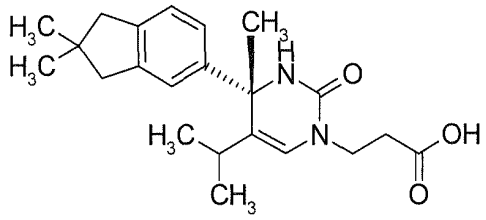
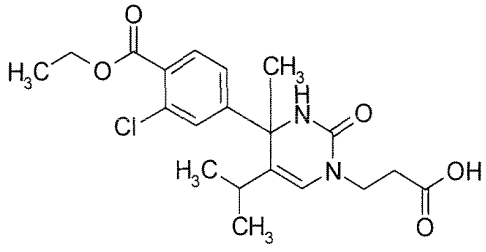
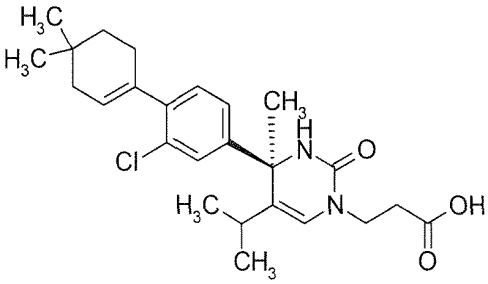
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
99		i) Enantiomer of Example 100 ii) Optical purity of methyl ester of Example 99 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.3 min
100		i) Enantiomer of Example 99 ii) Optical purity of methyl ester of Example 100 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.9 min
101		i) Enantiomer of Example 102 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 101 Chiral column IA-3. hexane/IPA=80/20. Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.3 min
102		i) Enantiomer of Example 101 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 102 Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20. Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.9 min
103		i) Enantiomer of Example 104 ii) Optical purity of methyl ester of Example 103 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.7 min

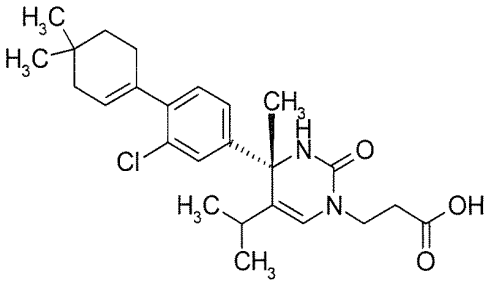
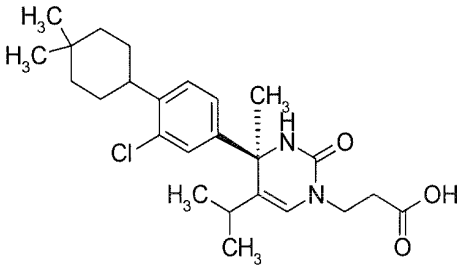
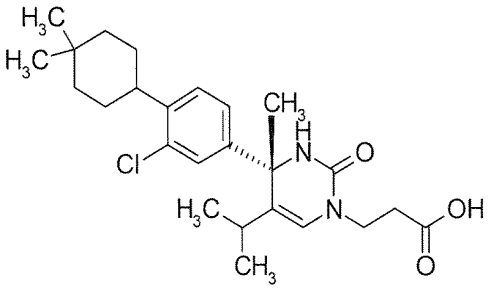
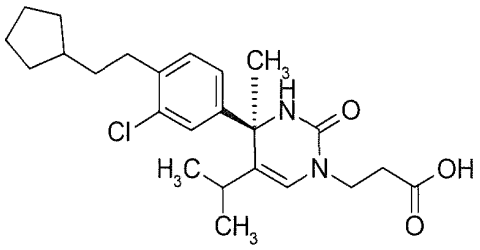
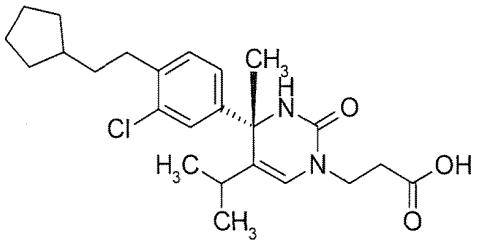
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
104		i) Enantiomer of Example 103 ii) Optical purity of methyl ester of Example 104 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 12.4 min
105		i) Racemate
106		i) Racemate
107		i) Enantiomer of Example 108 ii) Optical purity of methyl ester of Example 107 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.4 min The relative configuration of substituents on the cyclobutane ring was estimated as trans-isomer
108		i) Enantiomer of Example 107 ii) Optical purity of methyl ester of Example 108 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.9 min
109		i) Enantiomer of Example 110 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 109 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.7 min

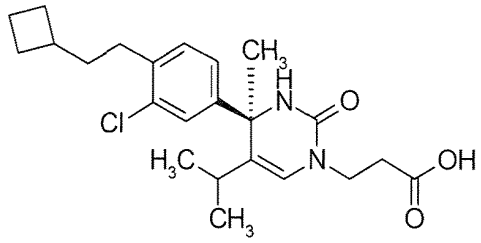
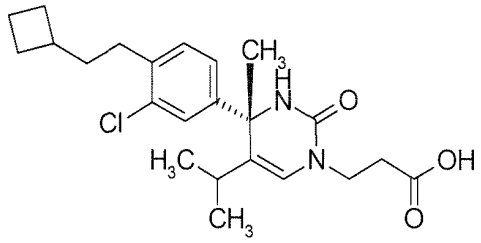
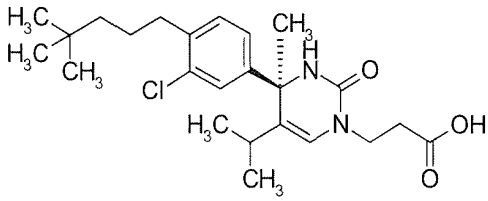
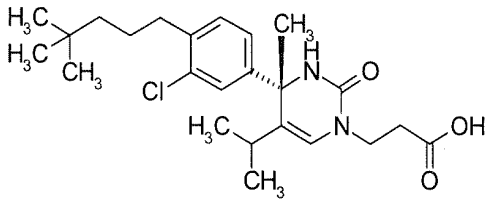
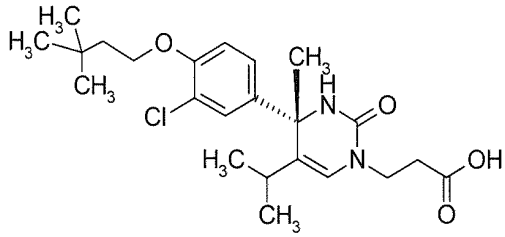
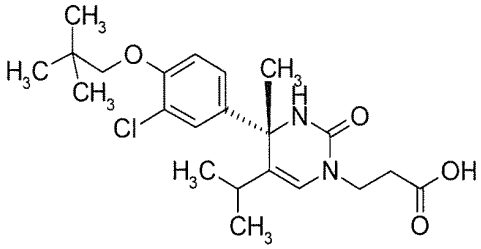
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
110		i) Enantiomer of Example 109 ii) Analytical condition of methyl ester of Example 110 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 9.3 min
111		i) Enantiomer of Example 112 ii) Optical purity of ethyl ester of Example 111 was 86.6%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 3.8 min
112		i) Enantiomer of Example 111 ii) Optical purity of ethyl ester of Example 112 was 98.8%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.3 min
113		i) Optically active product (optical purity not determined)
114		i) Racemate
115		i) Enantiomer of Example 116 ii) Optical purity was >99%ee Analytical condition of ethyl ester of Example 115 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.1 min
		Analytical condition of Example 115

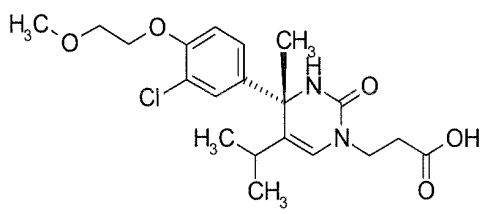
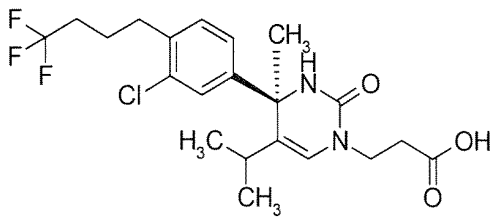
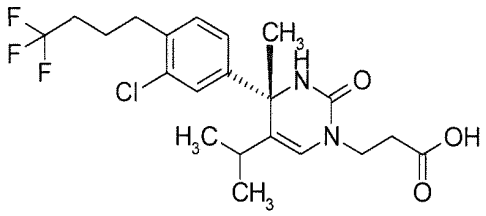
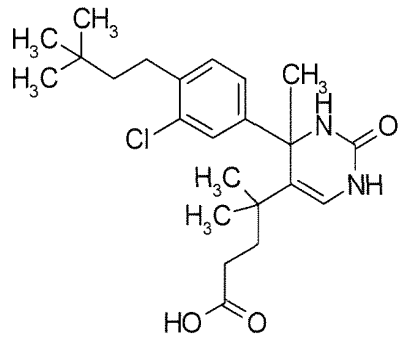
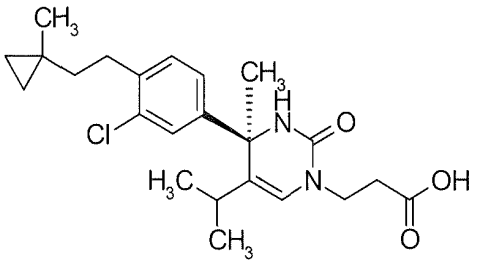
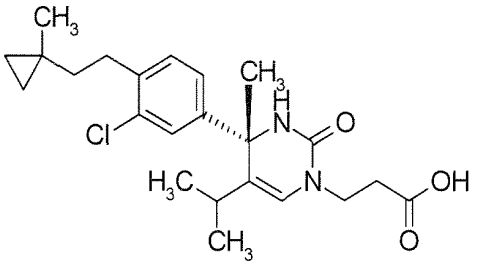
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
		Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 6.0 min
116		i) Enantiomer of Example 115 ii) Optical purity was >99%ee Analytical condition of ethyl ester of Example 116 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.4 min Analytical condition of Example 116 Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 9.2 min $[\alpha]_D^{25}$ = +106.1° (C = 1.00, MeOH)
117		i) Enantiomer of Example 118 ii) Prepared by hydrolysis of ethyl ester of Example 117 Analytical condition of ethyl ester Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.1 min
118		i) Enantiomer of Example 117 ii) Synthesized by hydrolysis of ethyl ester of Example 118 Analytical condition of ethyl ester Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.4 min
119		i) Enantiomer of Example 120 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 119 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.8 min
120		i) Enantiomer of Example 119 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 120 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.9 min

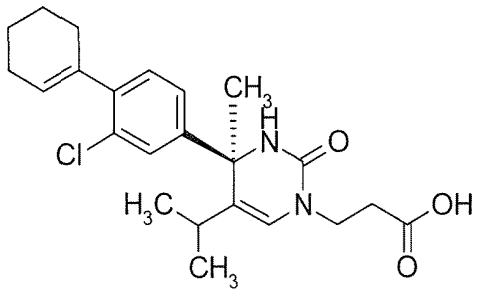
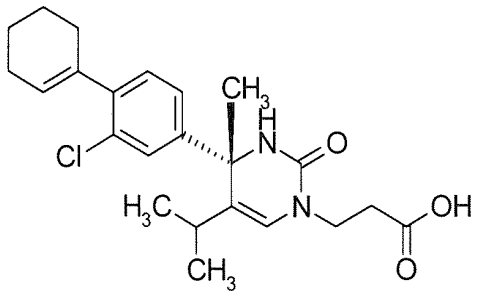
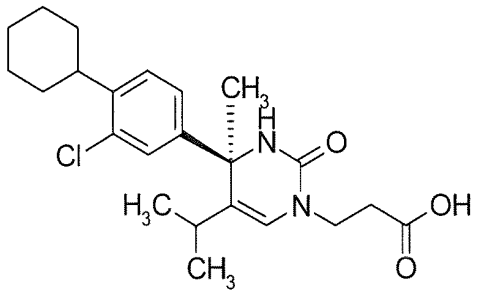
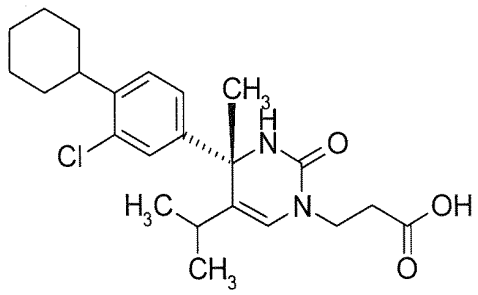
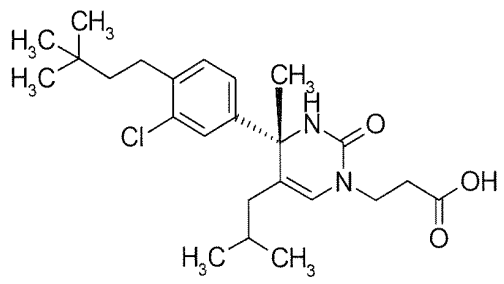
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
121		i) Enantiomer of Example 122 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 121 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.7 min
122		i) Enantiomer of Example 121 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 122 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.8 min
123		i) Enantiomer of Example 124 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 123 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 mllmin, Retention time 4.2 min
124		i) Enantiomer of Example 123 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 124 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.7 min
125		i) Optically active product (optical purity not determined)
126		i) Optically active product (optical purity not determined)

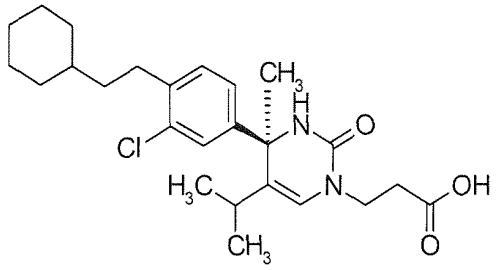
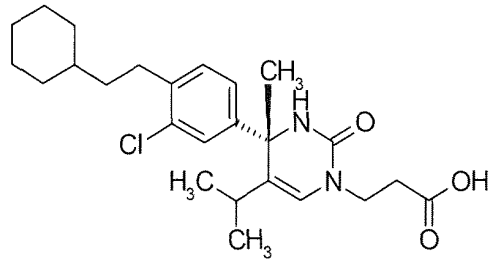
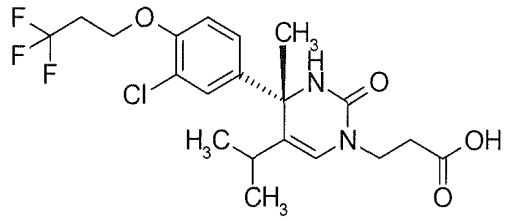
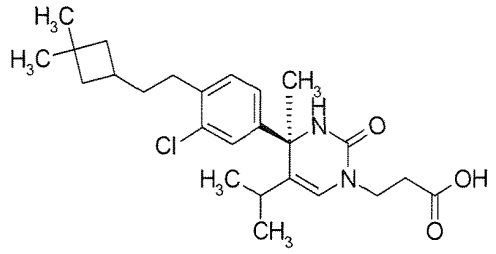
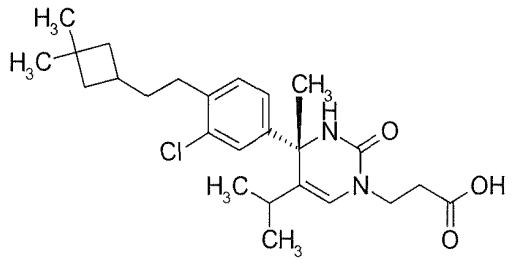
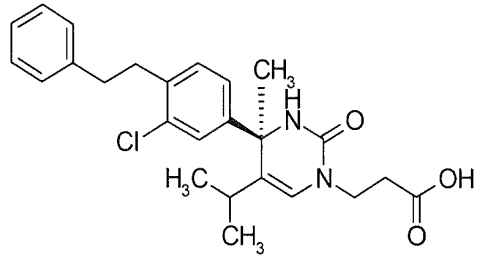
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
127		i) Optically active product (optical purity not determined)
128		i) Enantiomer of Example 129 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 128 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.1 min
129		i) Enantiomer of Example 129 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 128 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 11.1 min
130		i) Optically active product (optical purity not determined)
131		i) Enantiomer of Example 132 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 131 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.0 min
132		i) Enantiomer of Example 131 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 132 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.7 min

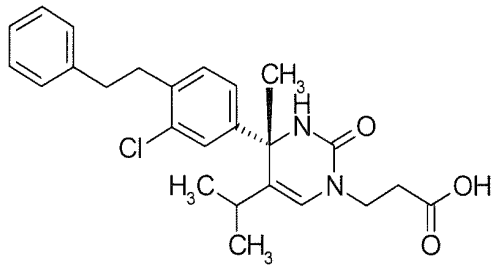
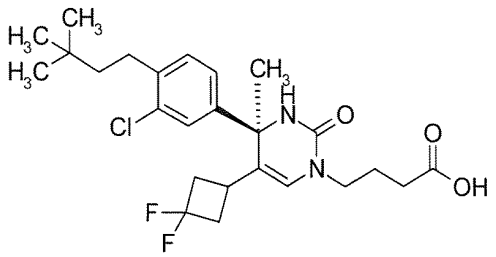
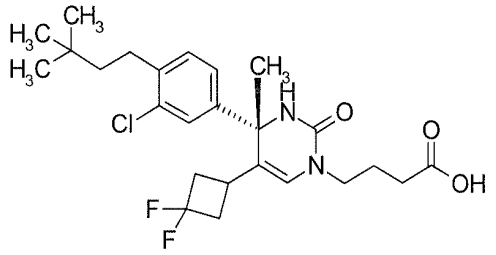
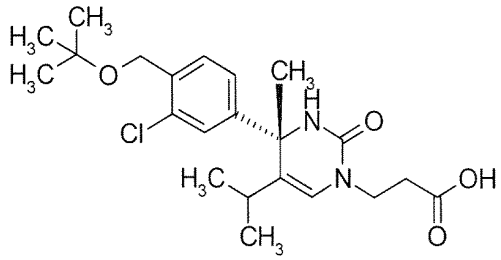
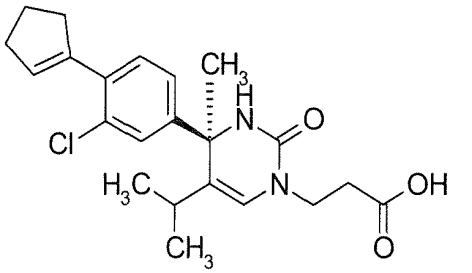
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
133		i) Enantiomer of Example 134 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 133 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.4 min
134		i) Enantiomer of Example 133 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 134 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.9 min
135		i) Enantiomer of Example 136 Prepared by reduction of ethyl ester of Example 133 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 135 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.4 min
136		i) Enantiomer of Example 135 Prepared by reduction of ethyl ester of Example 134 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 136 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.9 min
137		i) Optically active product ii) Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min Retention time 9.2 min $[\alpha]_D^{25}$ =+113.4° (C = 0.5, MeOH)

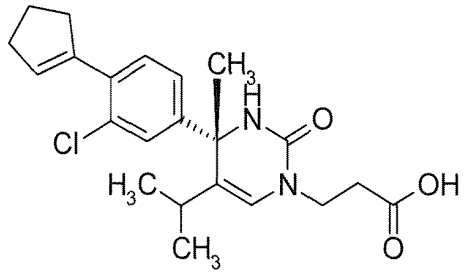
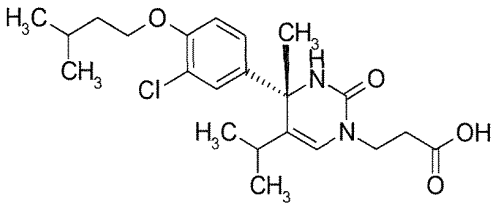
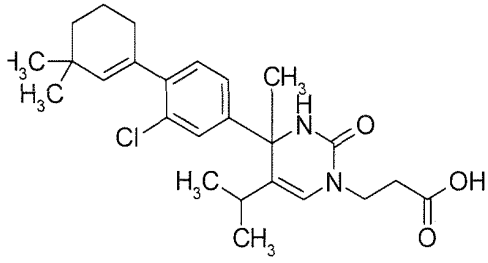
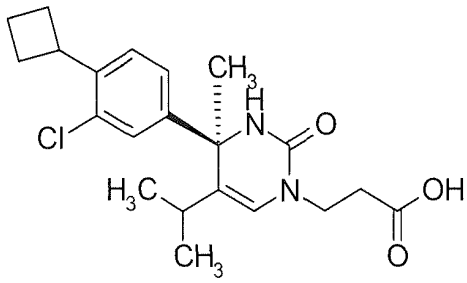
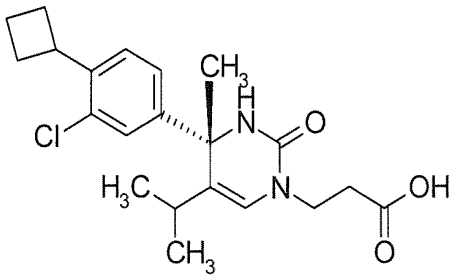
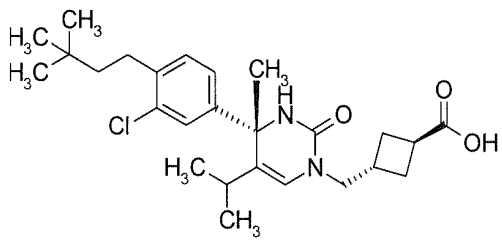
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
138		i) Enantiomer of Example 139 ii) Optical purity of methyl ester of Example 138 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.9 min
139		i) Enantiomer of Example 138 ii) Optical purity of methyl ester of Example 139 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.7 min
140		i) Optically active product (optical purity not determined)
141		i) Enantiomer of Example 142 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 141 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.1 min
142		i) Enantiomer of Example 141 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 142 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.5 min
143		i) Enantiomer of Example 144 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 143 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.0 min

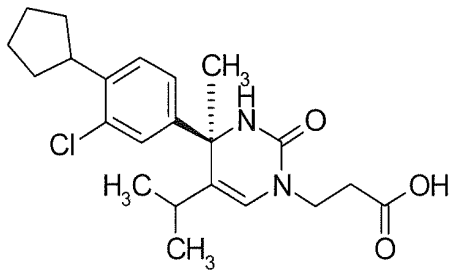
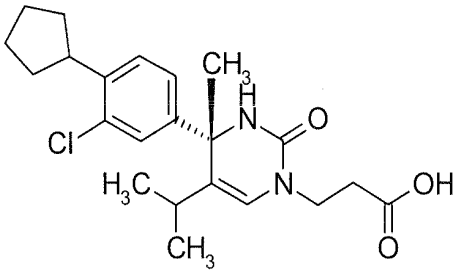
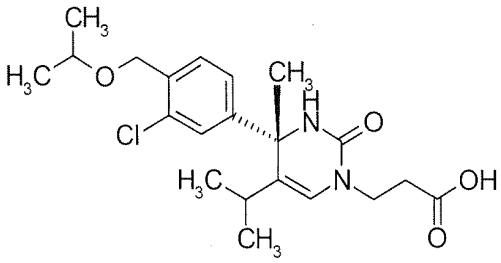
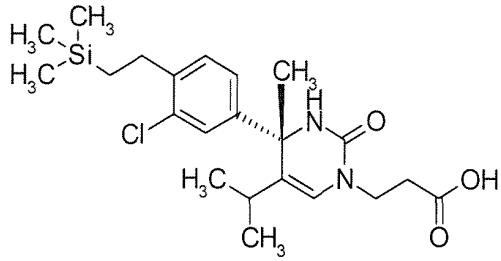
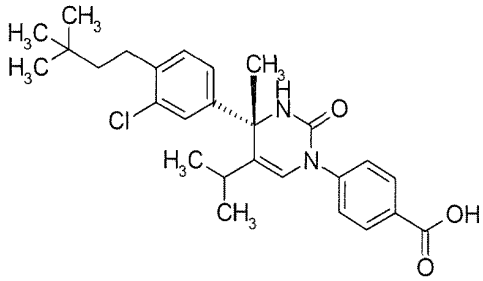
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
144		i) Enantiomer of Example 143 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 144 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 11.1 min
145		i) Enantiomer of Example 146 ii) Optical purity of methyl ester of Example 145 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.1 min
146		i) Enantiomer of Example 145 ii) Optical purity of methyl ester of Example 146 was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.6 min
147		i) Optically active product (optical purity not determined)
148		i) Enantiomer of Example 149 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 148 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.9 min

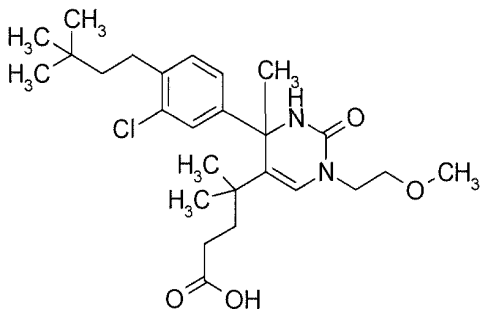
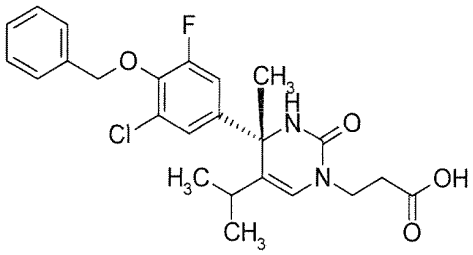
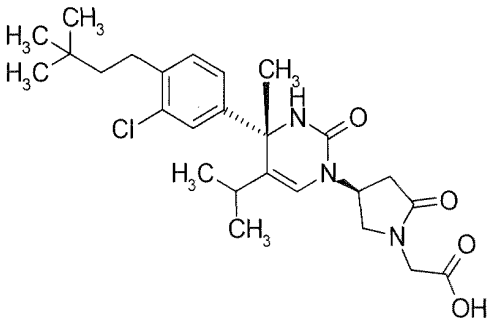
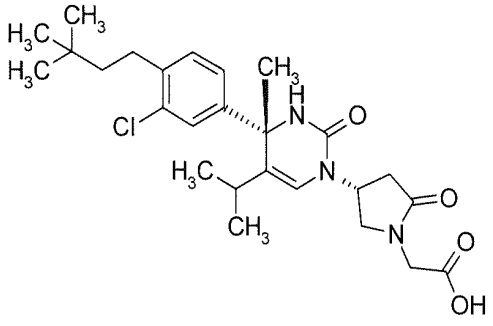
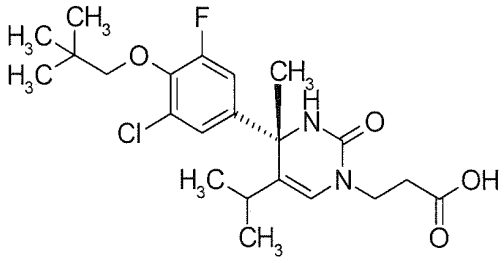
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
149		i) Enantiomer of Example 148 ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 149 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.7 min
150		i) Optically active product (optical purity not determined)
151		i) Optically active product ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 151 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Prepared from a fraction with 6.1 min of retention time among fractions with retention times of 4.2 min and 6.1 min
152		i) Optically active product ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 152 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.1 min
153		i) Optically active product ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 153 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10. Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.5 min
154		i) Optically active product ii) Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 12.1 min $[\alpha]_D^{25}$ = +141.2° (C = 0.05, MeOH)

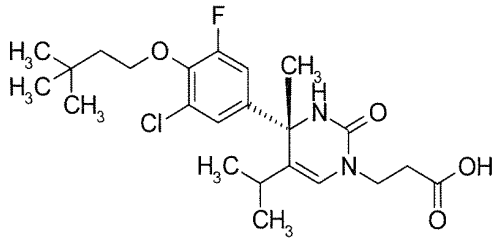
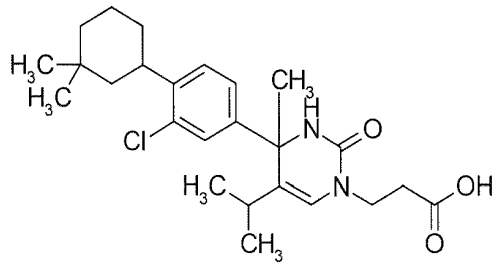
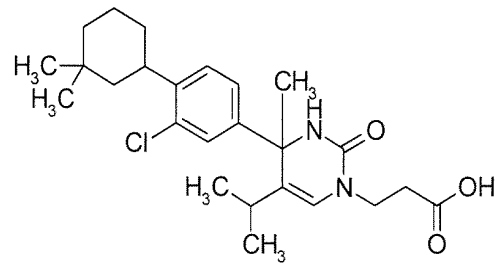
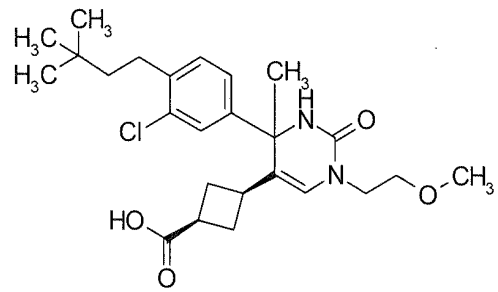
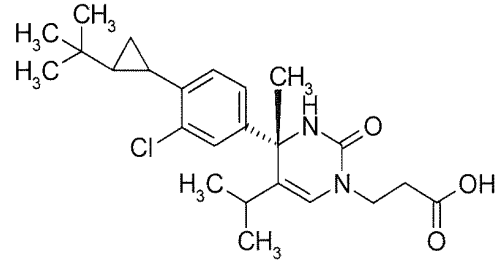
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
155		i) Enantiomer of Example 156 Same absolute configuration as Example 148 (prepared by reduction of ethyl ester of Example 148)
156		i) Enantiomer of Example 155 Same absolute configuration as Example 149 (prepared by reduction of ethyl ester of Example 149)
157		i) Optically active product (optical purity not determined)
158		i) Optically active product (optical purity not determined)
159		i) Optically active product ii) Chiral column AD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, Flow rate 0.5 ml/min, Retention time 16.2 min $[\alpha]_D^{25}$= +87.5° (C = 0.25, MeOH)

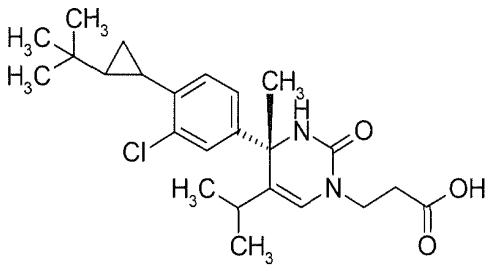
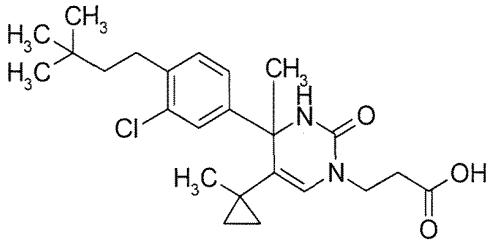
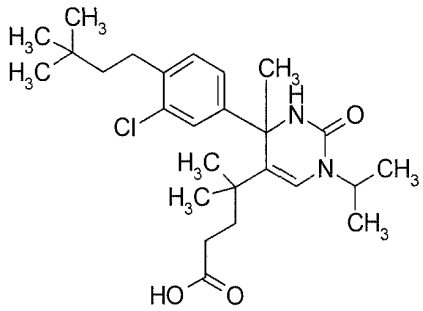
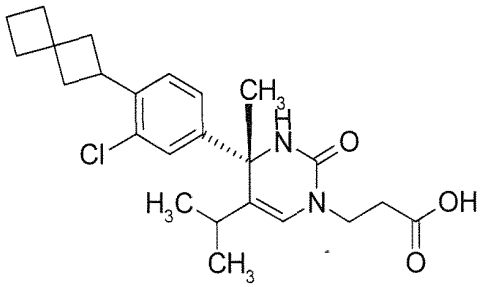
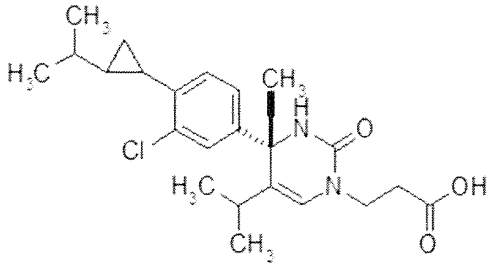
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
160		i) Optically active product (optical purity not determined)
161		i) Optically active product (optical purity not determined)
162		i) Optically active product (optical purity not determined)
163		i) Optically active product (optical purity not determined)
164		i) Optically active product (optical purity not determined)

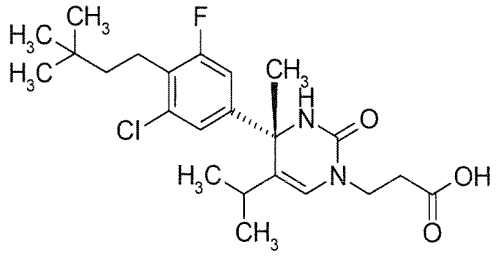
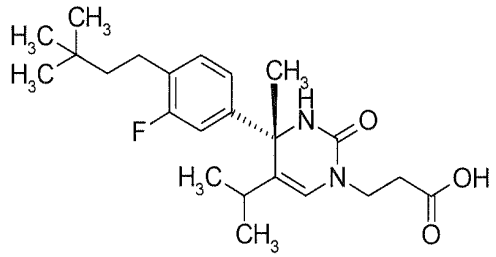
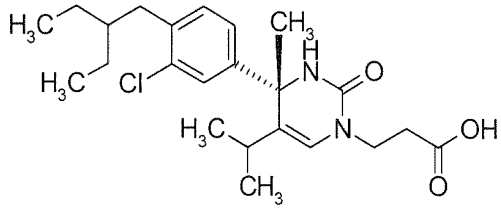
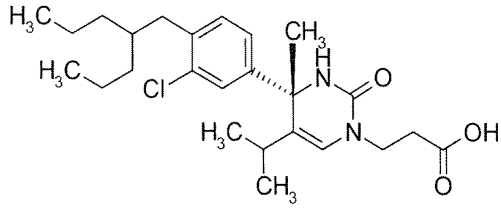
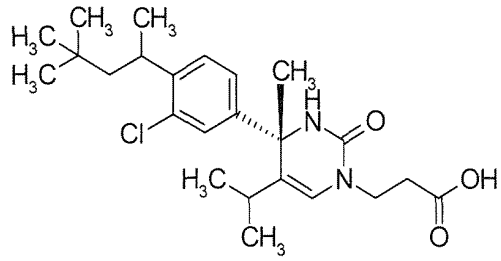
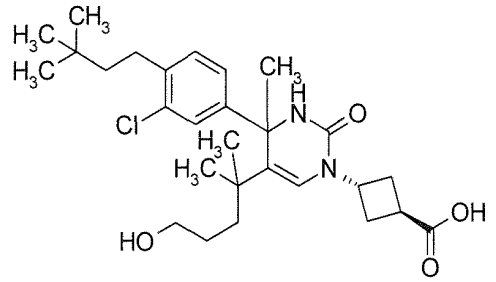
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
165		i) Optically active product (optical purity not determined)
166		i) Single enantiomer Example 166 and Example 167 are a diastereomer with each other ii) Ethyl ester of Example 166 was prepared by reduction of ethyl ester of Example 151 (Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, the compound in a fraction with 6.9 min of retention time). Prepared from the ethyl ester (Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, the compound in a fraction of 3.8 min with retention time)
167		i) Single enantiomer Example 166 and Example 167 are a diastereomer with each other ii) Ethyl ester of Example 167 was prepared by reduction of ethyl ester of Example 151 (Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, the compound in a fraction with 6.9 min of retention time). Prepared from the ethyl ester (Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, the compound in a fraction with 4.6 min of retention time)
168		i) Optically active product (optical purity not determined)
169		i) Single enantiomer Stereochemistry of the cyclopropane ring was estimated as trans-isomer Example 169 and Example 170 are a diastereomer with each other ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 169 Chiral column IA-3. hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.7 min

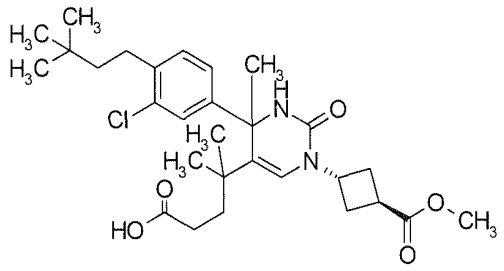
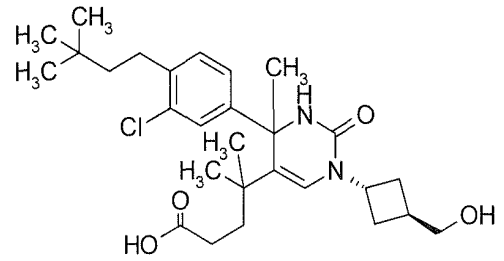
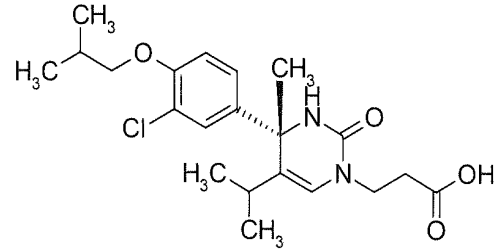
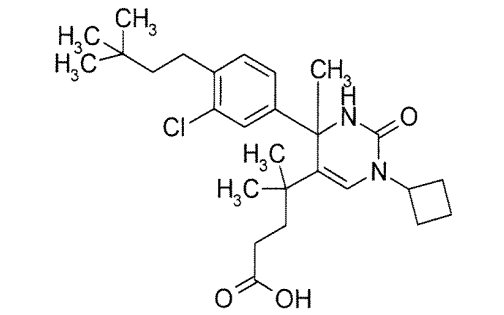
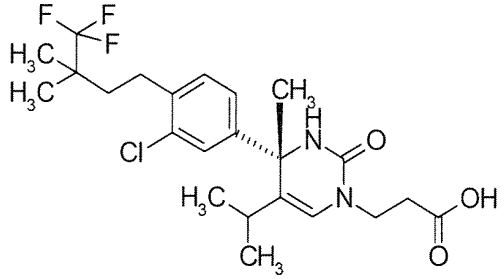
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
170		i) Single enantiomer Stereochemistry of the cyclopropane ring was estimated as trans-isomer Example 169 and Example 170 are a diastereomer with each other ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 170 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 7.1 min
171		i) Optically active product ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 171 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Prepared from a fraction with 6.6 min of retention time among fractions with 4.8 min and 6.6 min of retention times.
172		i) Optically active product (optical purity not determined)
173		i) Optically active product (optical purity not determined)
174		i) Single enantiomer Stereochemistry of the cyclopropane ring was estimated as trans-isomer ii) Analytical condition of ethyl ester of Example 174 Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 14.5 min

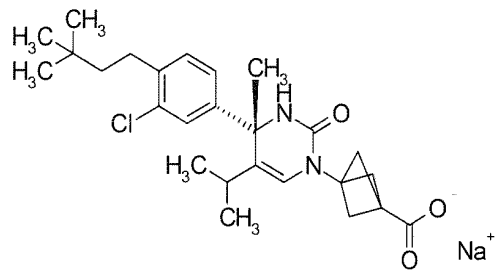
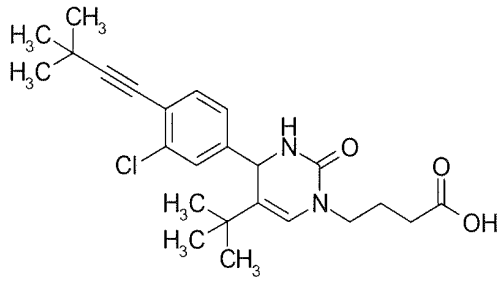
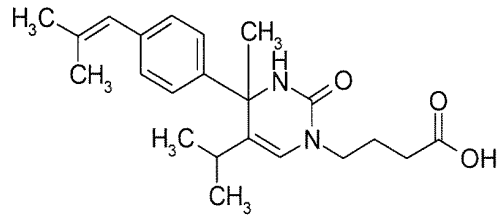
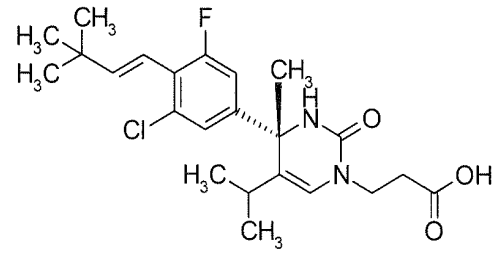
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
175		i) Optically active product (optical purity not determined)
176		i) Optically active product (optical purity not determined)
177		i) Optically active product (optical purity not determined)
178		i) Optically active product (optical purity not determined)
179		i) Diastereomer mixture of 3-{(S)-4-[3-chloro-4-((S)-1,3,3-trimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid and 3-{(S)-4-[3-chloro-4-((R)-1,3,3-trimethyl-butyl)-phenyl]-5-isopropyl-4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propionic acid
180		i) Optically active product (optical purity not determined)

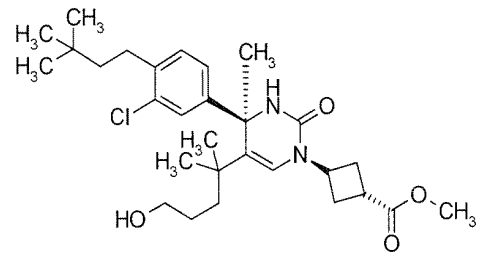
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
181		i) Optically active product (optical purity not determined)
182		i) Optically active product (optical purity not determined)
183		i) Optically active product (optical purity not determined)
184		i) Optically active product (optical purity not determined)
185		i) Optically active product (optical purity not determined)

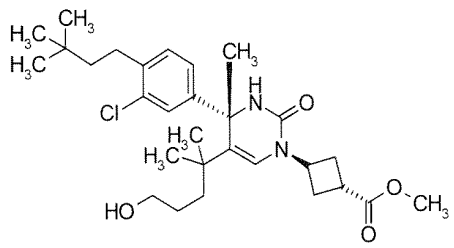
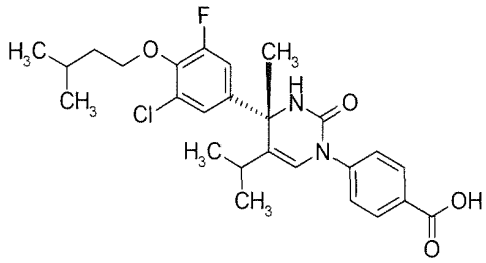
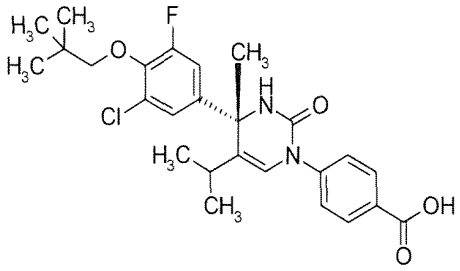
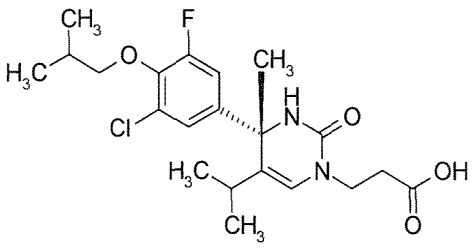
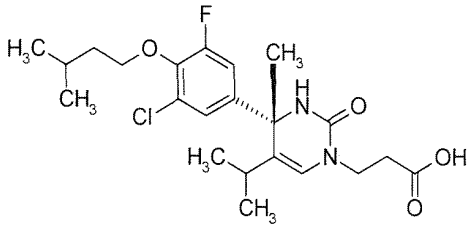
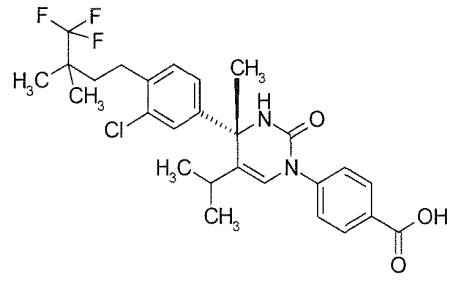
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
186		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Na salt of Example 77
187		i) Racemate
188		i) Racemate
189		i) Optically active product (optical purity not determined)

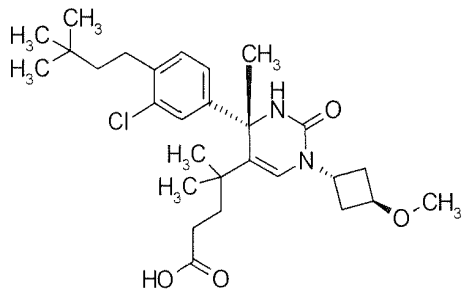
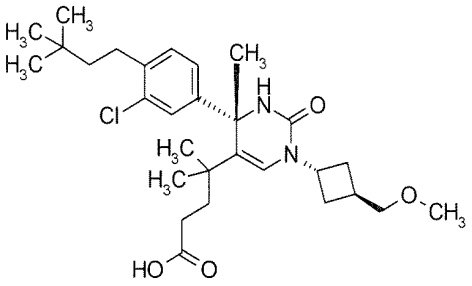
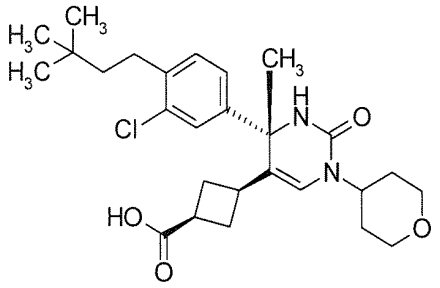
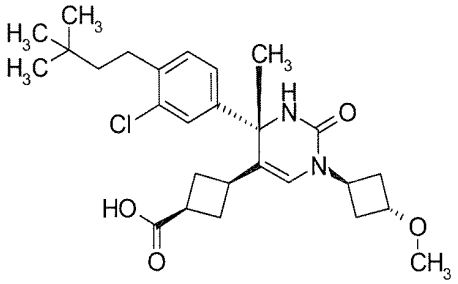
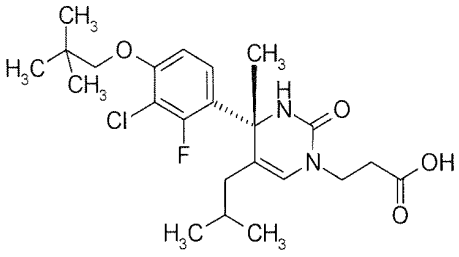
[Table 2]

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
190		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Analytical condition Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 4.7 min

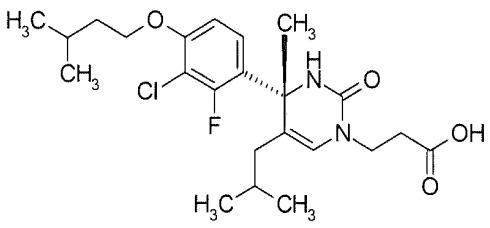
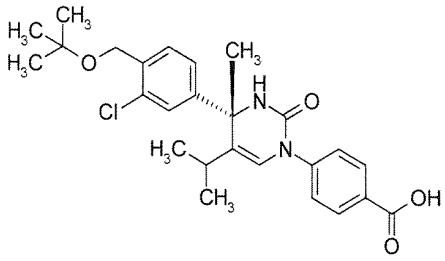
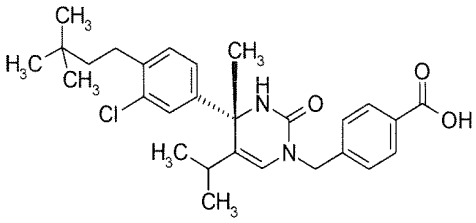
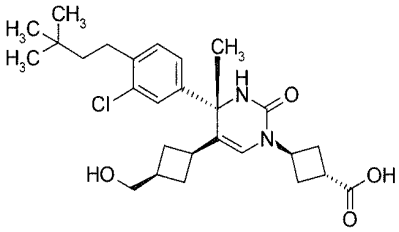
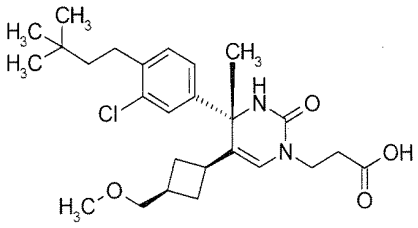
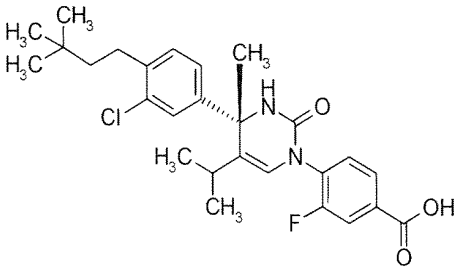
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
191		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Analytical condition Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 10.7 min
192		i) Optically active product (optical purity not determined)
193		i) Optically active product (optical purity not determined)
194		i) Optically active product (optical purity not determined)
195		i) Optically active product (optical purity not determined)
196		i) Optically active product (optical purity not determined)

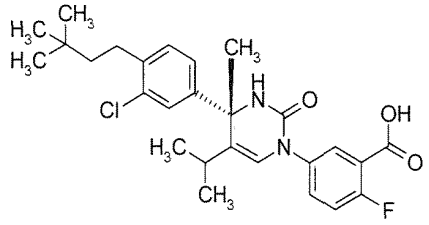
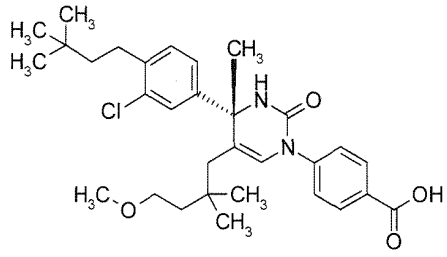
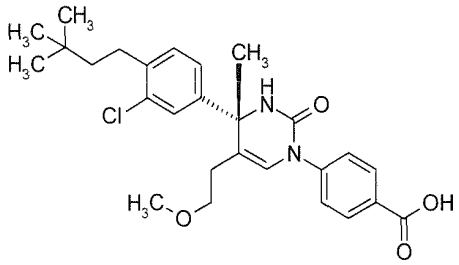
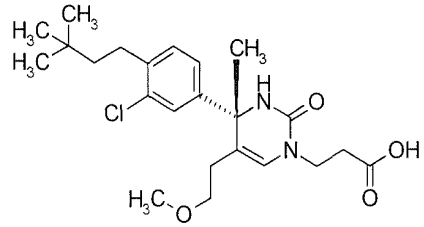
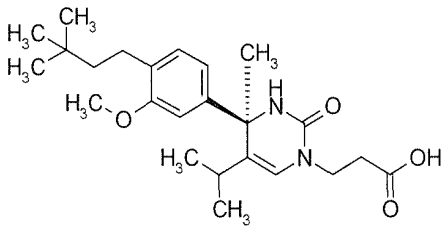
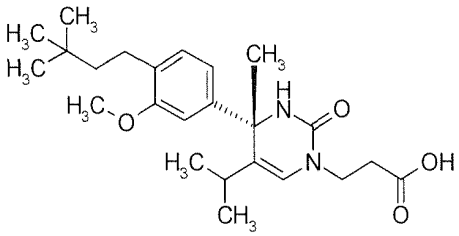
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
197		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Optical purity of alcohol, a synthetic precursor, was >99%ee Analytical condition of alcohol of Example 197 Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.3 min
198		i) Optically active product (optical purity not determined)
199		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Optical purity of alcohol, a synthetic precursor, was >99%ee Analytical condition of alcohol of Example 199 Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.7 min
200		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Optical purity of alcohol, a synthetic precursor, was >99%ee Analytical condition of alcohol of Example 200 Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 6.0 min
201		i) Optically active product (optical purity not determined)

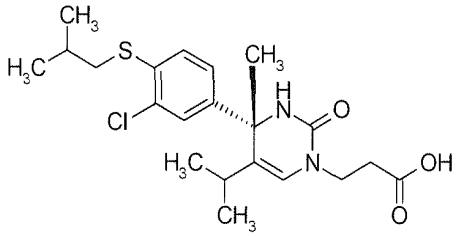
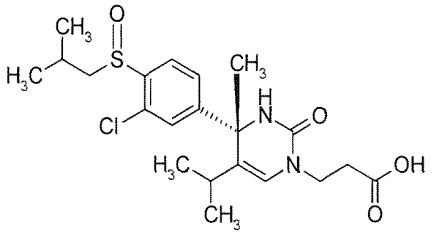
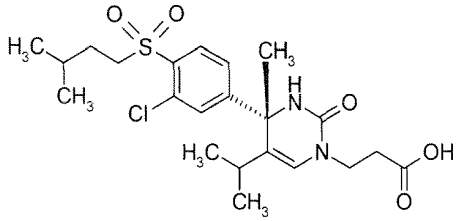
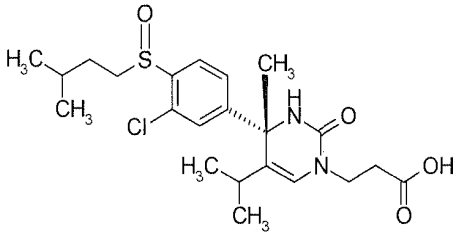
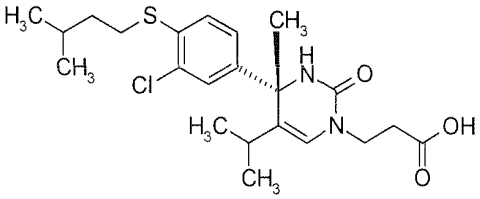
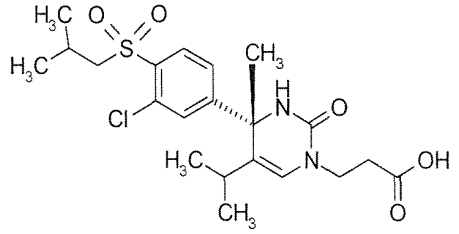
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
202		i) Optically active product (optical purity not determined)
203		i) Optically active product (optical purity not determined)
204		i) Optically active product (optical purity not determined)
205		i) Optically active product (optical purity not determined) ii) Analytical condition of methyl ester of Example 205 Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.8 min
206		i) Optically active product (optical purity not determined)
207		i) Optically active product (optical purity not determined)

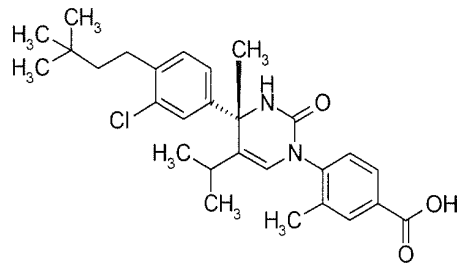
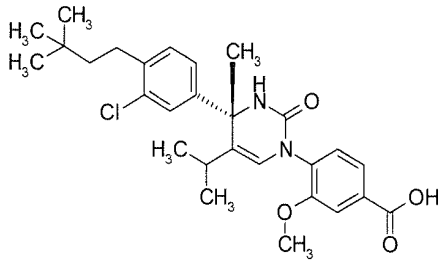
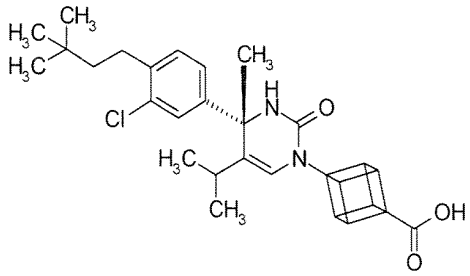
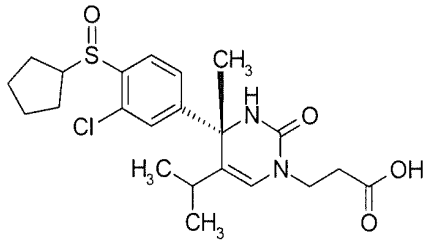
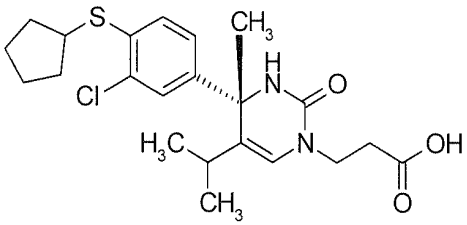
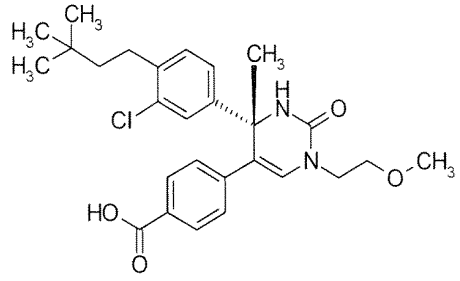
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
208		i) Optically active product (optical purity not determined)
209		i) Optically active product (optical purity not determined)
210		i) Optically active product (optical purity not determined)
211		i) Optically active product (optical purity not determined)
212		i) Enantiomer of Example 213 ii) Optical purity of ethyl ester was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 5.2 min
213		i) Enantiomer of Example 212 ii) Optical purity of ethyl ester was >99%ee Chiral column IA-3, hexane/IPA=90/10, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.3 min

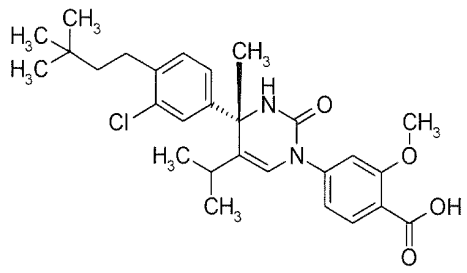
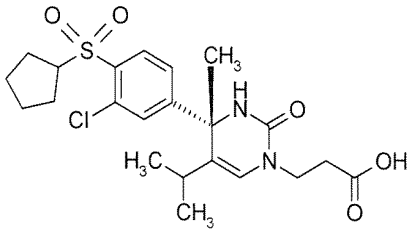
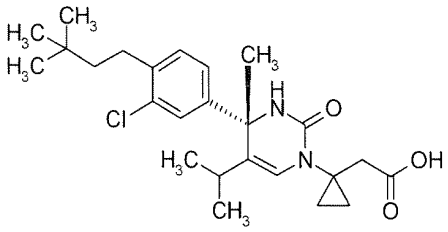
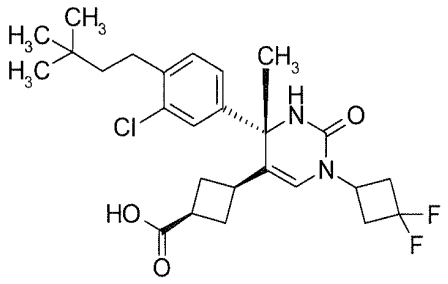
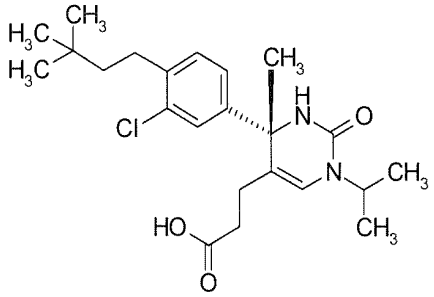
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
214		i) Optically active product (optical purity not determined)
215		i) A mixture of two diastereomers
216		i) Optically active product (optical purity not determined)
217		i) A mixture of two diastereomers
218		i) Optically active product (optical purity not determined)
219		i) Optically active product (optical purity not determined)

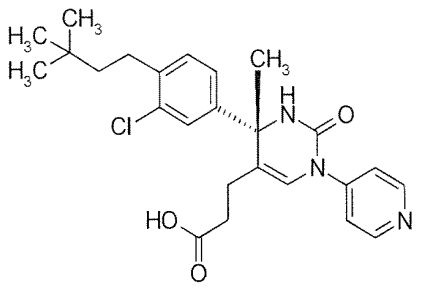
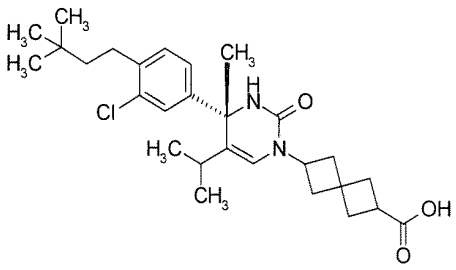
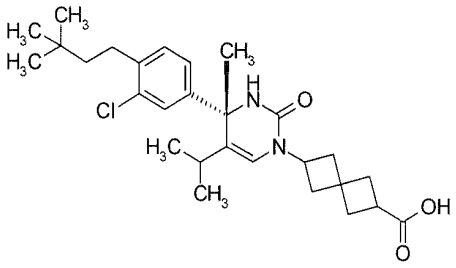
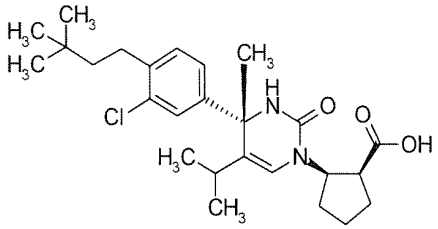
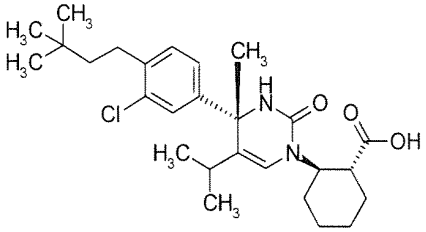
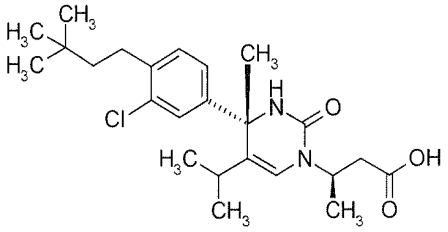
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
220		i) Optically active product (optical purity not determined)
221		i) Optically active product (optical purity not determined)
222		i) Optically active product (optical purity not determined)
223		i) A mixture of two diastereomers
224		i) Optically active product (optical purity not determined)
225		i) Optically active product (optical purity not determined)

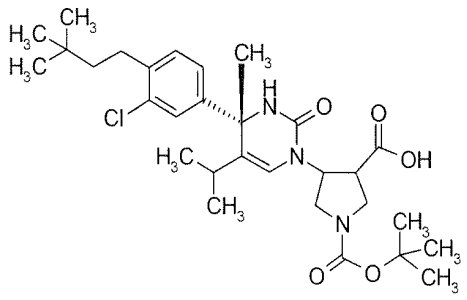
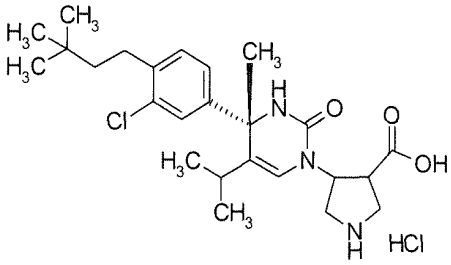
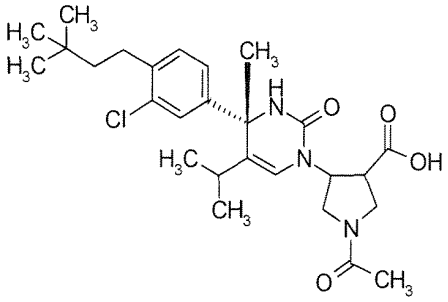
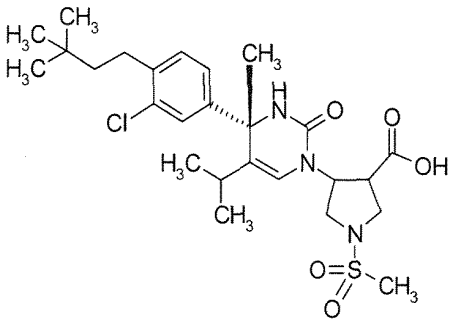
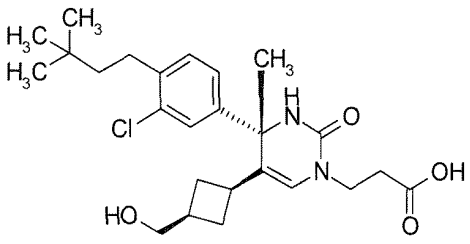
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
226		i) Optically active product (optical purity not determined)
227		i) Optically active product (optical purity not determined)
228		i) Optically active product (optical purity not determined)
229		i) Optically active product (optical purity not determined)
230		i) Optically active product (optical purity not determined)

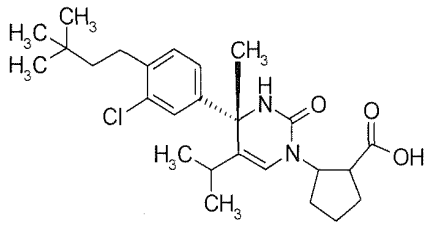
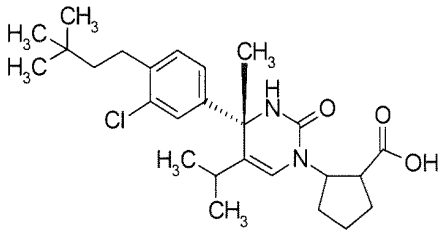
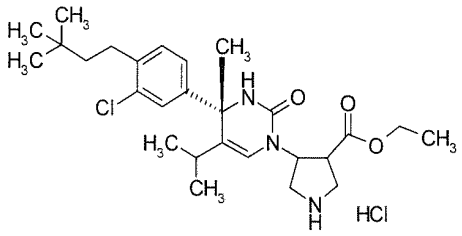
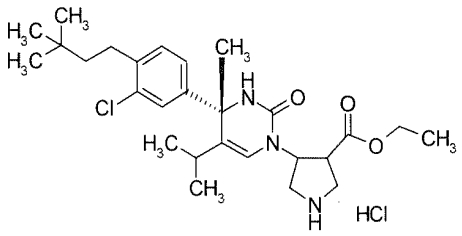
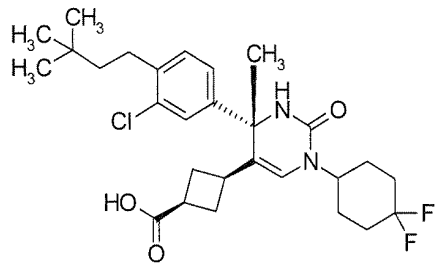
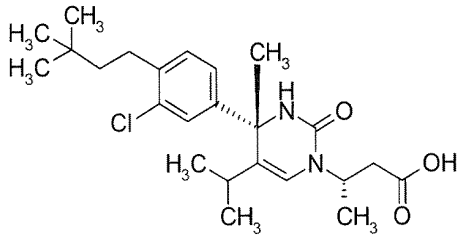
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
231		i) Optically active product (optical purity not determined)
232		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 232 and Example 233 are a diastereomer with each other
233		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 232 and Example 233 are a diastereomer with each other
234		i) Optically active product (optical purity not determined)
235		i) Optically active product (optical purity not determined)
236		i) Optically active product (optical purity not determined)

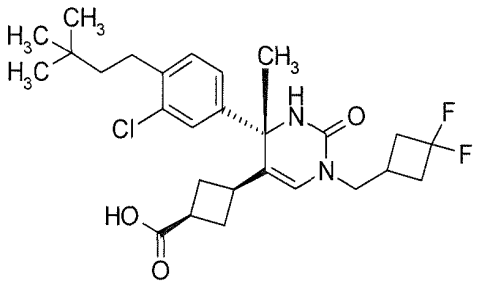
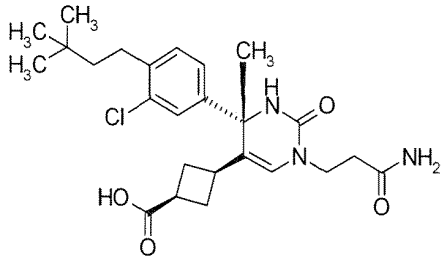
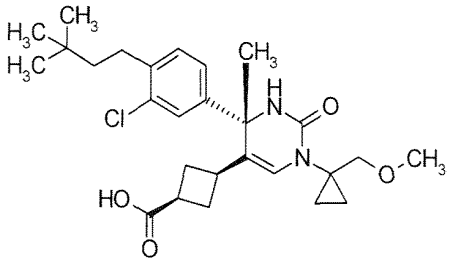
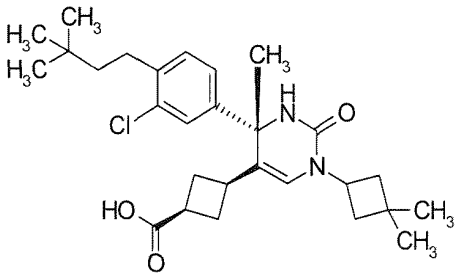
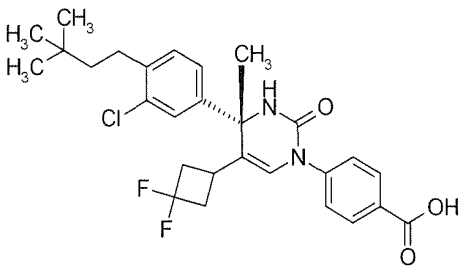
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
237		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the pyrrolidine ring was estimated as trans-isomer
238		i) Optically active product (optical purity not determined) Stereochemistry of the pyrrolidine ring was estimated as trans-isomer
239		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the pyrrolidine ring was estimated as trans-isomer
240		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the pyrrolidine ring was estimated as trans-isomer
241		i) Optically active product (optical purity not determined)

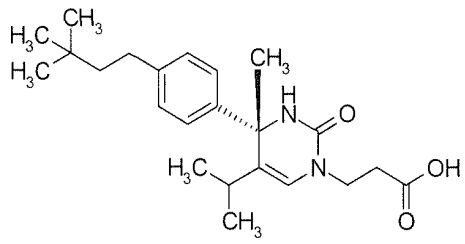
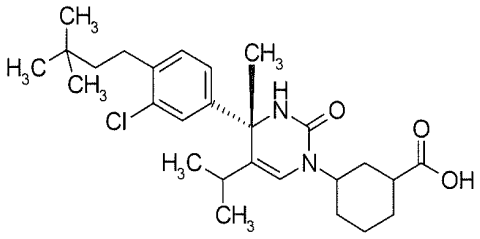
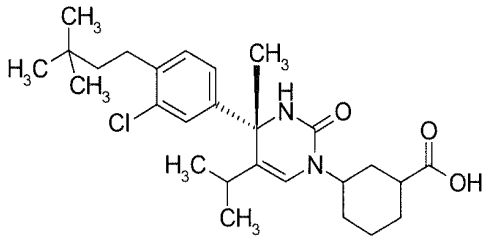
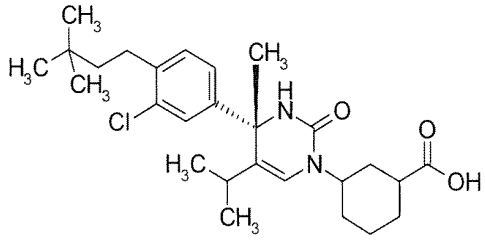
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
242		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclopentane ring was estimated as trans-isomer Example 242 and Example 243 are a diastereomer with each other
243		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclopentane ring was estimated as trans-isomer Example 242 and Example 243 are a diastereomer with each other
244		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the pyrrolidine ring was estimated as trans-isomer Example 244 and Example 245 are a diastereomer with each other
245		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the pyrrolidine ring was estimated as trans-isomer Example 244 and Example 245 are a diastereomer with each other
246		i) Optically active product (optical purity not determined)
247		i) Optically active product (optical purity not determined)

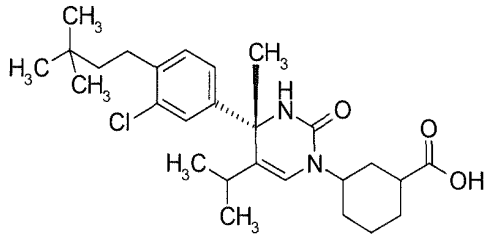
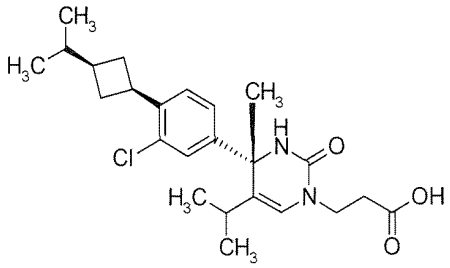
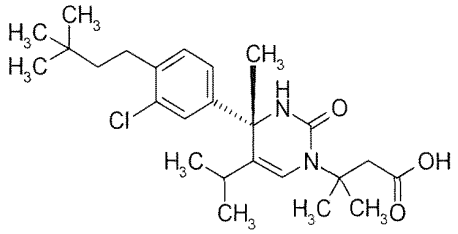
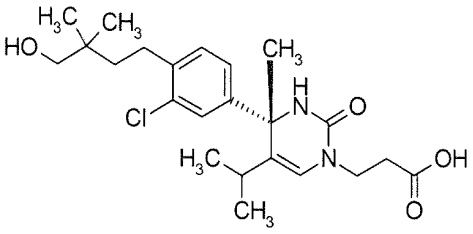
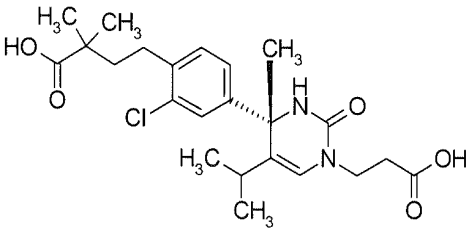
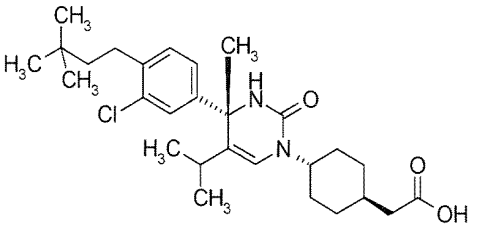
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
248		i) Optically active product (optical purity not determined)
249		i) Optically active product (optical purity not determined)
250		i) Optically active product (optical purity not determined)
251		i) Optically active product (optical purity not determined)
252		i) Optically active product (optical purity not determined)

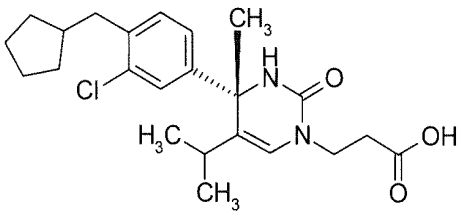
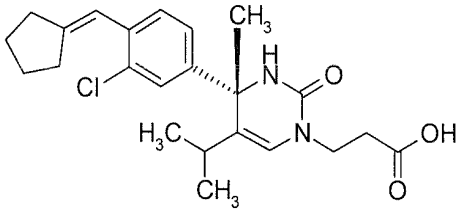
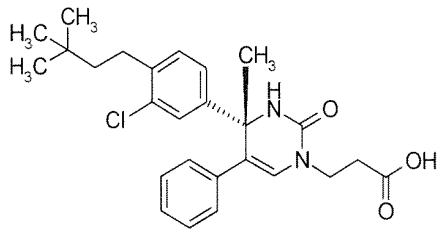
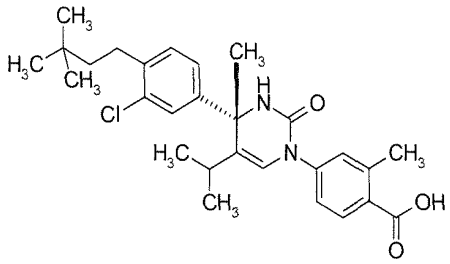
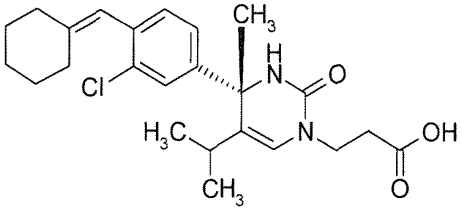
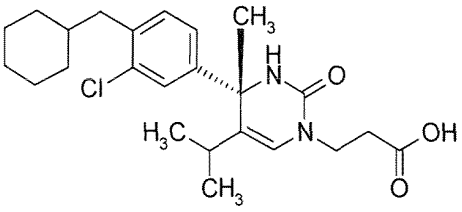
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
253		i) Optically active product (optical purity not determined)
254		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclohexane ring was estimated as trans-isomer Example 254, Example 255, Example 256, and Example 257 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 254 was >99%ee Analytical condition of Example 254 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 10.2 min.
255		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclohexane ring was estimated as cis-isomer Example 254, Example 255, Example 256, and Example 257 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 255 was >99%ee Analytical condition of Example 255 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 13.2 min.
256		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclohexane ring was estimated as trans-isomer Example 254, Example 255, Example 256, and Example 257 are a diastereomer
		with each other ii) Optical purity of Example 256 was >99%ee Analytical condition of Example 256 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 11.7 min.

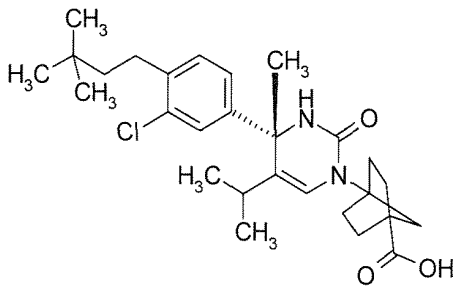
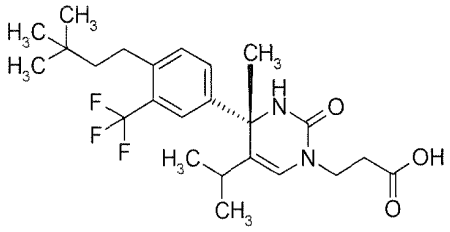
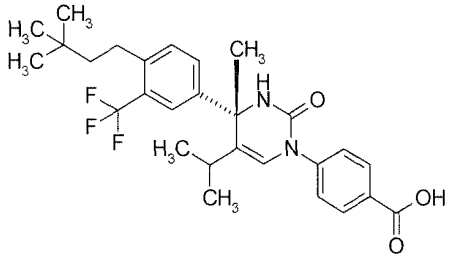
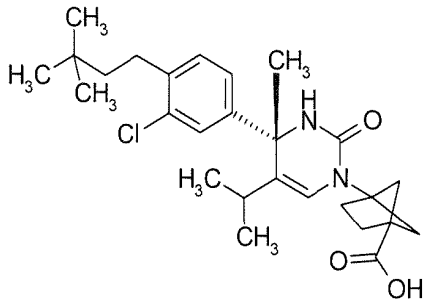
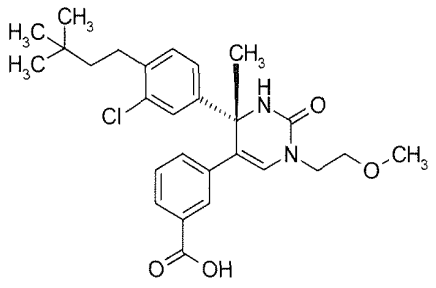
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
257		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclohexane ring was estimated as cis-isomer Example 254, Example 255, Example 256, and Example 257 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 257 was >99%ee Analytical condition of Example 257 JAIGEL ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 14.0 min.
258		i) Optically active product (optical purity not determined)
259		i) Optically active product (optical purity not determined)
260		i) Optically active product (optical purity not determined)
261		i) Optically active product (optical purity not determined)
262		i) Optically active product (optical purity not determined)

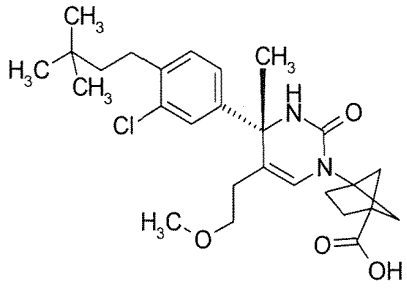
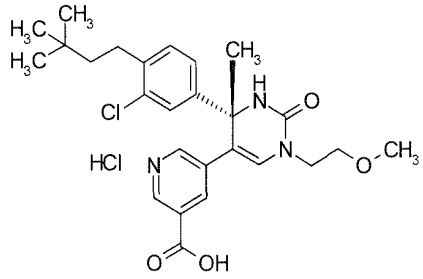
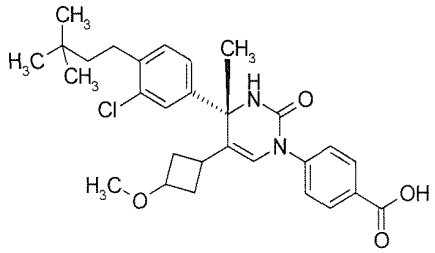
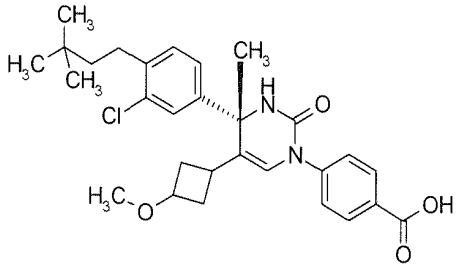
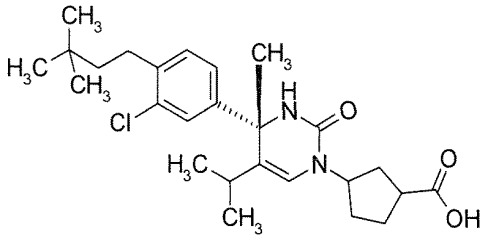
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
263		i) Optically active product (optical purity not determined)
264		i) Optically active product (optical purity not determined)
265		i) Optically active product (optical purity not determined)
266		i) Optically active product (optical purity not determined)
267		i) Optically active product (optical purity not determined)
268		i) Optically active product (optical purity not determined)

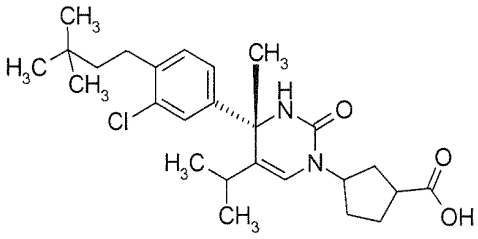
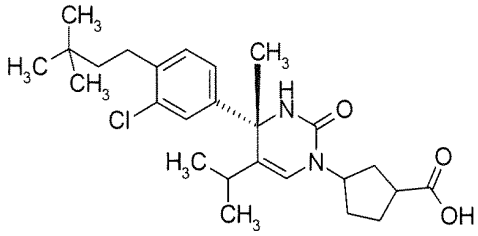
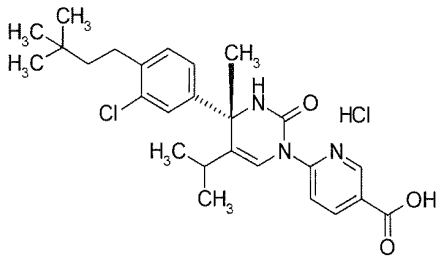
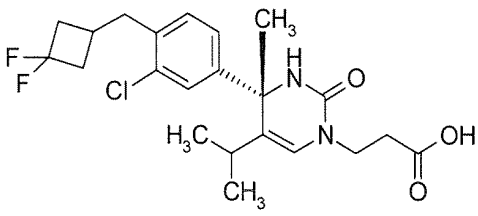
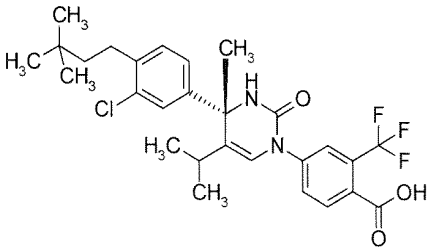
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
269		i) Optically active product (optical purity not determined)
270		i) Optically active product (optical purity not determined)
271		i) Optically active product (optical purity not determined)
272		i) Optically active product (optical purity not determined)
273		i) Optically active product (optical purity not determined)

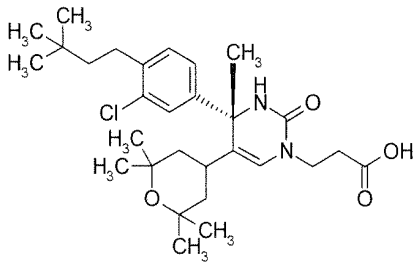
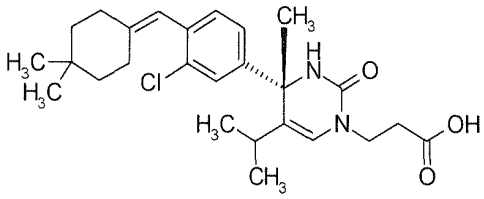
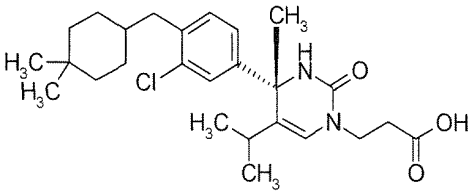
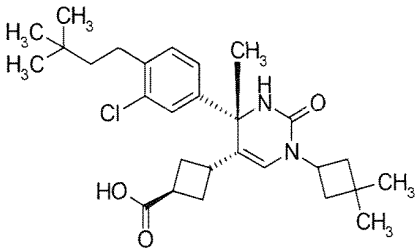
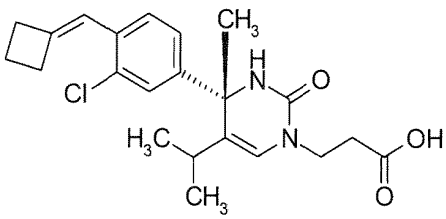
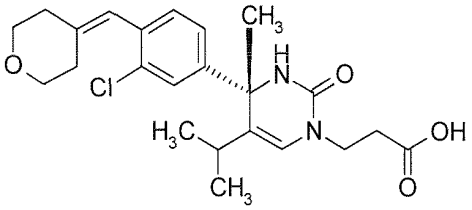
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
274		i) Optically active product (optical purity not determined)
275		i) Optically active product (optical purity not determined)
276		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclobutane ring not determined
277		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclobutane ring not determined
278		i) Single enantiomer Stereochemistry of the cyclopentane ring not determined Examples 64, 278, 279, and 280 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 278 was >99%ee Analytical condition of Example 278 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 9.1 min.

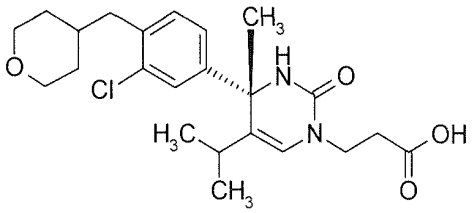
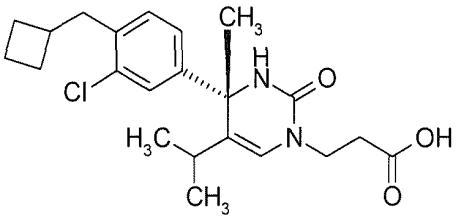
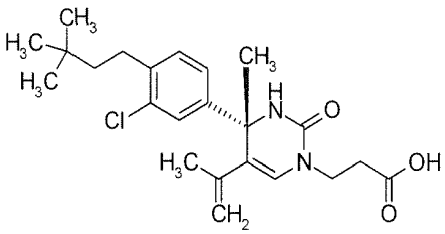
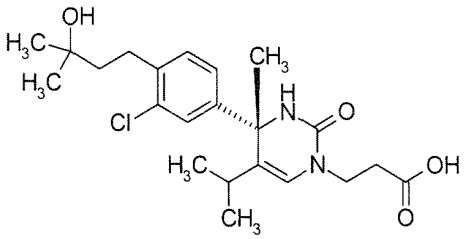
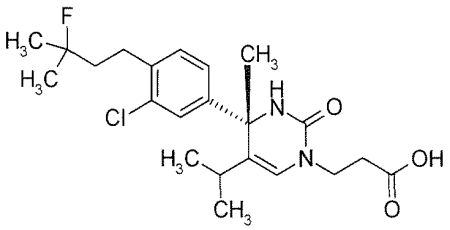
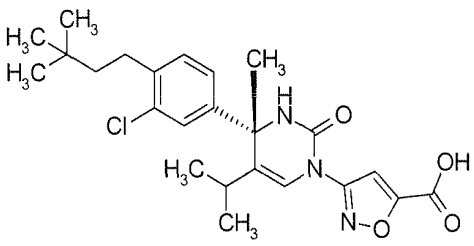
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
279		i) Single enantiomer Stereochemistry of the cyclopentane ring not determined Examples 64, 278, 279, and 280 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 279 was >99%ee Analytical condition of Example 279 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 10.4 min.
280		i) Single enantiomer Stereochemistry of the cyclopentane ring not determined Examples 64, 278, 279, and 280 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 280 was >99%ee Analytical condition of Example 280 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 10.8 min.
281		i) Optically active product (optical purity not determined)
282		i) Optically active product (optical purity not determined)
283		i) Optically active product (optical purity not determined)

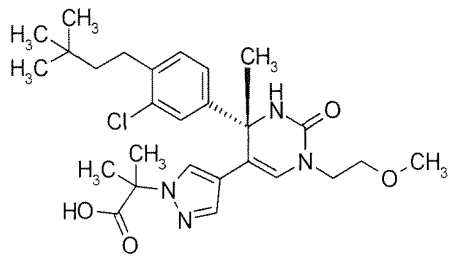
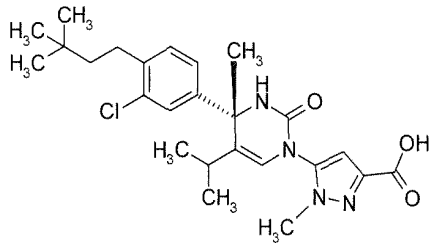
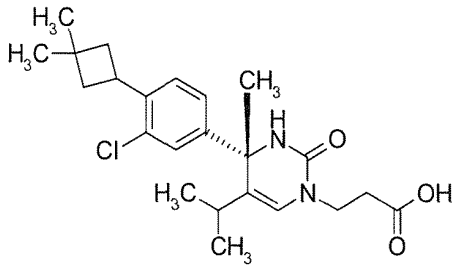
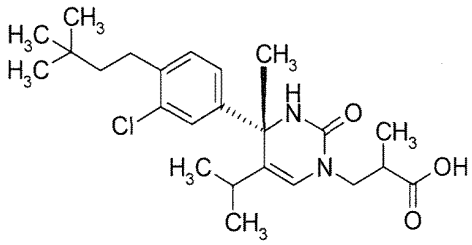
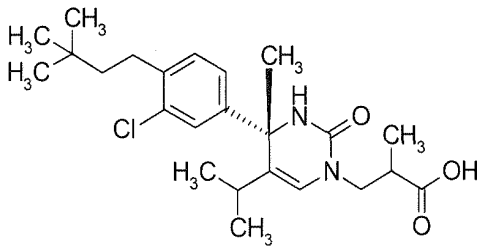
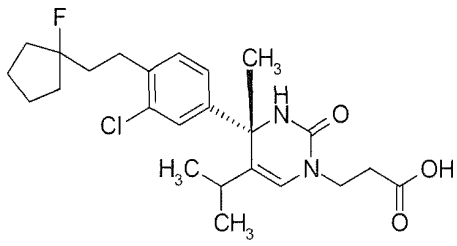
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
284		i) Optically active product (optical purity not determined)
285		i) Optically active product (optical purity not determined)
286		i) Optically active product (optical purity not determined)
287		i) Optically active product (optical purity not determined)
288		i) Optically active product (optical purity not determined)
289		i) Optically active product (optical purity not determined)

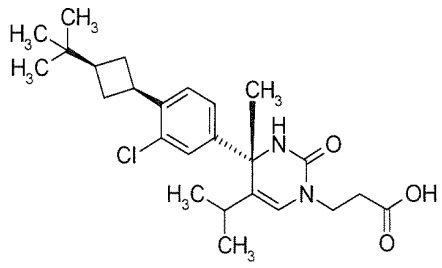
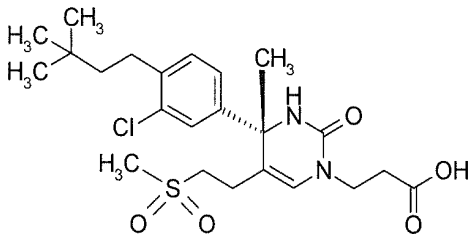
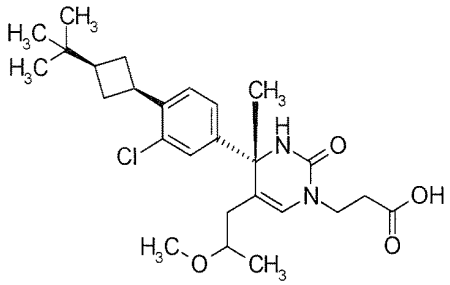
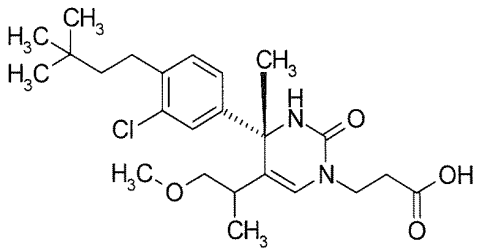
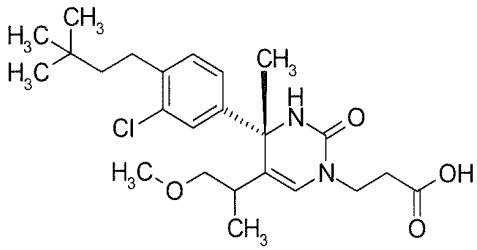
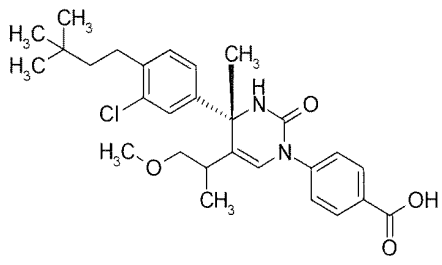
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
290		i) Optically active product (optical purity not determined)
291		i) Optically active product (optical purity not determined)
292		i) Optically active product (optical purity not determined)
293		i) Optically active product (optical purity not determined)
294		i) Optically active product (optical purity not determined)
295		i) Optically active product (optical purity not determined)

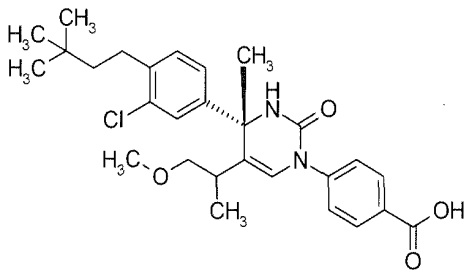
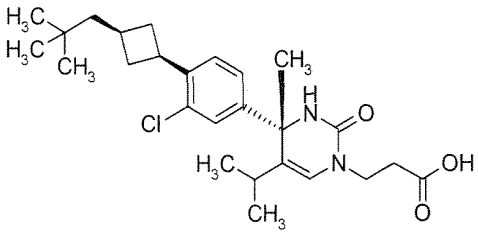
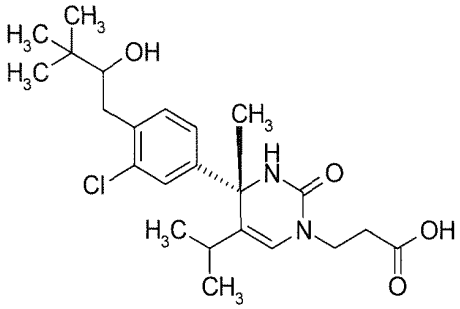
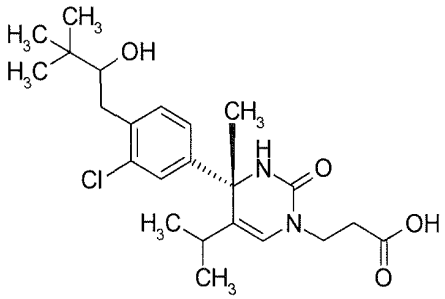
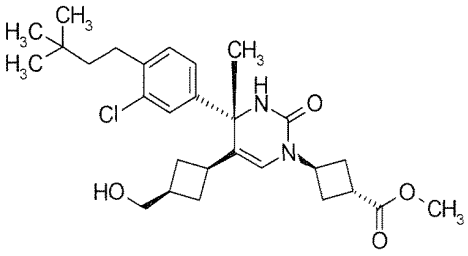
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
296		i) Optically active product (optical purity not determined)
297		i) Optically active product (optical purity not determined)
298		i) Optically active product (optical purity not determined)
299		i) Single enantiomer Example 299 and Example 300 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 299 was >99%ee Analytical condition of Example 299 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=80/20/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 14.7 min.
300		i) Single enantiomer Example 299 and Example 300 are a diastereomer with each other ii) Optical purity of Example 300 was >99%ee Analytical condition of Example 300 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=80/20/0.1, Flow rate 1 ml/min, Retention time 15.3 min.
301		i) Optically active product (optical purity not determined)

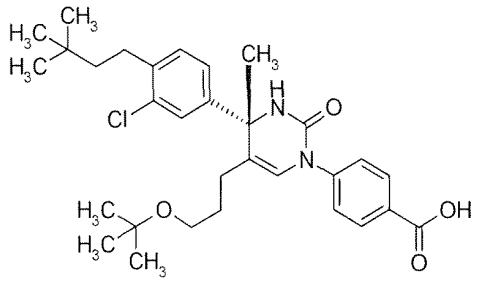
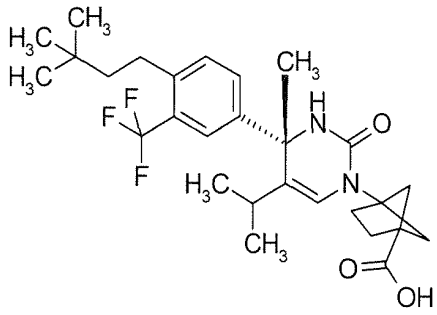
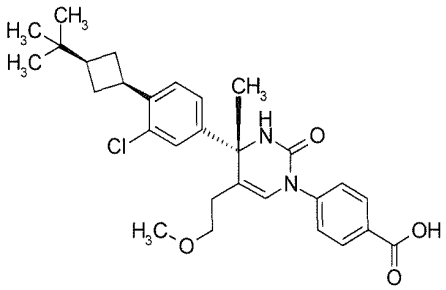
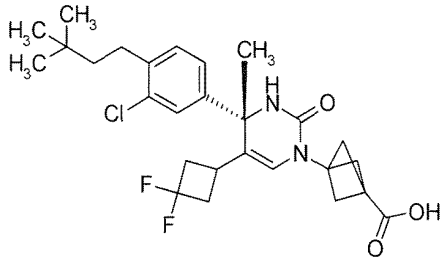
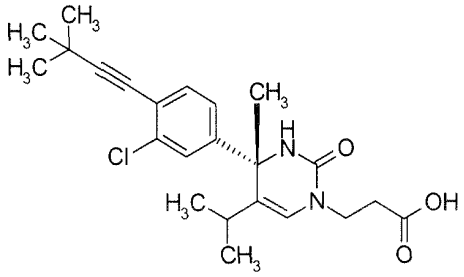
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
302		i) Optically active product (optical purity not determined)
303		i) Optically active product (optical purity not determined)
304		i) Optically active product (optical purity not determined) Diastereomer mixture
305		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 305 and Example 306 are a diastereomer with each other
306		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 305 and Example 306 are a diastereomer with each other
307		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 307 and Example 308 are a diastereomer with each other

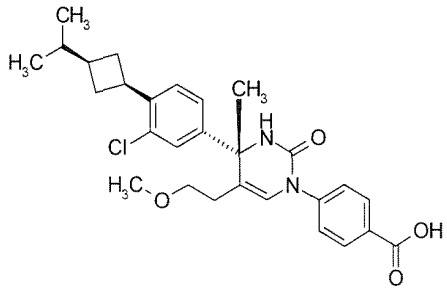
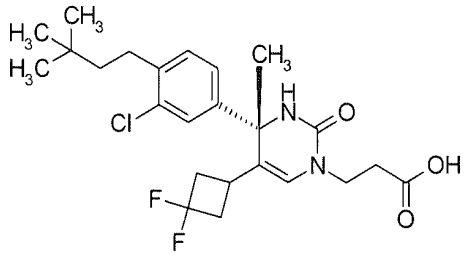
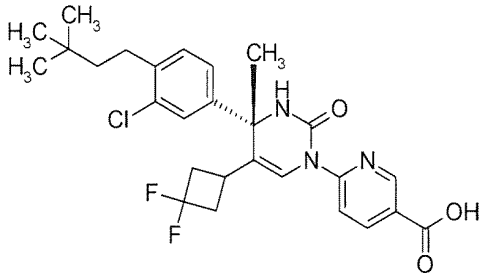
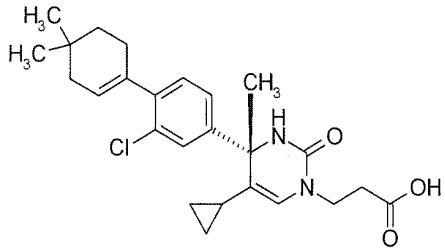
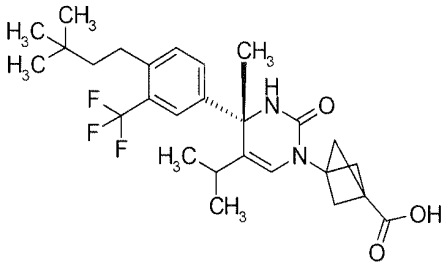
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
308		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 307 and Example 308 are a diastereomer with each other
309		i) Optically active product (optical purity not determined)
310		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 310 and Example 311 are a diastereomer with each other
311		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of hydroxyl not determined
312		i) Single enantiomer, >99%ee Analytical condition of Example 312 Chiral column IA-3, hexane/IPA=80/20, Flow rate 1 ml/min, Retention time 8.8 min

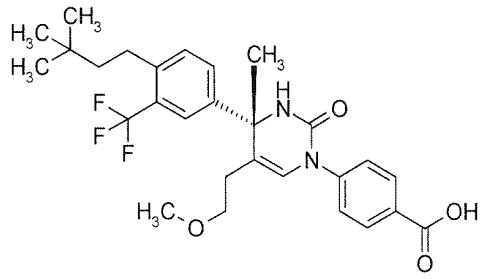
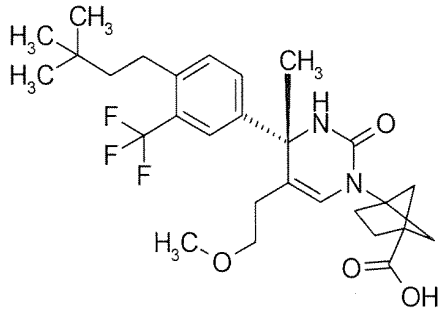
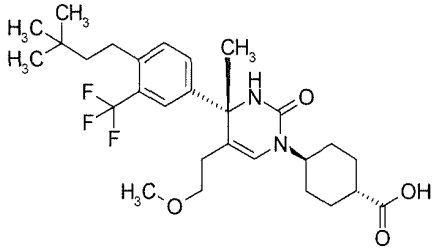
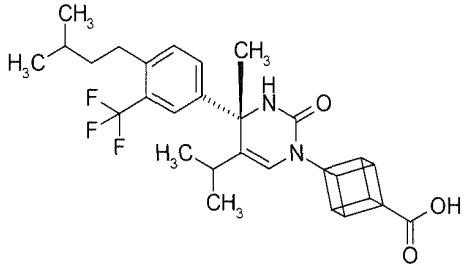
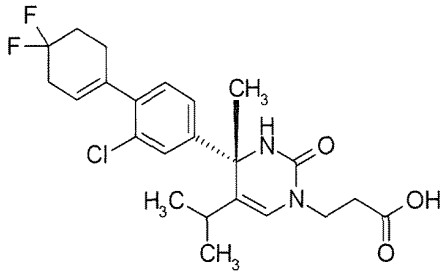
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
313		i) Optically active product (optical purity not determined)
314		i) Optically active product (optical purity not determined)
315		i) Optically active product (optical purity not determined)
316		i) Optically active product (optical purity not determined)
317		i) Optically active product (optical purity not determined)

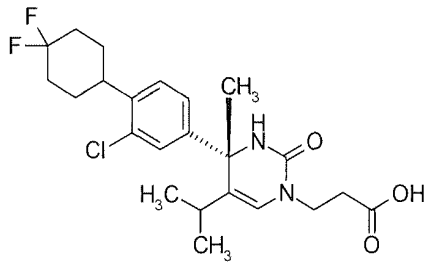
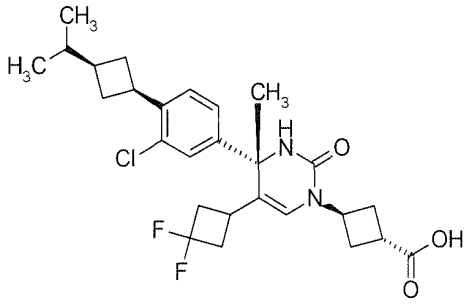
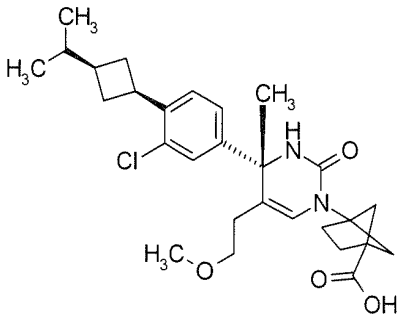
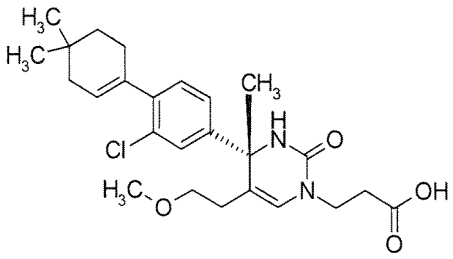
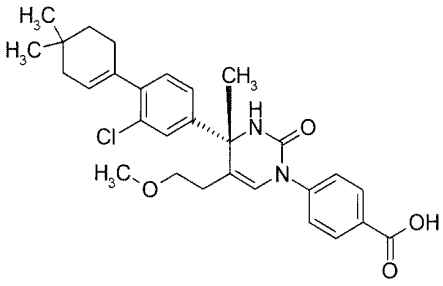
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
318		i) Optically active product (optical purity not determined)
319		i) Optically active product (optical purity not determined)
320		i) Optically active product (optical purity not determined)
321		i) Optically active product (optical purity not determined)
322		i) Optically active product (optical purity not determined)

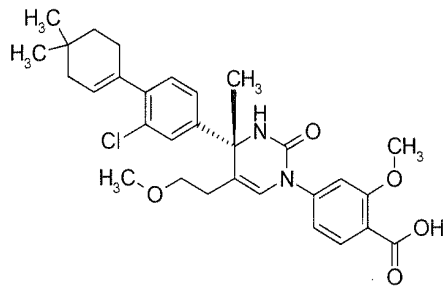
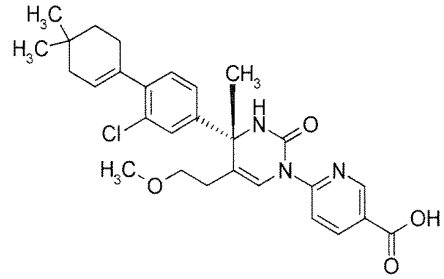
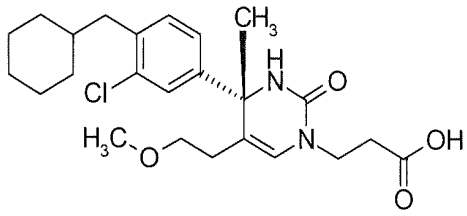
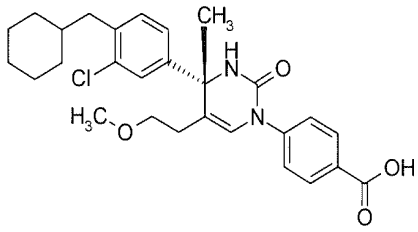
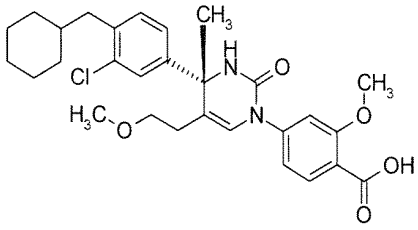
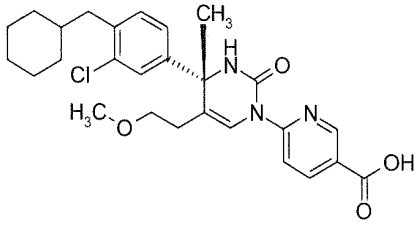
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
323		i) Optically active product (optical purity not determined)
324		i) Optically active product (optical purity not determined)
325		i) Optically active product (optical purity not determined)
326		i) Optically active product (optical purity not determined)
327		i) Optically active product (optical purity not determined)

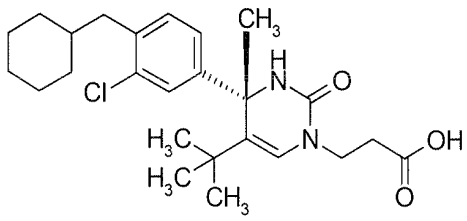
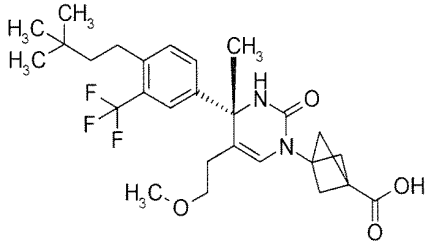
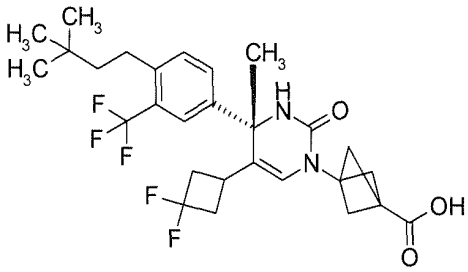
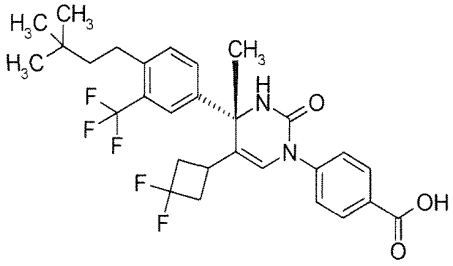
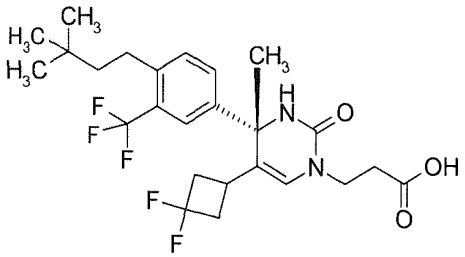
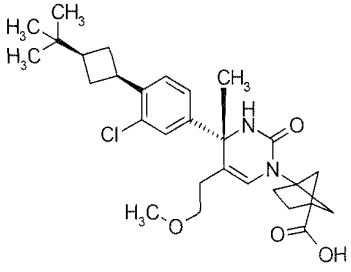
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
328		i) Optically active product (optical purity not determined)
329		i) Optically active product (optical purity not determined)
330		i) Optically active product (optical purity not determined)
331		i) Optically active product (optical purity not determined)
332		i) Optically active product (optical purity not determined)

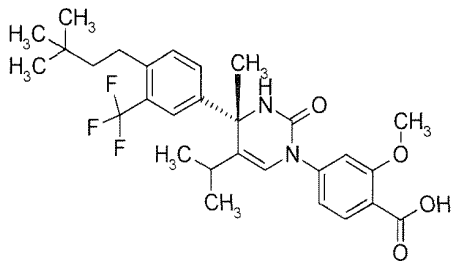
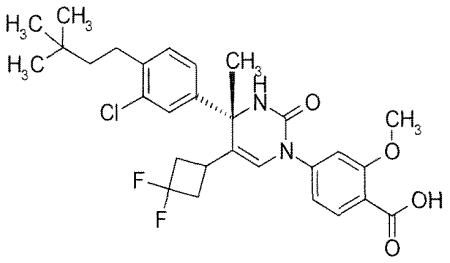
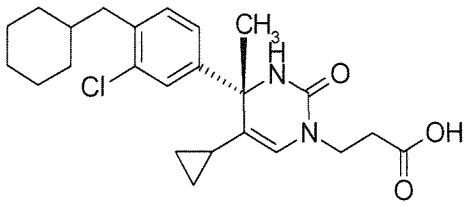
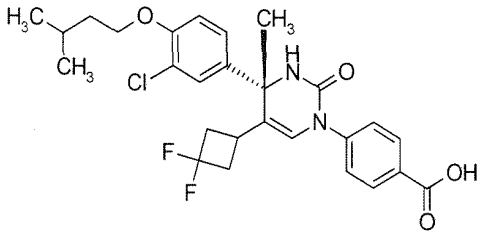
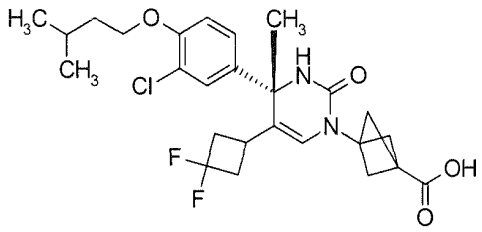
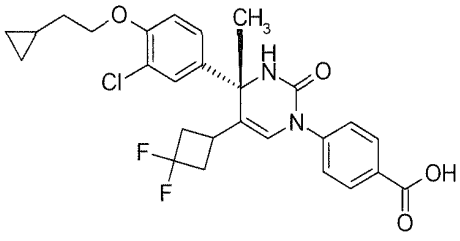
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
333		i) Optically active product (optical purity not determined)
334		i) Optically active product (optical purity not determined)
335		i) Optically active product (optical purity not determined)
336		i) Optically active product (optical purity not determined)
337		i) Optically active product (optical purity not determined)
338		i) Optically active product (optical purity not determined)

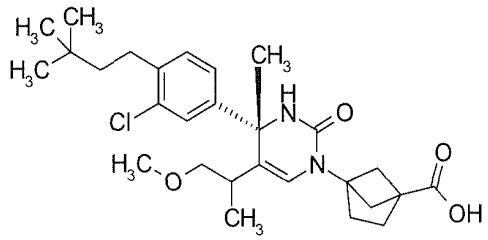
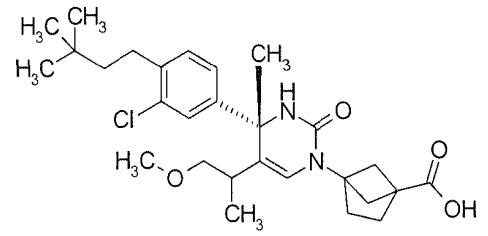
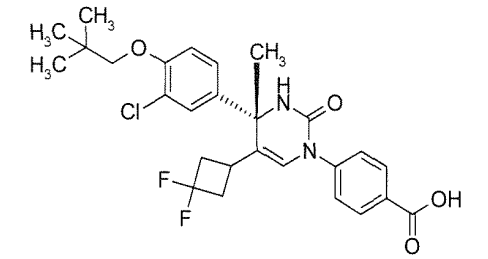
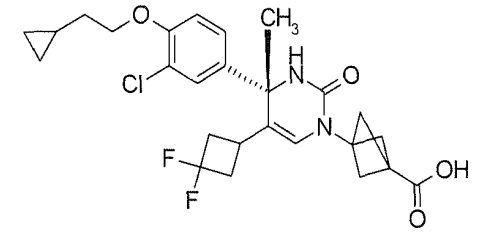
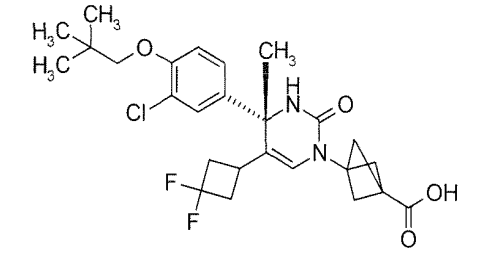
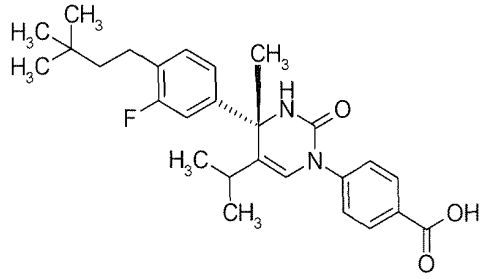
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
339		i) Optically active product (optical purity not determined)
340		i) Optically active product (optical purity not determined)
341		i) Optically active product (optical purity not determined)
342		i) Optically active product (optical purity not determined)
343		i) Optically active product (optical purity not determined)
344		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Stereochemistry of the cyclobutane ring was estimated as cis-isomer

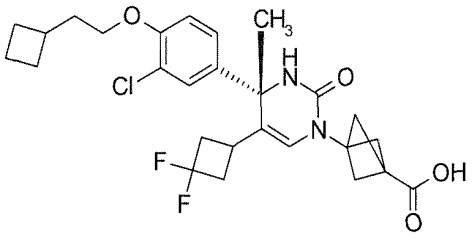
(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
345		i) Optically active product (optical purity not determined)
346		i) Optically active product (optical purity not determined)
347		i) Optically active product (optical purity not determined)
348		i) Optically active product (optical purity not determined)
349		i) Optically active product (optical purity not determined)
350		i) Optically active product (optical purity not determined)

(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
351		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 351 and Example 352 are a diastereomer with each other
352		i) Single enantiomer (optical purity not determined) Example 351 and Example 352 are a diastereomer with each other
353		i) Optically active product (optical purity not determined)
354		i) Optically active product (optical purity not determined)
355		i) Optically active product (optical purity not determined)
356		i) Optically active product (optical purity not determined)

(continued)

Example	Chemical Structural Formula	Structural Information
357		i) Optically active product (optical purity not determined)

[0827] In the following table, compounds of Examples 38, 87, and 116 were synthesized by a preparation method using Claisen reaction and measured.

[Table 3]

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
1	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.88 - 2.04 (m, 2H), 2.32 - 2.44 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.75 - 5.81 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.49, 2.32Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.21Hz, 1H)	437	435
2	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.72 (d, J=3.24Hz, 1H), 6.22 (d, J=5.32Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.21Hz, 2H), 7.14 (dd, J=8.32, 2.08Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.08Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.14 (s, 1H)	381	379
3	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.14 - 1.31 (m, 3H), 1.49 - 1.59 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 8H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 4.03 (t, J=6.73Hz, 2H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.58 (d, J=2.21Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.49, 2.10Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.98Hz, 1H)	477	475
4	(400 MHz, DMSO-D6) 0.88 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 2.15 (d, J=13.87Hz, 1H), 2.29 (d, J=14.33Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.77 (d, J=3.24Hz, 1H), 6.15 (d, J=5.32Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.44, 2.20Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.08Hz, 1H), 8.09 (d, J=3.24Hz, 1H), 11.92 (s, 1H)	395	393
5	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.16Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.49, 2.32Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.21Hz, 1H)	437	435
6	(400 MHz, CDCl3) 0.99 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.91 - 2.03 (m, 2H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.50 - 5.60 (brm, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.38, 2.21Hz, 1H), 7.23 (d,J=2.21Hz, 1H)	437	435
7	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.64 (d, J=3.24Hz, 1H), 6.08 (d, J=5.32Hz, 1 H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.44Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.44, 2.20Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.31 Hz, 1H), 8.14 (d, J=4.86Hz, 1H), 11.96 (s, 1H)	409	407
8	(400 MHz, CDCl3) 0.97 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.24 - 1.30 (m, 2H), 1.41 - 1.46 (m, 2H), 1.89 - 2.02 (m, 2H), 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 4.84 (d, J=2.87Hz, 1H), 5.82 (brs, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.04 (dd, J=7.72, 1.76Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.94Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.76Hz, 1H)	435	433

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
9	(400 MHz, DMSO-D6) 0.73 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.19 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.07 (s, 1H)	437	435
10	(400 MHz, DMSO-D6) 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.62 - 1.79 (m, 2H), 2.18 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.76 (d, J=3.01Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.86, 1.62Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.24Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (brs, 1H)	435	433
11	(400 MHz, DMSO-D6) 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.62 - 1.78 (m, 2H), 2.18 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.76 (d, J=3.01Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.86, 1.62Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.24Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (brs, 1H)	435	433
12	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.00 (d, J=13.28Hz, 9H), 1.04 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.95 (dd, J=13.52, 6.76Hz, 1H), 2.19 (t, J=7.49Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.57, 2.29Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.41Hz, 1H), 12.06 (s, 1H)	437	435
13	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.04 (t, J=5.80Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.91 - 1.97 (m, 1H), 2.19 (t, J=7.49Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.57, 2.29Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.41Hz, 1H), 12.06 (s, 1H)	437	435
14	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 2.17 (t, J=7.63Hz, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.08 (s, 1H)	435	433
15	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.65 - 1.73 (m, 2H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 2.17 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.08 (s, 1H)	435	433
16	(400 MHz, DMSO-D6) 0.76 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 2H), 2.35 - 2.40 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.69, 2.41Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.41Hz, 1H), 12.22 (s, 1H)	449	447
17	(400 MHz, DMSO-D6) 0.78 (d, J=7.49Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.24 - 2.30 (m, 2H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 2.88 - 2.90 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.92 - 5.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.07 (t, J=4.35Hz. 2H), 7.24 (dd, J=8.57, 2.29Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.17Hz, 1H), 12.25 (s, 1H)	449	447
18	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.03 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.47 - 1.48 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.24 (t, J=6.64Hz, 2H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 3.41 - 3.44 (m, 1H), 3.69 (s. 2H), 6.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.69, 2.41Hz, 1H), 7.36 (d,	451	449

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
	J=2.41Hz, 1H), 11.99 (s, 1H)		
19	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 4H), 1.08 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.47 (td, J=13.76, 7.32Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.79 (td, J=13.70, 7.24Hz, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 1H), 2.28 (dt, J=16.49, 4.74Hz, 1H), 3.32 - 3.43 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)	451	449
20	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 1H), 2.26 - 2.28 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)	451	449
21	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (dd, J=6.94, 3.24Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 (d, J=7.40Hz, 3H), 1.07 (dd, J=6.94, 4.16Hz, 3H), 1.42 - 1.53 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 3.17 - 3.57 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.02 (d, J=3.70Hz, 1H), 6.96 (d, J=4.86Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.67, 2.20Hz, 1H), 7.25 (dt, J=8.79, 2.14Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)	451	449
22	(400 MHz, DMSO-D6) 0.94 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.70 - 1.72 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 2.19 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 12.09 (brs, 1H)	449	447
23	(400 MHz, DMSO-D6) 0.82 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.35 - 1.39 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.65 - 1.69 (m, 2H), 1.79 (d, J=4.16Hz, 2H), 2.13 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.59 - 2.63 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.73Hz, 1H), 12.06 (brs, 1H)	463	461
24	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.90 - 0.98 (m, 9H), 1.05 - 1.07 (m, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 2.26 - 2.31 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 1H), 6.04 (d, J=4.39Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.78Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)	449	447
25	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.90 - 0.98 (m, 9H), 1.05 - 1.07 (m, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 2.26 - 2.31 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 1H), 6.04 (d, J=4.39Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.78Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)	449	447
26	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.70 (t, J=6.65 Hz, 3H), 0.94 (d, J=12.89 Hz, 9H), 1.05 (q, J=3.49 Hz, 3H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.72 (d, J=9.67 Hz, 3H), 1.92 (dd, J=10.88, 6.85 Hz, 3H), 2.37 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 3.55 (q, J=6.31 Hz, 2H), 5.36-5.49 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=8.26, 4.23 Hz, 2H).	401	399
27	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.71 (dd, J=12.69, 6.65 Hz, 3H), 0.93 (dd, J=14.51, 11.69 Hz, 6H), 1.06 (dd, J=20.75, 13.90 Hz, 3H), 1.48 (dt, J=17.19, 7.45 Hz, 2H), 1.61 (td, J=13.30, 6.85 Hz, 1H), 1.69 (d, J=14.10 Hz, 3H), 1.87-1.94 (m, 3H), 2.38 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.55 (dq, J=2539, 6.58 Hz, 2H),	421	419
	5.47 (s, 1H), 5.80 (d, J=11.69 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.06 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.01 Hz, 1H).		

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
28	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.72 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.25 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.45 Hz, 2H), 1.57 (dd, J=15.51. 7.86 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.93 (dt, J=18.67, 6.95 Hz, 3H), 2.41 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=7.66, 5.64 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.66 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.01 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61 Hz, 1H).	407	405
29	(400 MHz, DMSO-D6) 0.74 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.65 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)	475	473
30	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.24 - 1.25 (m, 1H), 1.38 (dt, J=10.33, 3.41Hz, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 9H), 2.02 - 2.13 (m, 3H), 2.60 - 2.62 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473
31	(400 MHz, CDC13) 0.87 - 0.94 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 1.02 - 1.18 (m, 4H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 1.47 - 1.59 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 2.35 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 3.52 (t, J=6.47Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473
32	(400 MHz, CDCl3) 0.89 - 0.95 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 1.04 - 1.17 (m, 4H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 1.47 - 1.59 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 2H), 2.38 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.59Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.09, 2.08Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.08Hz, 1H)	475	473
33	(400 MHz, DMSO-D6) 0.38 (t, J=7.34Hz, 1.5H), 0.61 (d, J=6.82Hz, 1.5H), 0.83 (t, J=7.34Hz, 1.5H), 0.94 (s, 4.5H), 0.95 (s, 4.5H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 1.5H), 1.04 - 1.06 (m, 1H), 1.24 - 1.31 (m, 0.5H), 1.37 (dt, J=12.48, 5.12Hz, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 0.5H), 1.58 (s, 1.5H), 1.61 (s, 1.5H), 1.69 - 1.71 (m, 3H), 2.17 - 2.18 (m, 2H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 3.23 - 3.53 (m, 3H), 5.93 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.02 (s, 0.5H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 0.5H), 7.35 (d, J=1.50Hz, 0.5H), 12.09 (brs, 1H)	449	447
34	(400 MHz, DMSO-D6) 0.38 (t, J=7.28Hz, 1.5H), 0.61 (d, J=6.82Hz, 1.5H), 0.83 (t, J=7.34Hz, 1.5H), 0.94 (s, 4.5H), 0.95 (s, 4.5H), 1.02 (d, J=6.82Hz, 1.5H), 1.05 - 1.07 (m, 1H), 1.24 - 1.31 (m, 0.5H), 1.36 - 1.39 (m, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 0.5H), 1.58 (s, 1.5H), 1.61 (s, 1.5H), 1.69 - 1.72 (m, 3H), 2.17 - 2.19 (m, 2H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 3.23 - 3.53 (m, 3H), 5.93 (s, 0.5H), 5.97 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.02 (s, 0.5H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 0.5H), 7.35 (d, J=1.50Hz, 0.5H), 12.10 (brs, 1H)	449	447
35	(400 MHz, DMSO-D6) 0.76 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.02 - 2.07 (m, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.17 (d, J=13.99Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.999Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.29 - 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 12.09 (bs, 1H)	463	461
36	(400 MHz, DMSO-D6) 0.76 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.02 - 2.07 (m, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.17 (d, J=13.99Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.99Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.29 - 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 12.09 (bs, 1H)	463	461

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
37	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 - 0.79 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.45 - 1.50 (m, 1H), 1.55 - 1.58 (m, 4H), 1.65 - 1.72 (m, 3H), 2.16 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H), 7.35 (d, J=1.73Hz, 1H), 12.08 (brs, 1H)	449	447
38	(400 MHz, DMSO-D6) 0.73 - 0.76 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.45 - 1.49 (m, 1H), 1.55 - 1.58 (m, 4H), 1.68 - 1.70 (m, 3H), 2.16 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H), 7.35 (d, J=1.73Hz, 1H), 12.08 (brs, 1H)	449	447
39	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.38 (dt, J=8.79, 3.73Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 1H), 2.62 (dt, J=10.40, 3.73Hz, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.36 (m, 1H)	451	449
40	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.38 (dt, J=8.79, 3.73Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 1H), 2.62 (dt, J=10.40, 3.73Hz, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.36 (m, 1H)	451	449
41	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 - 0.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 - 1.13 (m, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 2H), 1.54 - 1.61 (m, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.14 - 2.35 (m, 5H), 2.54 - 2.69 (m, 2H), 4.83 - 4.99 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 3H)	447	445
42	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 - 0.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 - 1.13 (m, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 2H), 1.54 - 1.61 (m, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.14 - 2.35 (m, 5H), 2.54 - 2.69 (m, 2H), 4.83 - 4.99 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 3H)	447	445
43	(400 MHz, DMSO-D6) 0.74 - 0.77 (m, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.01 - 1.10 (m, 1H), 1.14 - 1.23 (m, 1H), 1.38 - 1.41 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.63 - 1.71 (m, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.14 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.24 (dd, J=7.98, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.08 (brs, 1H)	463	461
44	(400 MHz, DMSO-D6) 0.74 - 0.77 (m, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.02 - 1.06 (m, 1H), 1.15 - 1.21 (m, 1H), 1.38 - 1.41 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.64 - 1.68 (m, 3H), 1.84 - 1.88 (m, 1H), 2.13 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.03, 1.79Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H)	463	461
45	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.10 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.18 - 2.39 (m, 5H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 3H), 12.23 (brs, 1H)	447	445
46	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.10 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.18 - 2.39 (m, 5H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 3H), 12.23 (brs, 1H)	447	445
47	(400 MHz, DMSO-D6) 0.64 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 11.94 (brs, 1H)	449	447

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
48	(400 MHz, DMSO-D6) 0.64 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 11.94 (brs, 1H)	449	447
49	(400 MHz, DMSO-D6) 0.47 - 0.54 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.49 - 3.59 (m, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 12.75 (brs, 1H)	497	495
50	(400 MHz, DMSO-D6) 0.47 - 0.54 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.49 - 3.59 (m, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 12.75 (brs, 1H)	497	495
51	(400 MHz, DMSO-D6) 0.15 - 0.19 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.49Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.27 (d, J=0.97Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 12.05 (brs, 1H)	447	445
52	(400 MHz, DMSO-D6) 0.16 - 0.19 (m, 1H), 0.41 - 0.51 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.18 - 3.25 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 12.04 (brs, 1H)	447	445
53	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.72 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.90 (t, J=6.85 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.35 (t, J=3.63 Hz, 4H), 1.60 (t, J=7.45 Hz, 2H), 1.73 (d, J=8.06 Hz, 3H), 1.93 (tt, J=17.93, 5.31 Hz, 3H), 2.41 (t, J=7.05 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.58 (td, J=6.55, 3.49 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.01 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01 Hz, 1H).	421	419
54	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.63 - 1.68 (m, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.41 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.18 (bs, 1H)	463	461
55	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.63 - 1.68 (m, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.41 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.18 (bs, 1H)	463	461
56	(400 MHz, CDCl3) 0.20-0.26 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H), 0.38-0.45 (m, 1H), 0.60-0.67 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.39 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.54 (ddd, J=6.85, 6.85, 2.82Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.65 (d, J=1.61Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.43, 2.01Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431
57	(400 MHz, CDCl3) 0.20-0.26 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H), 0.38-0.45 (m, 1H), 0.60-0.67 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.39 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.54 (ddd, J=6.85, 6.85, 2.82Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.65 (d, J=1.61Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.43, 2.01Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
58	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.40 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=14.91, 12.89, 8.06Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.77 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.61 Hz, 1H)	447	445
59	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.40 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=14.91, 12.89, 8.06Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.77 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.61 Hz, 1H)	447	445
60	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.46 (d, J=1.61Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.40 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.85Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.76 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.61Hz, 1H)	407	405
61	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.46 (d, J=1.61Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.40 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.85Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.76 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.61Hz, 1H)	407	405
62	(400 MHz, DMSO-D6) 1.02 (s, 9H), 1.89 - 2.01 (m, 3H), 2.14 - 2.20 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.95 (d, J=4.35Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.45, 1.93Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.69Hz, 1H), 8.11 (d, J=3.38Hz,1H)	393	391
63	(400 MHz, DMSO-D6) 0.68 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.66 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 2.06 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 3H), 12.21 (brs, 1H)	461	459
64	(400 MHz, DMSO-D6) 0.68 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.66 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 2.06 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 3H), 12.21 (brs, 1H)	461	459
65	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.70 (t, J=7.66 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.25 Hz, 9H), 1.05 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.28 (d, J=15.72 Hz, 2H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.72 (d, J=5.24 Hz, 3H), 1.88-1.98 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=14.81, 8.36, 5.94 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.66 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.66 Hz, 2H).	415	413
66	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.24 - 1.25 (m, 1H), 1.38 (dt, J=10.33, 3.41Hz, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 9H), 2.02 - 2.13 (m, 3H), 2.60 - 2.62 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473
67	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.24 - 1.25 (m, 1 H), 1.38 (dt, J=10.33, 3.41Hz, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 9H), 2.02 - 2.13 (m, 3H), 2.60 - 2.62 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
68	(400 MHz, CDCl3) 0.93 (t, J=7.25Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 3.58 (t, J=6.45Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.71 (t, J=1.61Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.66, 2.01Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.61 Hz, 1H)	421	419
69	(400 MHz, CDC13) 0.93 (t, J=7.25Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 3.58 (t, J=6.45Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.71 (t, J=1.61Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.66, 2.01Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.61 Hz, 1H)	421	419
70	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.72 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.91 (q, J=8.19 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.57 (dt, J=16.12, 7.05 Hz, 2H), 1.72 (d, J=9.67 Hz, 3H), 1.93 (td, J=13.00, 6.45 Hz, 3H), 2.39 (t, J=6.85 Hz, 2H),2.61 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.49-3.60 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.11 (dq, J=24.48, 6.18 Hz, 3H).	391	389
71	(400 MHz, DMSO-D6) 0.61 - 0.72 (m, 5H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.04 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 12.09 (brs, 1H)	461	459
72	(400 MHz, DMSO-D6) 0.61 - 0.72 (m, 5H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.04 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 12.09 (brs, 1H)	461	459
73	(400 MHz, CDCl3) 0.68 - 0.75 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.13 - 1.28 (m, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.72 - 1.98 (m, 4H), 2.19 - 2.36 (m, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 2H), 4.56 (brs, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.08 - 7.22 (m, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 1H)	449	447
74	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 6H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H)	477	475
75	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 6H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H)	477	475
76	(400 MHz, DMSO-D6) 0.63 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.05 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 2.06 (brs, 6H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 3H)	459	457
77	(400 MHz, DMSO-D6) 0.63 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.05 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 2.06 (brs, 6H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 3H)	459	457
78	(400 MHz, DMSO-D6) 0.74 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.65 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)	475	473

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
79	(400 MHz, DMSO-D6) 0.74 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.65 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)	475	473
80	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.37 (dt, J=8.71, 3.67Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.88 - 2.01 (m, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 2.62 (dt, J=10.17, 3.67Hz, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 1H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.62 (dd, J=13.64, 7.40Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (bs, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.09Hz. 1H), 7.32 (d. J=1.85Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H)	461	459
81	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.29 (t, J=7.25Hz, 1H), 3.45 (t, J=7.66Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.84 (d, J=7.66Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.33 (s, 1H)	526	524
82	(400 MHz, DMSO-D6) 0.52 - 0.57 (m, 3H), 0.89 - 0.92 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.31 - 1.42 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 3.05 - 3.18 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 12.91 (brs, 1H)	497	495
83	(400 MHz, DMSO-D6) 0.52 - 0.57 (m, 3H), 0.89 - 0.92 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.31 - 1.42 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 3.05 - 3.18 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 12.91 (brs, 1H)	497	495
84	(400 MHz, DMSO-D6) 0.66 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.40Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.28 (qt, J=7.40, 7.20Hz, 2H), 1.53 (tt, J=7.63, 7.20Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.70 (tt, J=7.40, 6.80Hz, 2H), 1.94 (sep, J=6.94Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.63Hz, 2H), 3.31 (dt, J=13.60, 6.80Hz, 1H), 3.43 (dt, J=13.60, 6.80Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.32Hz, 2H), 12.07 (brs, 1H)	373	371
85	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.61 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.25 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.96 (d, J = 6.45 Hz, 3H), 2.42 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 3.58 (d, J = 6.45 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d, J = 6.45 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 13.70, 5.84 Hz, 5H).	479	477
86	(400 MHz, DMSO-D6) 0.66 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.46 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)	421	419
87	(400 MHz, DMSO-D6) 0.66 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.46 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)	421	419
88	(400 MHz, DMSO-D6) 0.65 - 0.73 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.54 - 1.68 (m, 4H), 1.84 - 2.01 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	451	449

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
89	(400 MHz, DMSO-D6) 0.65 - 0.73 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.54 - 1.68 (m, 4H), 1.84 - 2.01 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	451	449
90	(400 MHz, CDCl3) 0.80 (d, J=7.25Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.14 (d, J=7.25Hz, 3H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.36 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.61Hz, 1H)	449	447
91	(400 MHz, CDCl3) 0.93-1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.37 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.08 (dd, J=12.09, 11.69Hz, 1H), 3.29 (dd, J=11.69, 12.49Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.80 (dd, J=11.69, 3.63Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.28, 2.82Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	477	475
92	(400 MHz, CDC13) 0.93-1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.37 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.08 (dd, J=12.09, 11.69Hz, 1H), 3.29 (dd, J=11.69, 12.49Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.80 (dd, J=11.69, 3.63Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.28, 2.82Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61 Hz, 1H)	477	475
93	(400 MHz, DMSO-D6) 0.60 - 0.68 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 3.91 - 4.02 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 12.41 - 12.73 (m, 1H)	407	405
94	(400 MHz, DMSO-D6) 0.60 - 0.68 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 3.91 - 4.02 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H). 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 12.41 - 12.73 (m, 1H)	407	405
95	(400 MHz, DMSO-D6) 0.93 (s, 9H), 1.21 - 1.23 (m, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 3H), 2.52 - 2.63 (m, 7H), 2.64 - 2.66 (m, 1H), 4.92 - 4.96 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.20 - 7.22 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.85Hz, 1H)	495	493
96	(400 MHz, DMSO-D6) 0.93 (s, 9H), 1.21 - 1.23 (m, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.23 - 2.32 (m, 3H), 2.51 - 2.66 (m, 7H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.21 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.85Hz, 1H)	495	493
97	(400 MHz, DMSO-D6) 0.65 - 0.69 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.38 (brs, 1H)	447	445
98	(400 MHz, DMSO-D6) 0.65 - 0.69 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.38 (brs, 1H)	447	445

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
99	(400 MHz, CDCl3) 0.93-1.05 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.35-1.47 (m, 3H), 1.56-1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.56-2.69 (m, 6H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.10 (t, J=11.69Hz, 1H), 3.30 (t, J=11.28Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.09Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.28Hz, 1H). 4.99-5.08 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (d, J=10.07Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	489	487
100	(400 MHz, CDCl3) 0.93-1.05 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.35-1.47 (m, 3H), 1.56-1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.56-2.69 (m, 6H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.10 (t, J=11.69Hz, 1H), 3.30 (t, J=11.28Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.09Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.28Hz, 1H), 4.99-5.08 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (d, J=10.07Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	489	487
101	(400 MHz, CDCl3) 0.97 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 2.62 - 2.69 (m, 6H), 3.06 - 3.13 (m, 1H), 4.77 (d, J=2.90Hz, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.85, 1.81 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.73Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.69Hz, 1H)	447	445
102	(400 MHz, CDC13) 0.97 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 2.62 - 2.68 (m, 6H), 3.05 - 3.12 (m, 1H), 4.77 (d, J=3.14Hz, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 5.39 (d, J=2.41Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.73, 1.93Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.93Hz, 1H)	447	445
103	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 1H), 4.88 - 5.01 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	465	463
104	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 1H), 4.88 - 5.01 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	465	463
105	(400 MHz, DMSO-D6) 0.68 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.66 - 1.74 (m, 2H), 1.93 (qq, J=6.45, 6.45Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.45Hz, 2H), 2.71 - 2.83 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 4.18 (t, J=5.84Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.87Hz, 2H)	429	427
106	(400 MHz, DMSO-D6) 0.63 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.66 - 1.74 (m, 2H), 1.80 (tsep, J=6.45, 7.25Hz, 1H), 1.94 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.66Hz, 2H), 2.42 (d, J=7.25Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.46Hz, 2H), 12.07 (brs, 1H)	373	371
107	(400Mz, DMSO-D6) 0.76 (d, J=6.76 Hz, 1H), 0.96 (d, J=12.56 Hz, 9H), 1.09 (d, J=6.76 Hz, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 5H), 2.61-2.65 (m, 2H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H).	461	459
108	(400Mz, DMSO-D6) 0.76 (d, J=6.76 Hz, 1H), 0.96 (d, J=12.56 Hz, 9H), 1.09 (d, J=6.76 Hz, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 5H), 2.61-2.65 (m, 2H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H).	461	459

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
109	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 - 1.84 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 3H), 2.17 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 2.56 (dd, J=8.79, 6.94Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 12.04 (s, 1H)	433	431
110	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 - 1.84 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 2.17 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.20 - 2.26 (m, 1H), 2.56 (dd, J=8.67, 6.82Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 12.06 (s, 1H)	433	431
111	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.78 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 4.78 - 4.95 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 - 7.35 (m, 3H), 12.32 (brs, 1H)	461	459
112	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 - 0.78 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 4.78 - 4.95 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 - 7.35 (m, 3H), 12.32 (brs, 1H)	461	459
113	(400 MHz, DMSO-D6) 0.64 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.89 (sep, J=6.70Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 4H), 3.52 (dt, J=14.00, 6.94Hz, 1H), 3.62 (dt, J=14.00, 6.94Hz, 1H). 6.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 12.24 (s, 1H)	371	369
114	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.25Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.96 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.45 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.65 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.25Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.06Hz, 1H)	409	407
115	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.45 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.92 - 1.99 (m, 3H), 2.21 - 2.26 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 5.54 - 5.56 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	445	443
116	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.46 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.92 - 1.99 (m, 3H), 2.22 - 2.26 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 5.54 - 5.56 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.09, 1.81Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	445	443
117	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.29 - 1.37 (m, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 1.55 - 1.60 (m, 7H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 3H), 2.76 - 2.84 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.93Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	447	445
118	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (d, J=5.80Hz, 3H), 1.29 - 1.37 (m, 2H), 1.45 - 1.48 (m, 2H), 1.55 - 1.58 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.09, 1.81 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.93Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	447	445

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
119	(400 MHz, DMSO-D6) 0.68 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.07 - 1.19 (m, 2H), 1.42 - 1.60 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.71 - 1.81 (m, 3H), 1.93 (t, J=6.70Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 3.54 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 3.62 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.30 (s, 1H)	433	431
120	(400 MHz, DMSO-D6) 0.68 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.06 - 1.19 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.70 - 1.80 (m, 3H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.44 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.33 (s, 1H)	433	431
121	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.24 (t, J=7.74Hz, 1H), 2.30 - 2.36 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.86Hz, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.92Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)	419	417
122	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.79 (dt, J=12.02, 5.20Hz, 2H), 1.94 (dd, J=12.72, 5.55Hz, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 2H), 2.24 (t, J=7.74Hz, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 2H), 2.56 (dd, J=12.95, 4.86Hz, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.92Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)	419	417
123	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.17 - 1.23 (m, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.93 (t, J=7.05Hz, 1H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.74Hz, 2H), 3.52 (dd, J=14.10, 6.94Hz, 1H), 3.60 (dd, J=14.10, 6.94Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.60, 1.40Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.60Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.39Hz. 1H), 12.40 (s, 1H)	435	433
124	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.20 (dd, J=11.10, 5.78Hz, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.92 (dd, J=11.79, 4.86Hz, 1H), 2.43 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.63Hz, 2H), 3.51 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.09, 1.62Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)	435	433
125	(400 MHz, CDCl3) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 - 1.06 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.75 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 3.70 - 3.84 (m, 2H), 4.04 - 4.11 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.83 - 6.91 (m, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H)	437	435
126	(400 MHz, CDC13) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.69 (s, 3H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H)	423	421
127	(400 MHz, CDC13) 0.65 - 0.73 (m, 3H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.83 (m, 2H), 4.13 - 4.20 (m, 2H), 5.32 - 5.52 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H)	411	409
128	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.93 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.22 - 2.35 (m, 2H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.86Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	447	445

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
129	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.93 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.22 - 2.35 (m, 2H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.86Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	447	445
130	(400 MHz, DMSO-D6) 0.73 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.27-1.35 (m, 1H), 1.36-1.41 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.98-2.13 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 6.00 (d, J=5.24Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.22 (dd, J=5.24, 2.42Hz, 1H), 11.96 (br s, 1H)	421	419
131	(400 MHz, CDCl3) 0.24 - 0.30 (m, 4H), 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.47 - 1.51 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.69 (t, J=6.40Hz, 2H), 2.76 - 2.80 (m, 2H), 3.77 (t, J=6.52Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.00 (brs, 1H), 7.17 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.93Hz, 1H)	419	417
132	(400 MHz, CDC13) 0.24 - 0.29 (m, 4H), 0.72 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.05 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.47 - 1.52 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 2.70 (t, J=6.40Hz, 2H), 2.76 - 2.80 (m, 2H), 3.77 (t, J=6.52Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 7.18 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.93Hz, 1H)	419	417
133	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 - 1.65 (m, 5H), 1.67 - 1.73 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.11 - 2.16 (m, 2H), 2.20 - 2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 3H), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 5.62 - 5.65 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	417	415
134	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.61 - 1.65 (m, 5H), 1.67 - 1.73 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.12 - 2.16 (m, 2H), 2.20 - 2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 5.62 - 5.64 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.09, 1.81Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	417	415
135	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.19 - 1.44 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 5H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 3H), 2.85 - 2.91 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.69Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	419	417
136	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.18 - 1.44 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 5H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 2.85 - 2.91 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.45Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	419	417
137	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.28Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.28Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.42 - 1.52 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.76Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (dd, J=7.97, 1.69Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.69Hz, 1H)	435	433
138	(400MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.86-0.96 (m, 2H), 1.02-1.04 (m, 4H), 1.16-1.21 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).	447	445

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
139	(400MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.86-0.96 (m, 2H), 1.02-1.04 (m, 4H), 1.16-1.21 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).	447	445
140	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.92 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.45 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.76 - 2.87 (m, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.63 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.27 (t, J=5.84Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.46, 2.42Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.42Hz, 1H)	449	447
141	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.01Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.38 (dd, J=11.68, 8.67Hz, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.81 (td, J=8.84, 2.77Hz, 2H), 1.92 (dd, J=8.90, 4.51Hz, 1H), 2.16 (t, J=8.09Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.74Hz, 2H), 3.53 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (d, J=1.16Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.25 (s, 1H)	447	445
142	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=5.78Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.38 (dd, J=11.44, 8.90Hz, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.81 (dt, J=13.18, 4.16Hz, 2H), 1.92 (dd, J=9.02, 4.62Hz, 1H), 2.16 (t, J=8.21Hz, 1H), 2.45 (dd, J=9.02, 5.09Hz, 2H), 2.56 (dd, J=10.06, 5.43Hz, 2H), 3.53 (q, J=6.86Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (d, J=1.16Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.25 (s, 1H)	447	445
143	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.93 (dd, J=11.10, 4.39Hz, 1H), 2.45 (dd, J=9.83, 4.28Hz, 2H), 2.85 (dd, J=9.83, 5.90Hz, 2H), 2.96 (dd, J=9.71, 5.55Hz, 2H), 3.53 (t, J=6.82Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.94Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 3H), 7.26 - 7.29 (m, 4H), 7.38 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.30 (s, 1H)	441	439
144	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 2H), 2.84 (dd, J=9.71, 5.55Hz, 2H), 2.94 (dd, J=9.59, 5.43Hz, 2H), 3.53 (t, J=6.82Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.94Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 3H), 7.23 - 7.29 (m, 4H), 7.37 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.50 (s, 1H)	441	439
145	(400 MHz, CDC13) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.85 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.36(s, 1H)	483	481
146	(400 MHz, CDCl3) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.85 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.36 (s, 1H)	483	481
147	(400 MHz, DMSO-D6) 0.64 - 0.71 (m, 3H), 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 12.24 (brs, 1H)	423	421
148	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.90 - 1.98 (m, 3H), 2.42 - 2.53 (m, 4H), 2.67 - 2.72 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.62 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.14 - 6.16 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.21, 1.73Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.26 (s, 1H)	403	401

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
149	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.95 (dt, J=20.88, 6.59Hz, 3H), 2.42 - 2.51 (m, 4H), 2.69 (td, J=7.51, 2.00Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.15 (dd, J=4.16, 2.31Hz, 1H), 7.05 (s, 1H). 7.30 (dd, J=8.21, 1.73Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.31 (s, 1H)	403	401
150	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.63 (dt, J=6.65, 6.70Hz, 2H), 1.81 (tsep, J=6.70, 6.45Hz, 1H), 1.92 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 4.06 (t, J=6.65Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.42Hz, 1H)	423	421
151	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.03 (s, 6H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.46 - 1.49 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.68 - 1.74 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.16 (t, J=5.92Hz, 2H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.97, 1.45Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.21Hz, 1H), 12.24 (brs, 1H)	445	443
152	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 4H), 2.30 - 2.37 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.74 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	391	389
153	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 4H), 2.30 - 2.36 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.74 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.32 (dd, J=7.49, 1.69Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.69Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	391	389
154	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.37 (dt, J=8.71, 3.67Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.88 - 2.01 (m, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 2.62 (dt, J=10.17, 3.67Hz, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 1H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.62 (dd, J=13.64, 7.40Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (bs, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H)	461	459
155	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.50 - 1.57 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.61 - 1.70 (m, 2H), 1.72 - 1.81 (m, 2H), 1.90 - 2.02 (m, 3H), 2.44 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.52 (q, J=7.01Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.95Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.27 (s, 1H)	405	403
156	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.62 - 1.70 (m, 2H), 1.73 - 1.79 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 3H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.51 (dd, J=13.87, 7.17Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.87, 7.17Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.94Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)	405	403
157	(400 MHz, CDC13) 0.67 - 0.75 (m, 3H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.21 - 1.28 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 3.68 - 3.82 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.40 - 5.66 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H)	409	407
158	(400 MHz, CDCl3) δ: 0.03 (d, J=2.82 Hz, 9H), 0.70 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.81-0.85 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.67 (dt, J=14.78, 5.44 Hz, 4H), 3.71-3.82 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.06 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.01 Hz, 2H), 7.37 (d, J=2.01 Hz, 1H).	437	435

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
159	(400 MHz, DMSO-D6) 0.73 - 0.78 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H)	469	467
160	(400 MHz, CDCl3) 0.79 (s, 3H), 0.90 (m, 9H), 1.04 (d, J=9.02Hz, 3H), 1.11 - 1.39 (m, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 3.38 (mz, 4H), 3.48 - 3.54 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (d, J=1.85Hz, 1H)	479	477
161	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.95 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (dd, J=12.40, 2.50Hz, 2H), 7.25 (dd, J=2.50, 1.41Hz, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.43 - 7.46 (m, 2H)	461	459
162	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.98 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.67 - 3.72 (m, 1H), 3.85 (d, J=17.33Hz, 1H), 4.07 (d, J=17.33Hz, 1H), 5.02 - 5.09 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.01Hz, 1H)	490	488
163	(400 MHz, DMSO-D6) 0.73 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.98 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.18 - 2.24 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.67 - 2.74 (m, 1 H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.83 (d, J=17.73Hz, 1H), 4.10 (d, J=17.73Hz, 1H), 5.03 - 5.09 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.01Hz, 1H)	490	488
164	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.97 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.43 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21 (dd, J=12.49, 2.42Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.42, 1.21Hz, 1H)	441	439
165	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.67 (t, J=7.45Hz, 2H), 1.97 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.09 (t, J=7.45Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (dd, J=12.29, 2.22Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.22, 1.41Hz, 1H)	455	453
166	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.17 - 1.35 (m, 3H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.55 - 1.74 (m, 6H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.76Hz, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 12.25 (brs, 1H)	447	445
167	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.15 - 1.35 (m, 3H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.54 - 1.74 (m, 6H). 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.76Hz, 3H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 12.25 (brs, 1H)	447	445
168	(400 MHz, CDCl3) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.50 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.76 - 1.96 (m, 3H), 2.03 - 2.18 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.74 - 2.88 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.53 - 3.60 (m, 2H), 3.61 - 3.75 (m, 2H), 5.08 - 5.42 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.12 - 7.24 (m, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 1H)	463	461

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
169	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.86 - 0.94 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.90 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.70Hz, 2H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.55Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.08Hz, 1H), 12.28 (s, 1H)	433	431
170	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.85 - 0.94 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.94 (t, J=6.94Hz, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 1H), 2.35 - 2.40 (m, 2H), 3.50 (dd, J=13.99, 6.82Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.99, 6.82Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.28Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.35 (s, 1H)	433	431
171	(400 MHz, CDCl3) 0.30 - 0.40 (m, 2H), 0.51 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.92 - 1.00 (m, 9H), 1.40 - 1.45 (m, 2H), 1.79 (s, 4H), 2.65 (m, 5H), 3.67 - 3.78 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.08Hz. 1H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (d, J=2.08Hz, 1H)	433	431
172	(400 MHz, CDCl3) 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.21 (d, J=4.84Hz, 3H), 1.23 (d, J=4.84Hz, 3H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.3 6 (d, J=2.01Hz, 1H)	463	461
173	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.77 - 2.04 (m, 7H), 2.12 (t, J=6.82Hz, 2H), 2.38 - 2.47 (m, 4H), 3.46 - 3.56 (m, 2H), 3.62 (dt, J=13.60, 6.80Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 3H), 12.27 (brs, 1H)	431	429
174	(400 MHz, DMSO-D6) 0.70 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.78 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.95 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.02 (t, J=6.13Hz, 6H), 1.14 - 1.21 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.93 (dd, J=12.37, 6.13Hz, 2H), 2.35 - 2.43 (m, 2H), 3.50 (dd, J=13.76, 6.59Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.76, 7.05Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.32Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.08Hz, 1H), 12.46 (s, 1H)	419	417
175	(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.31 - 1.35 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.97 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.43 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.63 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.12 (dd, J=11.08, 1.81Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.81, 1.01Hz, 1H)	439	437
176	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.38 - 1.42 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.94 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (dd, J=11.89. 2.01Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 4.03Hz, 1H)	405	403
177	(400 MHz, DMSO-D6) 0.65 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.84 (t, J=7.51Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.20 - 1.30 (m, 4H), 1.53 - 1.56 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.80Hz, 2H), 2.59 (d, J=7.17Hz, 2H), 3.52 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 2H), 3.62 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.24 (d, J=8.09Hz, 2H), 7.27 (dd, J=8.09, 1.74Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.74Hz, 1H), 12.31 (bs, 1H)	421	419

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
178	(400 MHz, DMSO-D6) 0.63 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.81 (t, J=6.70Hz, 6H), 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.13 - 1.35 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.67 - 1.70 (m, 1H), 1.87 - 1.94 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.80Hz, 2H), 2.59 (d, J=7.17Hz, 2H), 3.53 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 3.62 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.23 (t, J=3.93Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.35 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.29 (bs, 1H)	449	447
179	(400 MHz, DMSO-D6) 0.598 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 0.600 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 0.99 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.11 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 1.12 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 1.46 (ddd, J=14.05, 3.93, 0.92Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.75 (dd, J=14.05, 8.79Hz, 1H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 2.42 - 2.44 (m, 2H), 2.48 - 2.49 (m, 1H), 3.51 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 3.61 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.98 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.36 - 7.38 (m, 1H)	435	433
180	(400 MHz, CDCl3) 0.90 (s, 3H), 0.96 - 1.02 (m, 18H), 1.29 - 1.52 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 2.51 - 2.72 (m, 8H), 2.96 - 3.10 (m, 1H), 3.44 - 3.60 (m, 2H), 4.94 - 5.06 (m, 1H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H)	505	503
181	(400 MHz, CDCl3) 0.82 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.18 - 2.36 (m, 2H), 2.50 - 2.78 (m, 8H), 2.97 - 3.10 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.77 - 4.90 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H)	533	531
182	(400 MHz, CDCl3) 0.77 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.33 - 1.50 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.07 - 2.50 (m, 6H), 2.57 - 2.71 (m, 2H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 4.78 - 4.89 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H)	505	503
183	(400 MHz, DMSO-D6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.92 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.03 (tsep, J=6.45, 6.45Hz, 1H), 2.45 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.45Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.42Hz, 1H)	409	407
184	(400 MHz, CDCl3) 0.85 (d, J=15.26Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.10 (s, 6H), 1.24 - 1.77 (m, 8H), 1.90 m, 2H), 2.14 - 2.31 (m, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.63Hz, 1H), 7.21 (t, J=3.93Hz, 1H), 7.25 (t, J=1.50Hz, 1H), 7.35 (s, 1H)	475	473
185	(400 MHz, DMSO-D6) 0.64 - 0.70 (m, 3H), 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.60 - 1.67 (m, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.66 - 2.74 (m, 2H), 3.43 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 3H)	475	473
186	(400 MHz, DMSO-D6) 0.64 - 0.70 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.85 - 2.00 (m, 7H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 4.00 -4.15 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 3H)	459	457
187	(400 MHz, CDC13) 0.97 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 4.84 (d, J=2.87Hz, 1H), 5.50 - 5.59 (brm, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.05 (dd, J=7.94, 1.76Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.94Hz, 1H)	431	429

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
188	(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.67 - 1.74 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.96 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.45Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.46Hz, 2H)	371	369
189	(400 MHz, DMSO-D6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 1.98 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.29 (d, J=16.52Hz, 1H), 6.44 (d, J=16.52Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.17 (dd, J=12.29, 1.81Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.81Hz, 1H)	437	435

[Table 4]

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
190	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.56 - 2.73 (m, 6H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 3.43 - 3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.48 - 4.53 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.24 -7.29 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H)	519	517
191	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.56 - 2.73 (m, 6H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 3.43 - 3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.48 - 4.53 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H)	519	517
192	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 - 0.79 (m, 3H), 0.88 - 0.93 (m, 6H), 1.05 - 1.11 (m, 3H), 1.55 - 1.63 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.77 - 1.88 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 4.05 - 4.11 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 4H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 2H)	489	487
193	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 - 0.78 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.06 - 1.10 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 3.73 - 3.75 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 4H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H)	489	487
194	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.03 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 2H), 2.44 (t, J=7.05Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.83 (d, J=6.25Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21 (dd, J=12.29, 2.22Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.22, 1.41Hz, 1H)	427	425
195	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.85Hz, 6H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.57 - 1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.85Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.45Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (dd, J=12.29, 2.22Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.22, 1.41Hz, 1H)	441	439
196	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 - 0.77 (m, 3H), 1.06 - 1.11 (m, 3H), 1.14 - 1.18 (m, 6H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 12.86 (brs, 1H)	523	521

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
197	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 1H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.11 - 2.34 (m, 3H), 2.34 - 2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.57 (m, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 4.77 - 4.87 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 1H)	505	503
198	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.81 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.93 - 1.99 (m, 2H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 2.25 - 2.40 (m, 3H), 2.59 - 2.63 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (d, J=6.45Hz, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.01Hz, 1H)	519	517
199	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.77 - 0.91 (m, 2H), 0.96 - 0.99 (m, 9H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.94 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.43 - 2.53 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.78 - 2.92 (m, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 2H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 5.12 (brs, 1H), 5.96 (brs, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.33 - 7.34 (m, 1H)	489	487
200	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.47 (m, 2H), 1.62 - 1.66 (m, 3H), 1.79 - 1.98 (m, 3H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 2.39 - 2.54 (m, 5H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 1H). 3.26 - 3.30 (m, 3H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.84 - 4.90 (m, 1H). 4.92 - 5.02 (m, 1H), 5.98 -6.00 (m, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H)	489	487
201	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 - 0.85 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.47 - 1.63 (m, 2H), 1.66 - 1.75 (m, 4H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 3.59 - 3.66 (m, 2H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 5.30 (brs, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H)	455	453
202	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 - 0.85 (m, 6H), 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.45 - 2.09 (m, 9H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 4.00 - 4.07 (m, 2H), 5.19 (brs, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.58 - 6.65 (m, 1H), 7.03 - 7.12 (m, 1H)	455	453
203	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.75 - 0.80 (m, 3H), 1.09 - 1.13 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 5H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 12.88 (brs, 1H)	471	469
204	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.72 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.35 - 1.38 (m, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 3H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 4.48 - 4.57 (m, 1H), 4.70 - 4.79 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 6H), 7.84 - 7.89 (m, 2H), 12.88 (brs, 1H)	483	481
205	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.34 - 1.41 (m, 2H), 1.43 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.54 (m, 3H), 1.57 - 1.67 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 4H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 4.88 - 4.99 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.12 - 7.14 (m, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 12.24 (brs, 1H)	489	487
206	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.94 - 1.01 (m, 9H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.53 - 1.68 (m, 5H), 2.05 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.43 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 5H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 3H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.90 (m, 1H), 5.53 - 5.64 (m, 1H), 5.79 - 5.82 (m, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H)	477	475
207	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.37 - 1.43 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H)	487	485

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
208	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.79 (m, 3H), 0.98 (brs, 9H), 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.39 - 1.49 (m, 2H), 1.72 - 1.80 (m, 3H), 1.87 - 2.00 (m, 1H), 2.61 - 2.72 (m, 2H), 5.51 - 5.77 (m, 1H), 6.00 - 6.10 (m, 1H), 7.00 - 7.12 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.84 - 7.99 (m, 1H)	487	485
209	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.75 - 0.79 (m, 3H), 0.79 - 0.83 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.34 - 1.44 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H)	541	539
210	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.96 (s, 9H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 12.89 (brs, 1H)	485	483
211	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.40 - 1.48 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 2.59 - 2.70 (m, 4H), 3.14 - 3.27 (m, 5H), 3.67 - 3.88 (m, 2H), 5.53 (brs, 1H), 5.91 - 5.93 (m, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.37 - 7.39 (m, 1H)	437	435
212	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.32 - 1.38 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 4H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 6.87 (dd, J=7.74, 1.73Hz, 1H), 6.89 - 6.92 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.86Hz, 1H), 12.24 (s, 1H)	417	415
213	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.32 - 1.38 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.94 (t, J=6.70Hz, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 4H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 6.87 (dd, J=7.74, 1.73Hz, 1H), 6.89 - 6.92 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.86Hz, 1H), 12.26 (s, 1H)	417	415
214	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (t, J=5.20Hz, 6H), 1.06 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.88 (tt, J=19.19, 6.40Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.24Hz, 2H), 2.80 (d, J=6.94Hz, 2H), 3.76 (t, J=6.47Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.44, 1.97Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.08Hz, 1H)	425	423
215	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (t, J=6.59Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.20 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.88 (dt, J=19.34, 6.70Hz, 2H), 2.60 (tt, J=17.11, 5.39Hz, 2H), 2.83 (dd, J=12.95, 9.94Hz, 2H), 3.76 (ddd, J=44.74, 20.46, 12.60Hz, 2H), 5.69 (d, J=27.51Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.45 (dd, J=18.84, 1.73Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=20.29, 8.38, 1.79Hz, 1H), 7.86 (dd, J=10.52, 8.21Hz, 1H)	441	439
216	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.71 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 3.24 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.94 Hz, 6H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 13.64, 6.70 Hz, 2H), 2.58 (dt, J = 8.71, 3.29 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.69-3.85 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.32. 1.85 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.32 Hz, 1H).	471	469
217	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.87 (t, J=3.24Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.94Hz, 6H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 1.86 (dd, J=13.64. 6.70Hz., 2H), 2.58 (dt, J=8.71, 3.29Hz, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.32, 1.85Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.85Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.32Hz, 1H)	455	453

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
218	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.57 (dd, J=15.37, 6.82Hz, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 2.66 (t, J=6.36Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.74Hz. 2H), 3.76 (td, J=6.30, 2.62Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.32, 2.08Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.85Hz, 1H)	439	437
219	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.99 - 1.08 (m, 9H), 1.83 - 1.90 (m, 3H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 2H), 3.28 (d, J=6.47Hz, 2H), 3.67 - 3.86 (m, 2H), 5.92 (d, J=5.32Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.44, 1.73Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.85Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.32Hz, 1H)	457	455
220	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.61 - 0.77 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.10 (m, 3H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.02 - 2.18 (m, 4H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 5.91 - 6.04 (m, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 1H), 7.18 - 7.45 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H)	483	481
221	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.70 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 2.60 - 2.68 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 3H), 13.03 (brs, 1H)	499	497
222	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 - 0.77 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 4.17 - 4.26 (m, 3H), 4.27 - 4.35 (m, 3H), 5.35 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H)	495	493
223	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.66 (dd, J=9.02, 6.94Hz, 3H), 1.05 (dd, J=6.82, 1.50Hz, 3H), 1.31 - 2.07 (m, 20H), 2.61 - 2.67 (m, 2H), 3.42 (t, J=7.86Hz, 1H), 3.70 - 3.84 (m, 2H), 5.53 (d, J=15.95Hz, 1H), 5.90 (d, J=3.24Hz, 1H), 7.44 (dd, J=17.57, 1.85Hz, 1H), 7.54 (tt, J=13.18, 3.74Hz, 1H), 7.78 (dd, J=10.06, 8.21Hz, 1H)	453	451
224	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.54 - 1.89 (m, 0H), 2.10 (t, J=7.86Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.24Hz, 2H), 3.76 (t, J=6.24Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.28 (t, J=2.08Hz, 2H), 7.39 (s, 1H)	437	435
225	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.63 - 2.70 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.54 - 3.63 (m, 3H), 3.82 - 3.95 (m, 1H), 5.43 - 5.55 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.83 - 7.87 (m, 2H)	485	483
226	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.76 - 0.81 (m, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.10 - 1.14 (m, 3H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.93 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.48 (m, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 1H)	499	497
227	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.64 (d, J=7.17Hz, 5H), 1.83 (dt, J=17.42, 7.63Hz, 4H), 2.05 (t, J=11.33Hz, 2H), 2.57 (dd, J=9.13, 6.59Hz, 2H), 3.77 (ddd, J=25.72, 13.24, 6.65Hz, 2H), 4.07 (t, J=7.40Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.62 (d, J=1.85Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.32Hz, 1H)	469	467
228	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.96 - 1.10 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.46 - 1.42 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.87 - 1.93 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.61Hz, 1H)	447	445

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
229	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.81 - 1.92 (m, 2H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 2.78 - 2.91 (m, 3H), 2.94 - 3.04 (m, 2H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.34 (s, 1H)	495	493
230	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.14 - 1.19 (m, 6H), 1.40 - 1.48 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.13 - 2.37 (m, 3H), 2.61 - 2.70 (m, 2H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	421	419
231	(400 MHz, MeOH-D_4) 1.01 (s, 9H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.19 - 2.38 (m, 4H), 2.70 - 2.76 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.49 - 8.55 (m, 2H)	456	454
232	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.76 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.03 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.91 - 2.26 (m, 9H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H)	487	475
233	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.75 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.08 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.84 - 2.20 (m, 9H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 4.46 - 4.58 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 2H)	487	485
234	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.75 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.08 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.74 - 1.89 (m, 3H), 1.94 - 2.11 (m, 4H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.80 (td, J=8.46, 8.06Hz, 1H), 4.89 (td, J=7.25, 8.06Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7. 36 (d, J = 2.01Hz, 1H)	461	459
235	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.22 - 1.46 (m, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.57 - 1.67 (m, 3H), 1.69 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 2H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 4.11 - 4.26 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.61Hz, 1H)	475	473
236	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.74 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.14 - 1.20 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 2.52 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.21 (brs, 1H)	435	433
237	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.56 - 1.64 (m, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.24 - 3.43 (m, 4H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 4.85 - 5.03 (m, 1H), 6.18 - 6.30 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.23 - 7.39 (m, 3H), 12.63 (brs, 1H)	562	560
238	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.08 (m, 3H), 1.35 - 1.42 (m, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 3H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.25 - 3.52 (m, 5H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 4.77 - 5.03 (m, 1H), 6.20 - 6.29 (m, 1H), 7.24 - 7.42 (m, 4H), 8.87 - 9.22 (m, 1H)	462	460
239	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.56 - 1.63 (m, 3H), 1.83 - 1.96 (m, 4H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 3.30 - 3.36 (m, 1H), 3.39 - 3.64 (m, 2H), 3.66 - 3.89 (m, 2H), 4.80 - 5.13 (m, 1H), 6.13 - 6.32 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 2H), 12.62 (brs, 1H)	504	502

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
240	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 2.00 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.91 - 2.96 (m, 3H), 3.08 - 3.26 (m, 2H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 4.81 - 5.02 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H)	540	538
241	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.30 - 1.40 (m, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 2.02 - 2.09 (m, 2H), 2.35 - 2.43 (m, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.22 (d, J=5.64Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.01Hz, 1H)	463	461
242	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.47 - 2.00 (m, 9H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 6.04 - 6.08 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 3H)	461	459
243	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.47 - 2.00 (m, 9H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 6.04 - 6.08 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 3H)	461	459
244	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.85 - 0.89 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.08 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.35 (m, 3H), 1.40 - 1.47 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 3.28 - 3.66 (m, 5H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 1H), 8.66 (brs, 1H), 11.57 (brs, 1H)	490	488
245	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.78 - 0.82 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.04 - 1.12 (m, 3H), 1.22 - 1.35 (m, 3H), 1.38 - 1.52 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.57 - 2.72 (m, 1H), 3.36 - 3.71 (m, 5H), 3.72 - 3.91 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 4.35 - 4.47 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 8.79 (brs, 1H), 10.94 (brs, 1H)	490	488
246	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.58 - 1.70 (m, 2H), 1.74 - 2.11 (m, 9H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 2.55 (d, J=9.27Hz, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.73 - 2.82 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.21 (dd, J=7.86, 1.81Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.01Hz, 1H)	523	521
247	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.13 - 1.19 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.89 - 2.01 (m, 1H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 2H), 4.54 - 4.69 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 12.16 (brs, 1H)	435	433
248	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.82 - 1.91 (m, 2H), 2.11 (q, J=10.21Hz, 1H), 2.29 - 2.55 (m, 5H), 2.61 - 2.72 (m, 4H), 2.81 - 2.90 (m, 1H), 3.63 (d, J=7.25Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.32 (s, 1H)	509	507
249	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.70 (t, J=10.00Hz, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 2H), 2.43 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.75 (m, 3H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.23 (dd, J=1.61, 8.06Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	476	474

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
250	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 - 0.85 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.67 (q, J=10.21Hz, 1H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 1.91 (q, J=10.07Hz, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.46 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.72 - 2.78 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.34 - 3.44 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (dd, J=2.01, 8.06Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H)	489	487
251	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 4H), 2.10 - 2.18 (m, 3H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 2.44 - 2.52 (m, 1H). 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 4.79 - 4.88 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.06Hz. 1H), 7.19 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.61 Hz, 1H)	487	485
252	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.98 - 2.24 (m, 2H), 2.32 - 2.57 (m, 2H), 2.61 - 2.74 (m, 3H), 5.45 (brs, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 3H), 8.05 - 8.20 (m, 2H)	517	515
253	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.42 (dt, J=8.55, 4.16Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.42 - 2.54 (m, 4H), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.09Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.09Hz. 2H), 12.26 - 12.29 (m, 1H)	387	385
254	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.54 (m, 4H), 1.55 - 1.66 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.56 - 2.63 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	475	473
255	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 12.19 (brs, 1H)	475	473
256	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.54 (m, 4H), 1.55 - 1.66 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.56 - 2.63 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	475	473
257	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 12.19 (brs, 1H)	475	473
258	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.60 - 1.69 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.38 - 2.48 (m, 4H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.52 (ddd, J=6.80, 7.20, 14.00Hz, 1H), 3.62 (ddd, J=6.80, 7.20, 14.00Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 3H), 12.30 (brs, 1H)	433	431
259	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.75 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 3.11 (d, J= 14.51 Hz, 1H), 3.19 (d, J=14.91Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.01, 8.06Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	449	447

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
260	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.49 - 1.54 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.75 - 3.77 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.85Hz, 1H)	437	435
261	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.13 - 1.11 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.39 - 1.66 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.91 - 1.96 (m, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 7.26 (s, 1H)	451	449
262	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.76 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.10 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.46 - 1.62 (m, 7H), 1.63 - 1.81 (m, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.97 (brs, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 1H)	489	487
263	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.17 - 1.26 (m, 2H), 1.50 - 1.56 (m, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.66 (t, J=6.25Hz, 2H), 2.71 (d, J=7.25Hz, 2H), 3.70 - 3.84 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	419	417
264	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.53 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.55 (t, J=2.01Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.06, 2.42Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	417	415
265	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.44 - 1.48 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.04Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.87 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	455	453
266	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.76 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 - 1.10 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 2.43 - 2.53 (m, 3H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.64 - 7.75 (m, 1H)	483	481
267	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.54 - 1.69 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 2.22 (t, J=5.64Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.64Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.61Hz, 1H)	431	429
268	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 - 0.98 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.13 - 1.22 (m, 3H), 1.60 - 1.68 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.58 (d, J=6.85Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.45Hz, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431
269	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.31 - 1.46 (m, 4H), 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.71 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H)	487	485
270	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.62 - 0.69 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 2.62 - 2.69 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 12.28 (brs, 1H)	455	453

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
271	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 3H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.90 - 7.96 (m, 2H), 12.89 (brs, 1H)	503	501
272	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.62 - 1.84 (m, 8H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 3H)	473	471
273	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.44 - 1.48 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.66 - 2.71 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.57 - 3.61 (m, 3H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.01 (dt, J=8.46, 2.01Hz, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 7.45 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.74 (t, J=1.61Hz, 1H), 7.90 (dt, J=7.66, 1.41Hz, 1H)	485	483
274	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 6H), 1.85 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.30 (brs, 1H)	489	487
275	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.38 - 1.43 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 3H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.34 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.47 (d, J= 1.21 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71 (t, J=2.22Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.61Hz, 1H), 8.85 (d, J=1.21Hz, 1H)	486	484
276	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.39 - 1.48 (m, 2H), 1.71 - 1.84 (m, 5H), 2.07 - 2.23 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.83 - 2.96 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.19 - 6.22 (m, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 8.08 - 8.16 (m, 2H)	511	509
277	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 4H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.52 - 3.64 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.17 - 6.21 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 8.07- 8.14 (m, 2H)	511	509
278	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.75 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.51 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 2.05 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.69 - 2.80 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.25 7.34 (m, 2H), 12.17 (brs, 1H)	461	459
279	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 4H), 1.67 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 2.05 (m, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.69 - 2.81 (m, 1H). 4.65 - 4.78 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 3H), 12.20 (brs, 1H)	461	459
280	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 - 0.78 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.64 - 1.76 (m, 4H), 1.81 - 1.99 (m, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.91 - 3.03 (m, 1H), 4.82 - 4.96 (m, 1H), 5.63 (brs, 1H), 5.86 (brs, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H)	461	459
281	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.12 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 2.62 - 2.66 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.87, 0.81Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 8.90 (dd, J=2.42, 0.81Hz, 1H), 13.20 (s, 1H)	470	468

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
282	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 4H), 2.90 (d, J=7.66Hz, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.01Hz, 1H)	441	439
283	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.75 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.05 - 1.10 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 2.59 - 2.68 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.46 - 7.72 (m, 4H)	537	535
284	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=12.49Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 - 1.23 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.32 - 1.37 (m, 2H), 1.53 (d, J=12.09Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.06. 1.61Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.61 Hz, 1H)	519	517
285	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.34 (t, J=6.25Hz, 2H), 1.46 (t, J=6.25Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.24 (t, J=6.04Hz, 2H), 2.32 (t, J=6.04Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.45Hz, 2H), 3.68 - 3.82 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.01Hz, 1H)	459	457
286	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.08 - 1.23 (m, 4H), 1.33 - 1.36 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.60 - 2.63 (m, 4H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.01Hz, 1H)	461	459
287	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.24Hz, 1H), 1.12, (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.83 - 1.85 (m, 2H), 1.89 - 2.05 (m, 4H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 2.59 - 2.63 (m, 2H), 2.79 (t, J=8.55Hz, 1H), 3.52 (brs, 1H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14 - 7.16 (m, 1H), 7.25 - 7.26 (m, 2H)	487	485
288	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.25Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.66Hz, 2H), 2.99 (t, J=8.06Hz, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.41 (t, J=2.22Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.40 (d, J=1.21Hz, 1H)	403	401
289	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 2.37 (t, J=5.04Hz, 2H), 2.44 (t, J=5.04Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.44Hz, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.46, 2.42Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431
290	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.33 - 1.43 (m, 2H), 1.50 - 1.54 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 2.61 - 2.67 (m, 4H), 3.33 (td, J=11.69, 1.61Hz, 2H), 3.76 (dt, J=20.42, 7.25Hz, 2H), 3.94 (dd, J=11.28, 2.82Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	435	433
291	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.71 - 1.77 (m, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 2.60 - 2.68 (m, 3H), 2.80 (d, J=7.66Hz, 2H), 3.70 - 3.83 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	405	403

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
292	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 12H), 1.40 - 1.45 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.61 - 2.71 (m, 4H), 3.69 - 3.87 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.86, 1.62Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.62Hz, 1H)	419	417
293	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.71 - 1.76 (m, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 2H), 2.76 - 2.81 (m, 2H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.87 (s, 1H),7.19 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.07, 2.09Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.09Hz, 1H)	423	421
294	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.84 - 1.93 (m, 3H), 2.66 (t, J=6.28Hz, 2H), 2.79 - 2.84 (m, 2H), 3.71 - 3.84 (m, 2H), 5.40 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.07, 2.09Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.79Hz, 1H)	425	423
295	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 4H), 8.01 (s, 1H)	460	458
296	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.67 (s, 3H), 2.66 - 2.71 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.56 - 3.65 (m, 3H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.61Hz, 1H)	517	515
297	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.90Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.90Hz, 3H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.61 - 2.66 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.32 (brs, 1H), 7.35 (brs, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H)	473	471
298	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 3H), 2.21 - 2.26 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.24Hz, 2H), 3.66 - 3.83 (m, 3H), 5.20 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.21, 2.08Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.08Hz, 1H)	419	417
299	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.61 - 0.71 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 1.67 (brs, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.72 - 2.85 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 5.76 - 5.85 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H)	435	433
300	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.61 - 0.71 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 1.67 (brs, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 2H), 2.72 - 2.85 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 5.76 - 5.85 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H)	435	433
301	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.58 - 1.67 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.80 - 1.91 (m, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 4H), 2.68 (t, J=6.24Hz, 2H), 2.86 - 2.90 (m, 2H), 3.72 - 3.83 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.09, 2.08Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.08Hz, 1H)	451	449
302	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.71 (m, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 2.17-2.33 (m, 4H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H)	447	445
303	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.03 (s, 9H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.46 (t, J=7.17Hz, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.93 - 2.98 (m, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	485	483

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
304	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (s, 9H), 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.65 - 1.69 (m, 3H), 1.70 - 1.84 (m, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 2.89 - 3.05 (m, 1H), 3.14 - 3.18 (m, 3H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 3.66 - 3.88 (m, 2H), 5.66 - 5.72 (m, 1H), 5.93 - 5.99 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H)	477	475
305	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 3.08 (t, J=9.02Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.46 - 3.65 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H)	451	449
306	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 2.42 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 3H), 2.85 (t, J=9.36Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.48 - 3.63 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.36(s, 1H)	451	449
307	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.37 - 1.43 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 2.05 - 2.11 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 3.19 (t, J=8.90Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.33 - 7.46 (m, 4H), 7.83 (d, J=8.32Hz, 2H)	499	497
308	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.70Hz. 3H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.08 - 2.14 (m, 1H), 2.62 - 2.71 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.96 (t, J=9.13Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H)	499	497
309	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.70Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.65 (d, J=32.60Hz, 2H), 1.93 (sep, J=6.82Hz, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.43 - 2.46 (m, 2H), 2.48 - 2.54 (m, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 2H), 3.62 (ddd, J=6.80, 7.20, 14.00Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 3H), 12.32 (brs, 1H)	461	459
310	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.36 - 2.46 (m, 3H), 2.93 - 2.98 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 4.38 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.31 - 7.34 (m,2H)	437	435
311	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 3H), 2.96 (dd, J=13.76, 1.50Hz, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 4.39 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H)	437	435
312	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.39 - 1.47 (m, 2H), 1.52 - 1.68 (m, 5H), 2.07 - 2.26 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 2.56 - 2.68 (m, 6H), 2.98 - 3.08 (m, 1H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.64 - 4.69 (m, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 5.90 - 5.94 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H)	503	501
313	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.37 - 1.74 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.65 - 2.73 (m, 2H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 8.07 - 8.13 (m, 2H)	541	539
314	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.78 - 1.82 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 4H), 1.91 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 12.27 (brs, 1H)	507	505

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
315	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.79 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 - 3.44 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.32 - 7.48 (m, 5H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 12.86 (brs, 1H)	511	509
316	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (s, 9H), 1.33 - 1.40 (m, 2H), 1.54 (brs, 3H), 2.15 (brs, 6H), 2.17 - 2.27 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 6.01 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H)	507	505
317	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 1.89 - 1.95 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.48 - 3.67 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	417	415
318	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.81 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.38 - 1.49 (m, 1H), 1.63 - 1.69 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 3.44 (tt, J=9.66, 7.33Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 3H), 7.46 (dt, J=8.94, 2.20Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (dt, J=8.94, 2.20Hz, 2H), 12.91 (brs, 1H)	497	495
319	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.89 - 2.16 (m, 3H), 2.26 - 2.45 (m, 2H), 2.56 - 2.70 (m, 4H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 5.89 - 5.93 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H)	469	467
320	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 2.14 - 2.36 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 3.23 - 3.44 (m, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 2H), 8.19 - 8.25 (m, 2H), 8.87 - 8.92 (m, 1H)	518	516
321	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.23 - 0.32 (m, 2H), 0.32 - 0.40 (m, 1H), 0.54 - 0.62 (m, 1H), 0.87 - 0.94 (m, 1H), 0.97 (s, 6H), 1.41 - 1.47 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.90 - 1.94 (m, 2H), 2.20 - 2.26 (m, 2H), 2.34 - 2.42 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 5.52 - 5.55 (m, 1H), 5.92 - 5.96 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H)	443	441
322	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.69 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.36 - 1.42 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 12.41 (brs, 1H)	493	491
323	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.16 - 3.25 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 3H), 7.91 - 7.96 (m, 2H)	519	517
324	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.92 (s, 9H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.74 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.83 (m, 4H), 1.87-1.91 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.08 - 3.21 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)	523	521
325	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.30 - 1.44 (m, 4H), 1.49 - 1.57 (m, 2H), 1.56 - 1.64 (m, 5H), 1.91 - 2.05 (m, 3H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 12.07 (brs, 1H)	525	523

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
326	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 - 0.76 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.04 - 1.10 (m, 3H), 1.42 - 1.50 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 4.19 - 4.27 (m, 3H), 4.28 - 4.35 (m, 3H), 5.18 (brs, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H)	529	527
327	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.93 - 1.99 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.82Hz, 2H), 2.66 - 2.75 (m, 2H), 3.48 - 3.66 (m, 2H), 5.54 - 5.58 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.09, 2.08Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.08Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	453	451
328	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 1.83 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 2.15 (m, 5H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 12.25 (brs, 1H)	455	453
329	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.80 (d, J=6.58Hz, 6H), 1.40 - 1.45 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.62 - 1.67 (m, 2H), 1.85 - 1.90 (m, 1H), 2.22 - 2.28 (m, 3H), 2.41 - 2.45 (m, 3H), 2.55 - 2.60 (m, 4H), 2.69 - 2.75 (m, 1H), 2.88 (t, J=9.87Hz, 1H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 4.91 - 5.01 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 3H), 12.23 (s, 1H)	507	505
330	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.80 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.38 - 1.48 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.77 - 1.99 (m, 6H), 1.83 (s, 4H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 2.39 - 2.47 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.13 - 3.19 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 12.30 (brs, 1H)	501	499
331	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.40Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.21 - 2.27 (m, 2H), 2.44 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.12 - 3.28 (m, 5H), 3.47 - 3.62 (m, 2H), 5.54 - 5.56 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.98, 1.85Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.24 (brs, 1H)	461	459
332	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.36Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.91 - 1.96 (m, 2H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 5.55 - 5.58 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.91, 1.97Hz, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	509	507
333	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=b.36Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.92 - 1.95 (m, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 2.13 - 2.28 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.55 - 5.58 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.96 (dd, J=8.32, 1.85Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.62Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.85Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.55Hz, 1H), 12.50 (s, 0H)	539	537
334	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.36Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.91 - 1.95 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 2.19 - 2.27 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.22 - 3.26 (m, 2H), 5.55 - 5.57 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.04, 1.91Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.91Hz, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 2H), 8.14 (dd, J=8.67, 2.03Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.03Hz, 1H)	510	508
335	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.92 - 1.03 (m, 2H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.50 - 1.68 (m, 9H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.56 (d, J=6.94Hz, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.47 - 3.63 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	449	447

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
336	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 - 1.05 (m, 2H), 1.10 - 1.17 (m, 3H), 1.53 - 1.70 (m, 9H), 1.99 - 2.07 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.58 (d, J=6.70Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.13 - 3.28 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 2H), 12.89 (s, 1H)	497	495
337	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.96 - 1.03 (m, 2H), 1.10 - 1.18(m,3H), 1.53 - 1.71 (m, 9H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 2.58 (d, J=6.70Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.12 - 3.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.05 - 7.07 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.15Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.15, 2.14Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.14Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H)	527	525
338	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 - 1.04 (m, 2H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.52 - 1.72 (m, 9H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.57 (d, J=6.00Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.21 (d, J=14.57Hz, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 3H), 7.42 (d, J=1.85Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (dd, J=8.79, 0.69Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.79, 2.54Hz, 1H), 8.87 - 8.89 (m, 1H)	498	496
339	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.88 - 1.03 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 1.09-1.18 (m, 3H), 1.52 - 1.69 (m, 6H), 1.77 (s, 3H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.55 (d, J=6.45Hz, 2H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.46, 2.01 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.01Hz, 1H)	447	445
340	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.37 - 1.44 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.64 - 2.72 (m, 2H), 3.05 - 3.14 (m, 4H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 12.49 (brs, 1H)	509	507
341	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.87 - 2.13 (m, 2H), 2.28 - 2.44 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.57 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 2H), 5.18 (brs, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H)	541	539
342	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.96 - 2.24 (m, 2H), 2.37 - 2.57 (m, 2H), 2.63 - 2.81 (m, 3H), 5.44 (brs, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 2H)	551	549
343	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 - 1.00 (m, 9H), 1.42 - 1.50 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.88 - 2.13 (m, 2H), 2.29 - 2.45 (m, 2H), 2.59 - 2.67 (m, 2H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 2H), 5.81 (brs, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H)	503	501
344	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.82 (s, 9H), 1.65 - 1.69 (m, 3H), 1.71 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.18 (m, 6H), 2.24 - 2.37 (m, 2H), 3.14 - 3.26 (m, 5H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 4.88 (brs, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	515	513
345	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.73 - 0.78 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.09-1.14 (m, 3H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.69 - 2.78 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 10.44 - 10.67 (m, 1H)	533	531
346	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.97 - 2.26 (m, 2H), 2.33 - 2.59 (m, 2H), 2.62 - 2.76 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.98 (brs, 1H), 6.19-6.23 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 8.20 - 8.26 (m, 1H), 10.51 (brs, 1H)	547	545

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
347	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.16 - 0.24 (m, 1H), 0.25 - 0.32 (m, 1H), 0.33 - 0.43 (m, 1H), 0.56 - 0.65 (m, 1H), 0.82 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 1.06 (m, 2H), 1.09 - 1.30 (m, 4H), 1.55 - 1.76 (m, 6H), 1.79 (s, 3H, 2.54 - 2.65 (m, 4H), 3.65 - 3.81 (m, 2H), 5.66 (brs, 1H), 5.70 - 5.72 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H)	431	429
348	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (d, J=6.47Hz, 6H), 1.63 (t, J=6.82Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 2.21 - 2.40 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 4.09 (t, J=6.59Hz, 2H), 6.49 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.54Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.94 - 7.96 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	519	517
349	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (d, J=6.47Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.42 - 2.55 (m, 2H), 2.66 - 2.75 (m, 1H), 4.07 (t, J=6.59Hz, 2H), 6.03 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.70Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.70, 2.43Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.43Hz, 1H), 12.46 (brs, 1H)	509	507
350	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.12 - 0.16 (m, 2H), 0.41 - 0.46 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 1H), 1.64 (t, J=6.47Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 2.21 - 2.37 (m, 2H), 2.54 - 2.74 (m, 3H), 4.12 (t, J=6.47Hz, 2H), 6.49 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.70Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.70, 2.50Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.50Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1 H), 7.93 - 7.97 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	517	515
351	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.56 - 1.77 (m, 11H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 3.11 (t, J=8.90Hz, 1H), 3.22 (s, 4H), 5.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H)	503	501
352	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 10H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.61 - 1.79 (m, 11H), 2.00 - 2.06 (m, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 3H), 2.86 - 2.91 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.37 (d, J=1.85Hz, 1H)	503	501
353	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.03 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.54 - 2.79 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.49 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.31Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.93 - 7.97 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	519	517
354	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.16-0.12 (m, 2H), 0.45 - 0.41 (m, 2H), 0.81 - 0.88 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 2.19 - 2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.44 - 2.57 (m, 2H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 4.10 (t, J=6.47Hz, 2H), 6.03 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.54Hz, 1H), 12.44 (brs, 1H)	507	505
355	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.02 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.44 - 2.52 (m, 2H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.04 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.44 (brs, 1H)	509	507
356	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.76 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 - 1.11 (m, 3H), 1.37 - 1.46 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.52 - 2.61 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 2H)	453	451

(continued)

Example	^{1}H-NMR	MS	
		M+H or M-Na + H	M-H or M-Na-H
357	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.55 (s, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.76 - 1.87 (m, 4H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.41 - 2.51 (m, 3H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.47Hz, 2H), 6.03 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.45 (brs, 1H)	521	519

[0828] Formulation examples of the present invention include for example the following, but the present invention should not be construed as being limited thereto.

Formulation example 1 (Preparation of a capsule)

1)	Compound of Example 1	30 mg
2)	Microcrystalline cellulose	10 mg
3)	Lactose	19 mg
4)	Magnesium stearate	1 mg

1), 2), 3), and 4) are mixed and filled in a gelatin capsule.

Formulation example 2 (Preparation of a tablet)

1)	Compound of Example 1	10 g
2)	Lactose	50 g
3)	Corn starch	15 g
4)	Carmellose calcium	44 g
5)	Magnesium stearate	1 g

[0829] The entire amounts of 1), 2) and 3) and 30 g of 4) are mixed with water and dried *in vacuo* and then granulated. The granulated powder is mixed with 14 g of 4) and 1 g of 5) and tableted by a tableting machine. In this way, 1000 tablets can be obtained, each of which contains 10 mg of Compound of Example 1.

Test Example 1

[0830] Pharmacological effects of the typical compounds of the present invention were observed.

In vitro assay of inhibitory effect against RORγ transcriptional activity

[0831] Inhibitory effect of a test article on transcriptional activity of RORγ was measured by means of the following reporter gene assay.

[0832] cDNA encoding human and mouse RORγ ligand binding domain (LBD) were obtained based on the sequences of human RORγ (Genebank registered number NM_005060.3) and mouse RORγ (Genebank registered number NM_011281.2) (LBD sequence: human RORγ, from Ser253 to Lys518; mouse RORγ, from Ile251 to Lys516).

[0833] The LBD cDNA of human or mouse RORγ was inserted into pFA-CMV vector (Strategene), which expresses GAL4-DNA binding domain fusion protein. The resulting plasmids are hereinafter referred to as GAL4-hRORγ plasmid and GAL4-mRORγ plasmid, respectively.

[0834] GAL4-hRORγ plasmid or GAL4-mRORγ plasmid was transiently co-transfected into Chinese hamster ovary cells (CHO cells) with pG5-Luc (Promega), a reporter plasmid expressing firefly luciferase depending on GAL4.

[0835] TransIT (Registered trademark) CHO transfection reagent (Mirus) was used to co-transfect GAL4-hRORγ plasmid or GAL4-mRORγ plasmid into CHO cells with pG5-Luc plasmid. One day before the assay, CHO cells were suspended in HAM F-12 Nutrient medium containing 10 v/v % fetal bovine serum and seeded at 6 x 10^6 cells per 175 cm^2 cell culture flask. Fifty four micro litters of TransIT (Registered trademark) CHO reagent was added into a 15 ml tube containing 1.16 mL of HAM F-12 Nutrient medium without fetal bovine serum, and mixed and incubated at room temperature for

10 min. Thirty six micro litters of plasmid solution containing the GAL4-hRORγ plasmid (400 ng), pG5-Luc plasmid (9000 ng) and pcDNA3 plasmid (8600 ng) were added into the tube and mixed gently. In case of mouse assay, a plasmid solution containing the GAL4-mRORγ plasmid (250 ng), pG5-Luc plasmid (9000 ng) and pcDNA3 plasmid (8750 ng) was added, instead. The mixture was incubated at room temperature for 10 min. Nine micro litters of CHO Mojo Reagent were then added into each tube and mixed gently. The mixture was incubated at room temperature for 10 min. The resultant transfection reagent was applied to the cell culture. After incubation at 37°C, 5% CO_2 for 4 hours, the plasmid-transfected CHO cells were harvested with a trypsin treatment. The collected cells were resuspended in HAM F-12 Nutrient medium supplemented with 10 v/v % fetal bovine serum and plated into a 384-well-white plate at 8,000 cells/50 μL/well. The plate was incubated at room temperature for 1 hour and then further incubated at 37°C, 5% CO_2 for 3 hours. The test articles were dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) to obtain a concentration of 10 mM. The resulting solution was diluted with a medium just before use and added to the cells in the plate to prepare 8 different concentrations of the test article. The final concentration of DMSO was 0.2 v/v %. After the addition of the test articles, the cells were incubated at 37°C. 5% CO_2 for 2 days.

[0836] Cell viability was tested by a fluorescence method using Resazurin (invitrogen). Two days after the addition of the test article, Resazurin was diluted with a medium to make the 20 μM resazurin solution. Ten micro litters of the diluted Resazurin solution was added into the 384-well-plate. Then, the fluorescence was measured immediately at 615 nm with the excitation wavelength of 570 nm (0 hr reading). After incubation at 37°C, 5% CO_2 for 2 hours, the fluorescence was measured at 615 nm with the excitation wavelength of 570 nm again (2 hour reading). The fluorescence counts (2 hr - 0 hr) were calculated by subtracting the 0 hr readings from the 2 hr readings. The luminescence count (2h-0h) in the cells treated with 0.2% DMSO alone was defined as 100%, and the cell viability in the test article was calculated as a percentage (% - of - control) based on the value of 0.2 % DMSO alone. When the cell viability is 70% or less, it was judged that the test article has cytotoxicity.

[0837] RORγ transcriptional activity was detected as the intracellular luciferase activity using SteadyLite HTS Reporter Gene Assay System (Perkin Elmer). StedyLite Reagent was diluted five-fold into a solution containing Extension reagent (10 mM Tricine, 0.2% w/v BSA, 0.02% v/v Tween-20) to obtain the luciferase substrate solution. After the measurement of the cell viability using Resazurin, the culture media in the plate were removed, and then the luciferase substrate solution was added into each well. After the incubation at room temperature for 10 minutes, luminescence of each well was measured by a microplate reader. The luciferase activity derived from the luminescence count in the vehicle-control well treated with 0.2% DMSO alone was defined as 100%, and the luciferase activity in the test article was calculated as a percentage (% - of - control) based on the value of the vehicle-control. EC_{50} value of test article was calculated by curve fitting with GraphPad Prism. The luminescence counts at the concentration of the test article where the cytotoxicity was observed were excluded from the data analysis.

[0838] The results are shown in the table below.

[0839] The values with % is the activity of the test article which was calculated as a percentage (% - of - control) based on the value of the vehicle-control treated with 0.2% DMSO alone (100%).

[0840] In the following table, compounds of Examples 38, 87, and 116 were synthesized by a preparation method using Claisen reaction and measured.

[Table 5]

Example	LUC EC_{50} (μM)	
	hRORγ	mRORγ
1	0.088	0.060
2	>20 (55%)	13.060
3	0.182	0.061
4	1.443	0.675
5	0.034	0.024
6	>8 (76%)	>8 (75%)
7	0.152	0.110
8	0.021	0.022
9	0.055	0.032
10	0.009	0.017

(continued)

Example	LUC EC_{50} (μM)	
	hRORγ	mRORγ
11	>8 (87%)	>8 (79%)
12	0.023	0.017
13	6.572	5.926
14	>8 (69%)	>8 (59%)
15	0.012	0.012
16	0.362	0.137
17	0.206	0.153
18	0.051	0.028
19	2.285	1.209
20	2.935	2.519
21	0.019	0.024
22	0.017	0.029
23	0.042	0.041
24	2.938	2.934
25	<0.032	<0.032
26	0.364	0.217
27	0.025	0.016
28	0.187	0.082
29	0.036	0.049
30	0.060	0.047
31	3.074	>3.2 (52%)
32	0.026	0.046
33	0.435	0.617
34	0.013	0.021
35	>3.2 (51%)	>3.2 (52%)
36	0.021	0.024
37	0.154	0.282
38	0.011	0.015
39	0.020	0.026
40	0.152	0.198
41	>8 (59%)	>8 (61%)
42	0.031	0.028
43	0.564	0.835
44	0.051	0.090
45	7.330	7.508
46	0.017	0.016

(continued)

Example	LUC EC_{50} (μM)	
	hRORγ	mRORγ
47	1.103	0.764
48	0.012	0.016
49	0.983	0.832
50	0.007	0.013
51	1.181	1.083
52	0.010	0.015
53	0.036	0.021
54	>8 (92%)	>8 (81%)
55	0.022	0.026
56	5.163	4.291
57	0.031	0.022
58	1.249	1.654
59	0.012	0.020
60	15.270	12.430
61	0.143	0.046
62	0.665	0.520
63	>8 (51%)	>8 (70%)
64	0.019	0.016
65	0.028	0.021
66	3.609	2.681
67	0.023	0.017
68	1.236	1.756
69	0.020	0.017
70	0.251	0.133
71	0.505	0.758
72	0.013	0.017
73	0.803	0.657
74	0.986	1.103
75	0.296	0.316
76	3.472	6.358
77	0.015	0.024
78	6.490	10.760
79	0.016	0.018
80	0.016	0.017
81	2.579	2.487
82	0.980	0.790
83	0.040	0.043

(continued)

Example	LUC EC_{50} (μM)	
	hRORγ	mRORγ
84	0.746	0.502
85	0.545	0.368
86	6.770	>8 (51%)
87	0.011	0.015
88	0.443	0.422
89	0.016	0.016
90	0.015	0.018
91	0.539	1.152
92	0.013	0.020
93	2.144	2.544
94	0.152	0.142
95	>3.2 (66%)	5.685
96	0.033	0.026
97	1.344	3.097
98	0.013	0.018
99	1.507	2.886
100	0.020	0.035
101	0.032	0.021
102	>8 (76%)	>8 (76%)
103	>3.2 (65%)	>3.2 (50%)
104	0.050	0.031
105	2.792	1.691
106	1.162	0.616
107	3.930	1.976
108	0.016	0.021
109	>8 (60%)	>8 (67%)
110	0.011	0.010
111	0.405	0.481
112	0.021	0.019
113	3.031	1.399
114	14.880	10.960
115	>8 (110%)	>8 (100%)
116	0.015	0.022
117	>3.2 (106%)	>8 (76%)
118	0.019	0.017
119	>8 (74%)	>8 (76%)
120	0.061	0.014

(continued)

Example	LUC EC_{50} (μM)	
	hRORγ	mRORγ
121	>8 (62%)	>8 (85%)
122	0.028	0.015
123	>3.2 (109%)	>3.2 (100%)
124	>0.512 (54%)	0.030
125	<0.032	<0.032
126	0.037	0.027
127	2.940	1.950
128	>20 (66%)	>20 (54%)
129	0.047	<0.032
130	0.010	0.019
131	>8 (77%)	>8 (81%)
132	0.018	0.014
133	>8 (71%)	>8 (88%)
134	0.070	0.027
135	>8 (90%)	>8 (84%)
136	0.094	0.049
137	0.015	0.011
138	>8 (85%)	>8 (96%)
139	>0.512 (110%)	0.027
140	0.209	0.139
141	>8 (57%)	>8 (52%)
142	>0.512 (102%)	0.049
143	>8 (90%)	>8 (100%)
144	>0.512 (60%)	0.037
145	2.038	3.973
146	0.014	0.012
147	0.059	0.030
148	>8 (57%)	>8 (69%)
149	1.014	0.245
150	0.021	0.012
151	0.018	0.023
152	>20 (56%)	>20 (57%)
153	0.327	0.116
154	0.010	0.014
155	>8 (83%)	>8 (81%)
156	0.520	0.166
157	0.497	0.255

(continued)

Example	LUC EC_{50} (μM)	
	hRORγ	mRORγ
158	0.030	0.023
159	0.021	0.023
160	0.015	0.040
161	0.154	0.047
162	0.172	0.275
163	0.143	0.267
164	0.018	0.011
165	0.027	0.017
166	0.014	0.029
167	0.065	0.049
168	0.012	0.018
169	0.008	0.015
170	0.058	0.040
171	0.012	0.014
172	0.013	0.018
173	0.022	0.011
174	0.014	0.011
175	0.009	0.012
176	0.022	0.013
177	0.017	0.017
178	0.019	0.021
179	0.064	0.027
180	0.032	0.050
181	0.018	0.032
182	0.027	0.076
183	0.118	0.078
184	0.011	0.022
185	0.009	0.014
186	0.091	0.116
187	0.172	0.063
188	2.606	1.129
189	0.030	0.022

[Table 6]

Example	LUC EC_{50}(μM)	
	hRORγ	mRORγ
190	>8 (74%)	>8 (66%)
191	0.045	0.071
192	0.017	0.011
193	0.018	0.019
194	0.058	0.028
195	0.018	0.012
196	0.009	0.017
197	0.013	0.023
198	0.012	0.026
199	0.070	0.136
200	0.014	0.023
201	0.060	0.051
202	0.087	0.052
203	0.030	0.021
204	0.014	0.017
205	0.281	0.427
206	0.081	0.117
207	0.009	0.018
208	0.021	0.040
209	0.051	0.074
210	0.006	0.007
211	0.011	0.008
212	>8 (68%)	>8 (81%)
213	0.131	0.056
214	0.169	0.100
215	>20 (77%)	>20 (70%)
216	>20 (86%)	>20 (76%)
217	>20 (90%)	>20 (77%)
218	0.376	0.122
219	>20 (88%)	>20 (86%)
220	0.022	0.029
221	0.025	0.024
222	0.020	0.040
223	>20 (78%)	>20 (70%)
224	0.343	0.123
225	0.101	0.072

(continued)

Example	LUC EC_{50}(μM)	
	hRORγ	mRORγ
226	0.017	0.020
227	>20 (89%)	>20 (87%)
228	0.032	0.032
229	0.009	0.018
230	0.225	0.076
231	0.692	0.458
232	0.015	0.019
233	0.069	0.072
234	0.964	0.534
235	>3.2 (70%)	1.610
236	0.020	0.015
237	0.719	0.673
238	0.715	0.666
239	4.562	3.065
240	0.108	0.147
241	0.112	0.247
242	0.078	0.058
243	1.219	0.543
244	0.176	0.269
245	0.261	0.301
246	0.010	0.022
247	0.018	0.016
248	0.010	0.021
249	0.412	0.779
250	0.042	0.114
251	0.013	0.028
252	0.020	0.028
253	0.075	0.034
254	0.028	0.028
255	0.273	0.296
256	0.022	0.026
257	0.165	0.115
258	0.022	0.016
259	0.057	0.043
260	0.439	0.492
261	>20 (90%)	>20 (100%)
262	0.022	0.022

(continued)

Example	LUC EC_{50}(μM)	
	hRORγ	mRORγ
263	0.026	0.018
264	0.045	0.033
265	0.037	0.071
266	0.012	0.017
267	0.030	0.033
268	0.015	0.014
269	0.019	0.023
270	0.052	0.026
271	0.043	0.047
272	0.017	0.036
273	0.025	0.075
274	0.008	0.008
275	0.542	1.215
276	0.028	0.047
277	0.023	0.038
278	0.013	0.013
279	0.016	0.022
280	0.026	0.042
281	0.014	0.021
282	0.378	0.187
283	0.018	0.028
284	2.785	1.503
285	1.353	0.030
286	0.270	0.038
287	0.036	0.034
288	1.491	0.917
289	1.117	0.773
290	0.463	0.259
291	1.085	0.138
292	0.089	0.073
293	1.095	1.019
294	0.068	0.034
295	0.134	0.366
296	3.721	4.533
297	0.044	0.061
298	0.022	0.018
299	0.011	0.016

(continued)

Example	LUC EC_{50}(μM)	
	hRORγ	mRORγ
300	0.010	0.014
301	0.027	0.010
302	0.028	0.030
303	1.399	1.308
304	0.021	0.019
305	0.003	0.006
306	0.063	0.027
307	0.005	0.013
308	0.032	0.025
309	>3.2 (63%)	0.071
310	0.476	0.277
311	0.086	0.094
312	0.248	0.538
313	0.260	0.366
314	0.038	0.032
315	0.013	0.019
316	0.018	0.019
317	0.040	0.024
318	0.017	0.014
319	0.013	0.014
320	0.023	0.027
321	0.060	0.048
322	0.021	0.019
323	0.051	0.023
324	0.047	0.036
325	0.174	0.060
326	0.032	0.036
327	0.058	0.040
328	0.035	0.019
329	0.074	0.050
330	0.019	0.014
331	0.014	0.008
332	0.012	0.013
333	0.023	0.013
334	0.022	0.014
335	0.026	0.011
336	0.010	0.007

(continued)

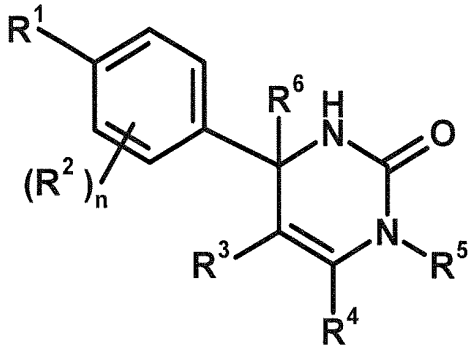
Example	LUC EC_{50}(μM)	
	hRORγ	mRORγ
337	0.022	0.014
338	0.013	0.012
339	0.017	0.015
340	0.123	0.043
341	0.067	0.032
342	0.043	0.028
343	0.038	0.019
344	0.013	0.012
345	0.042	0.023
346	0.026	0.018
347	0.109	0.035
348	0.046	0.039
349	0.063	0.045
350	0.109	0.052
351	0.004	0.011
352	0.063	0.051
353	0.059	0.045
354	0.239	0.144
355	0.113	0.052
356	0.021	0.015
357	0.034	0.029

INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0841] The compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof is useful in treating or preventing autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease; allergic disease such as asthma; dry eye; fibrosis such as pulmonary fibrosis and primary biliary cirrhosis; and metabolic disease such as diabetes.

Claims

1. A compound of Formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[I]

wherein

R^1 is

(1) C_{4-8} alkyl,
(2) C_{3-8} alkyl substituted with one hydroxy,
(3) C_{4-8} alkyl substituted with one halogen,
(4) C_{4-8} alkenyl,
(5) C_{4-8} alkynyl,
(6) C_{3-7} alkyl substituted with one trifluoromethyl,
(7) C_{1-5} alkyl substituted with one substituent selected from Group X^{a1},
(8) C_{3-6} alkoxy,
(9) C_{2-7} alkoxy substituted with one trifluoromethyl,
(10) C_{1-3} alkoxy substituted with one substituent selected from Group X^{a2},
(11) C_{4-6} cycloalkyl,
(12) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-5} alkyl,
(13) C_{5-6} cycloalkenyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-4} alkyl,
(14) spiro C_{6-11} cycloalkyl,
(15) C_{1-3} alkoxycarbonyl,
(16) C_{3-6} alkylsulfanyl,
(17) C_{3-6} alkylsulfinyl,
(18) C_{3-6} alkylsulfonyl,
(19) C_{3-6} cycloalkylsulfanyl,
(20) C_{3-6} cycloalkylsulfinyl,
(21) C_{3-6} cycloalkylsulfonyl,
(22) cyclobutylidenemethyl,
(23) cyclopentylidenemethyl,
(24) cyclohexylidenemethyl optionally substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl,
(25) tetrahydropyran-4-ylidenemethyl,
(26) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one to the same two halogen, or
(27) C_{5-6} cycloalkenyl substituted with one to the same two halogen;

Group X^{a1} is

(a) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three C_{1-5} alkyl,
(b) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two halogen,
(c) phenyl,
(d) C_{2-4} alkoxy,
(e) trimethylsilyl,
(f) carboxy, and
(g) tetrahydropyran-4-yl;

Group X^{a2} is

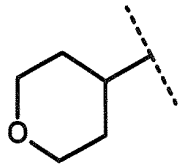
(a) C_{3-6} cycloalkyl,
(b) phenyl, and
(c) C_{1-4} alkoxy;

R^2 is

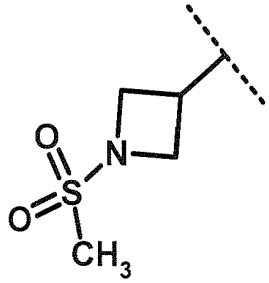
(1) halogen,
(2) C_{1-6} alkyl,
(3) C_{1-3} alkoxy optionally substituted with phenyl, or
(4) trifluoromethyl;

n is an integer of 0, 1 or 2, provided that when n is 2, each R^2 may be different with each other; or
R^1 and R^2 may combine together with the benzene ring to which they attach to form indanyl where the indanyl may be substituted with the same or different one to two C_{1-6} alkyl;
R^3 is

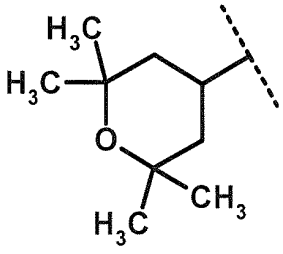
(1) $-Y^b-COO-R^{30}$,
(2) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy.
(3) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy,
(4) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkylsulfonyl,
(5) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(6)



(7)



(8) phenyl,
(9)

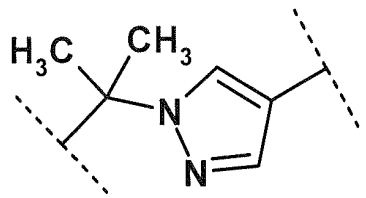


or

(10) C_{2-3} alkenyl;

Y^b is

(a) C_{1-6} alkylene,
(b) C_{3-6} cycloalkylene,
(c) phenylene,
(d) pyridinediyl or
(e)



;

R^{30} is

(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

Group X^b is

(a) halogen,
(b) C_{1-6} alkyl,
(c) C_{1-3} alkyl substituted with one hydroxy,
(d) C_{1-3} alkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy, and
(e) C_{1-3} alkoxy;

R^4 is

(1) hydrogen or (2) methyl;

R^5 is

(1) $-Y^c-COO-R^{50}$,
(2) hydrogen,
(3) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(4) C_{1-4} alkyl substituted with one amide,
(5) C_{1-3} alkyl substituted with one C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different two halogen,
(6) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(7) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(8) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl,
(9) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two halogen,
(10) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl,
(11) tetrahydropyran-4-yl or
(12) pyridin-4-yl;

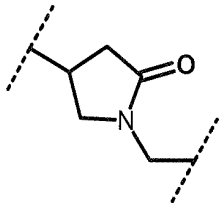
Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene optionally substituted with one hydroxy,
(b) $CH_2-CH_2-O-CH_2$ or
(c) $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$;

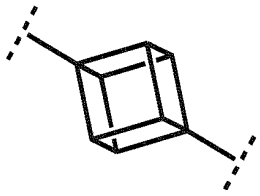
m is an integer of 0, 1 or 2;
w is an integer of 0, 1 or 2;

Y^{c1} is

(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) phenylene substituted with one halogen,
(d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl,
(e) phenylene substituted with one C_{1-3}alkoxy,
(f) phenylene substituted with one trifluoromethyl,
(g) cross-linked C_{5-8} cycloalkylene,
(h)



(i)



(j) spiro[3.3]heptanediyl,
(k) pyrrolidinediyl,
(l) pyrrolidinediyl substituted with one carboxy,
(m) pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylcarbonyl,
(n) pyrrolidinediyl substituted with one C_{1-3} alkylsulfonyl,
(o) pyridinediyl,
(p) isoxazolediyl or
(q) pyrazolediyl substituted with one C_{1-3} alkyl;

R^{50} is

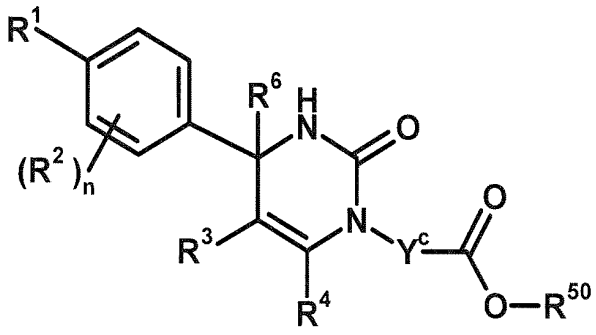
(a) hydrogen or (b) C_{1-4} alkyl;

R^6 is

(1) hydrogen or (2) methyl;
provided that

when R^5 is $-Y^c$-COO-R^{50}, Y^c is $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$, m and w are 0, and Y^{c1} is (b) phenylene, (c) phenylene substituted with one halogen, (d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl, (e) phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy or (f) phenylene substituted with one trifluoromethyl, then R^6 is methyl; and
either R^3 or R^5 or both of them have "-COO-".

2. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [II], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

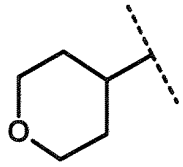


[II]

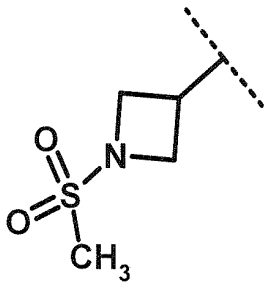
wherein

R^3 is

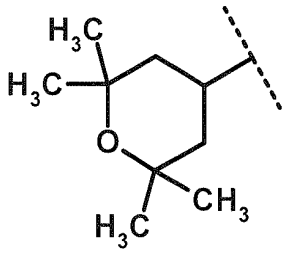
(1) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(2) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy,
(3) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkylsulfonyl,
(4) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b,
(5)



(6)



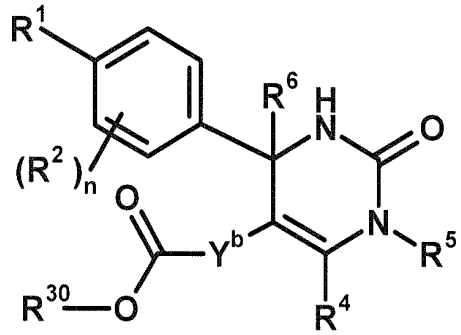
(7) phenyl,
(8)



or

(9) C_{1-3} alkenyl; and the other symbols have the same meanings as defined in claim 1.

3. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [III], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



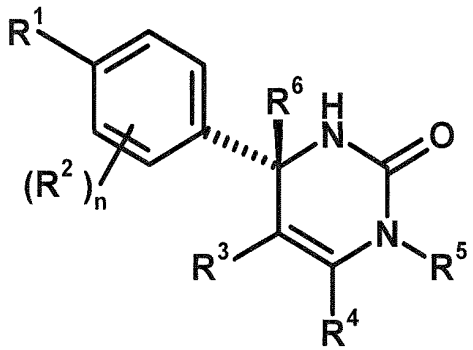
[III]

wherein

R^5 is

(1) hydrogen,
(2) C_{1-4} alkyl optionally substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(3) C_{1-4} alkyl substituted with one amide,
(4) C_{1-3} alkyl substituted with one C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different two halogen,
(5) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with one hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(6) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(7) C_{3-6} cycloalkyl substituted with one C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl,
(8) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two halogen,
(9) C_{3-6} cycloalkyl substituted with the same or different one to two C_{1-3} alkyl,
(10) tetrahydropyran-4-yl or
(11) pyridin-4-yl; and the other symbols have the same meanings as defined in claim 1.

4. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula [I] is a compound of Formula [IV], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[IV]

wherein each symbol has the same meaning as defined in claim 1.

5. The compound of any one of claims 1 to 4, wherein R^6 is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of any one of claims 1 to 5, wherein R^4 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound of any one of claims 1 to 6, wherein n is an integer of 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound of any one of claims 1 to 7, wherein R^2 is halogen or trifluoromethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of any one of claims 1, 2, 4 to 7 or 8, wherein Y^c is

(a) C_{1-6} alkylene or
(b) $(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$;

m is an integer of 0 or 1;
w is an integer of 0 or 1;
Y^{c1} is

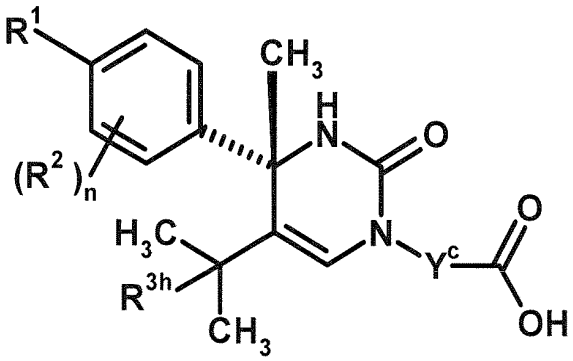
(a) C_{3-6} cycloalkylene optionally substituted with one C_{1-3} alkyl,
(b) phenylene,
(c) phenylene substituted with one halogen,
(d) phenylene substituted with one C_{1-3} alkyl,
(e) phenylene substituted with one C_{1-3} alkoxy,
(f) phenylene substituted with one trifluoromethyl,
(g) cross-linked C_{5-8} cycloalkylene,
(h) pyridinediyl or
(i) pyrazolediyl substituted with one C_{1-3} alkyl, and

R^3 is

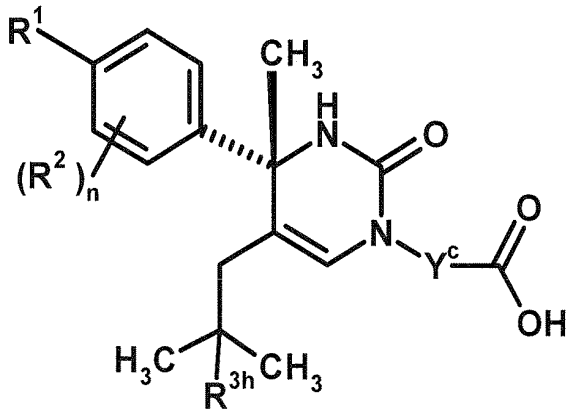
(1) C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
(2) C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy or
(3) C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound of claim 2, wherein R^{50} is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

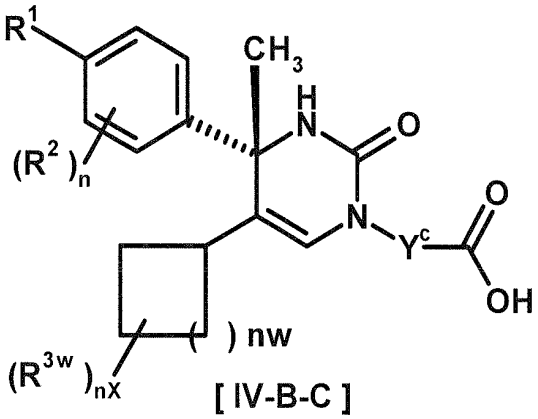
11. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula [I] is any one of the compounds of Formulae [IV-B-A] to [IV-B-N], or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



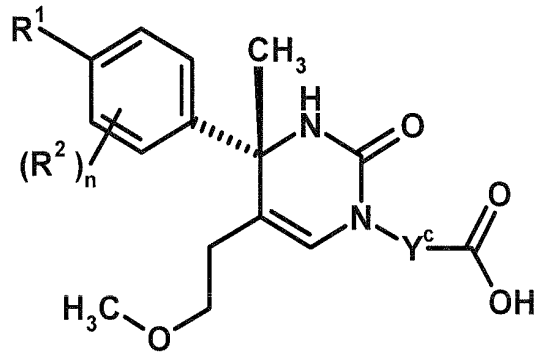
[IV-B-A]



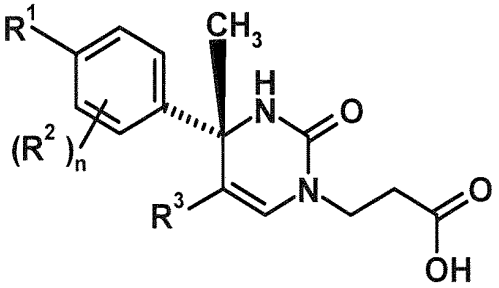
[IV-B-B]



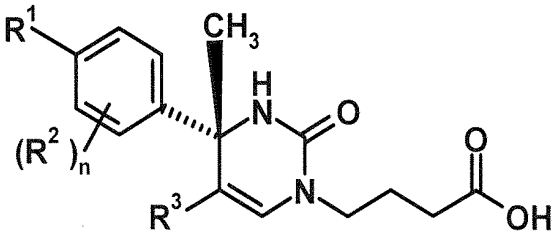
[IV-B-C]



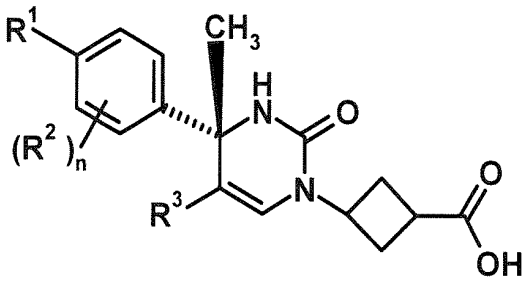
[IV-B-D]



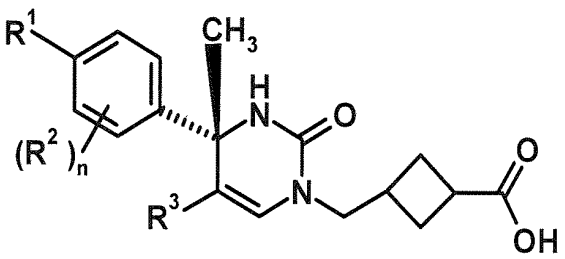
[IV-B-E]



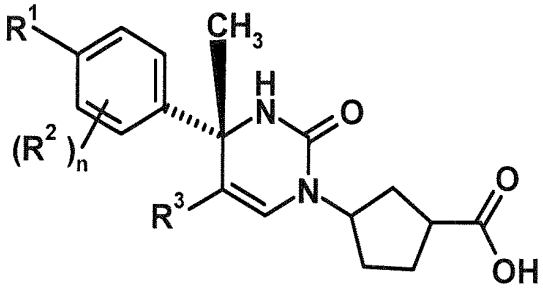
[IV-B-F]



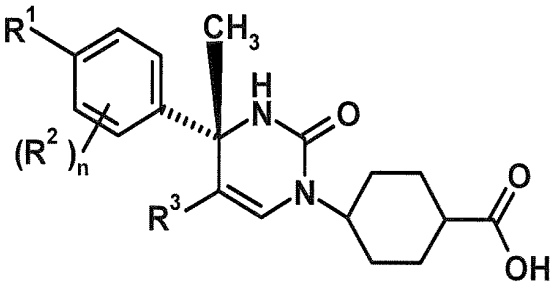
[IV-B-G]



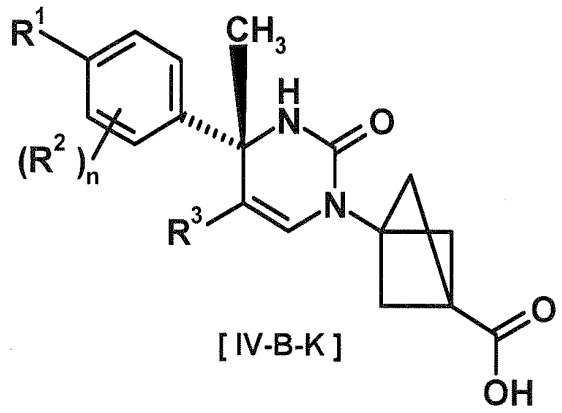
[IV-B-H]



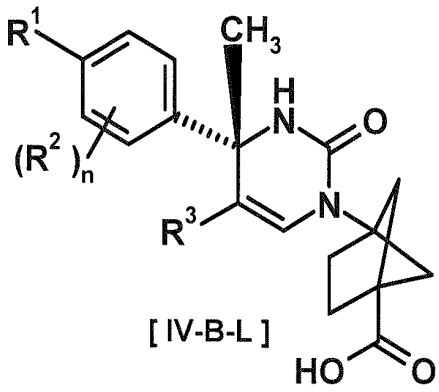
[IV-B-I]



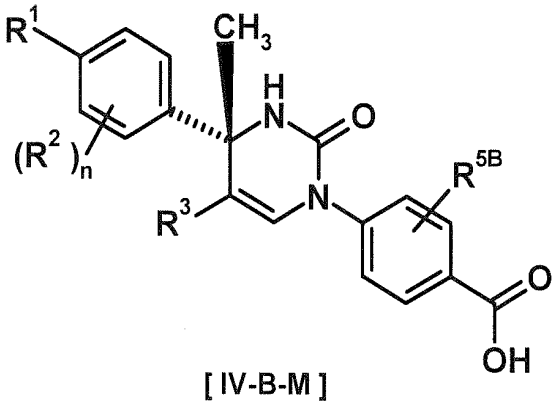
[IV-B-J]



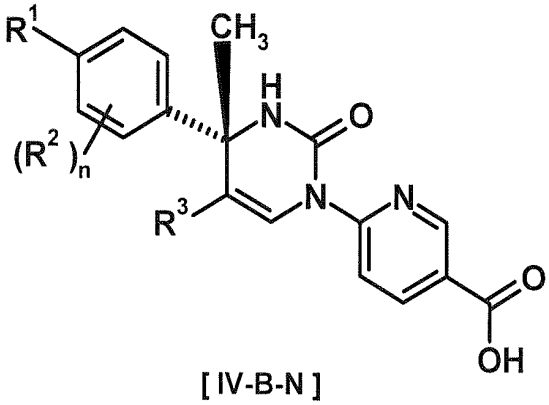
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]

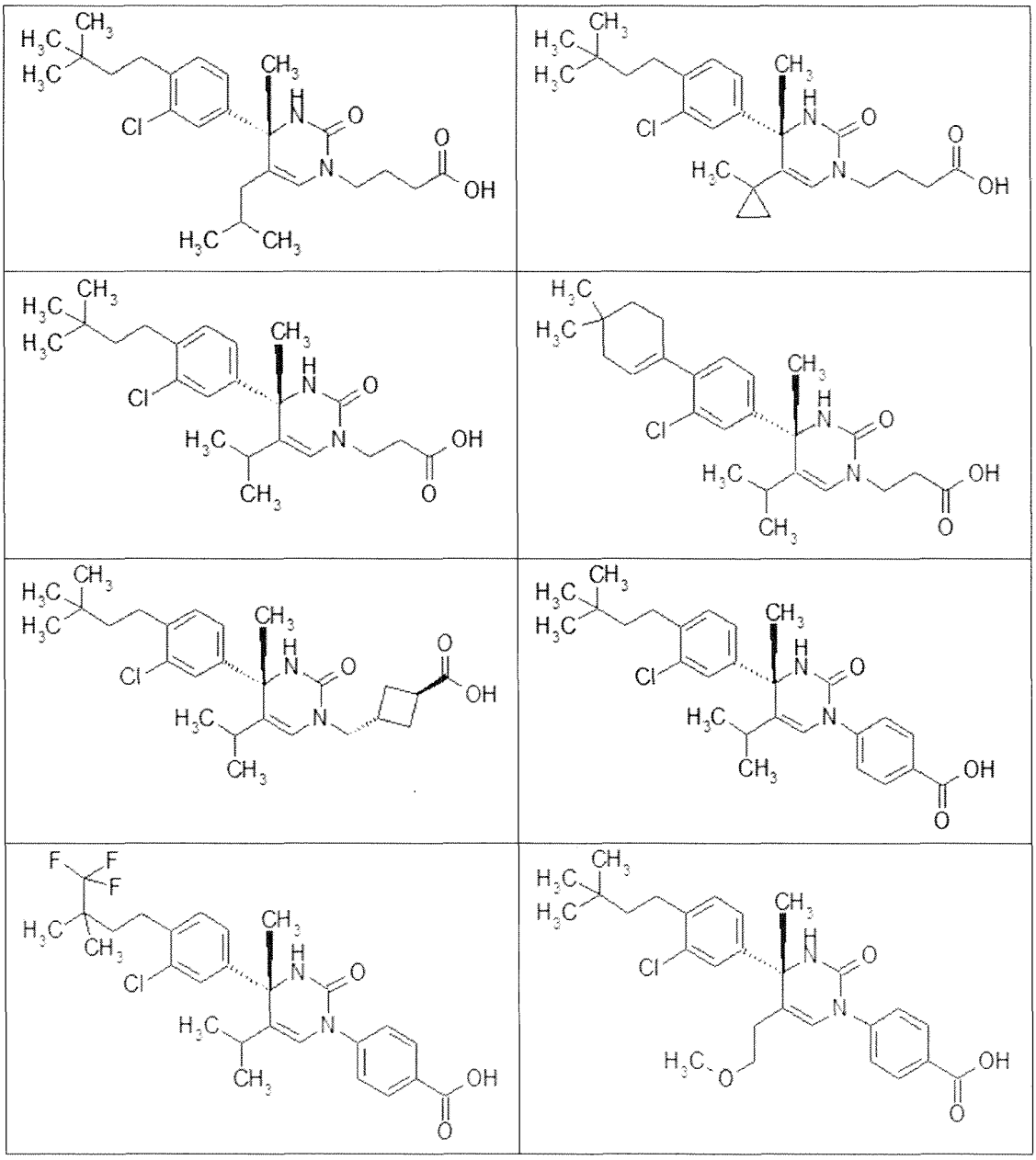


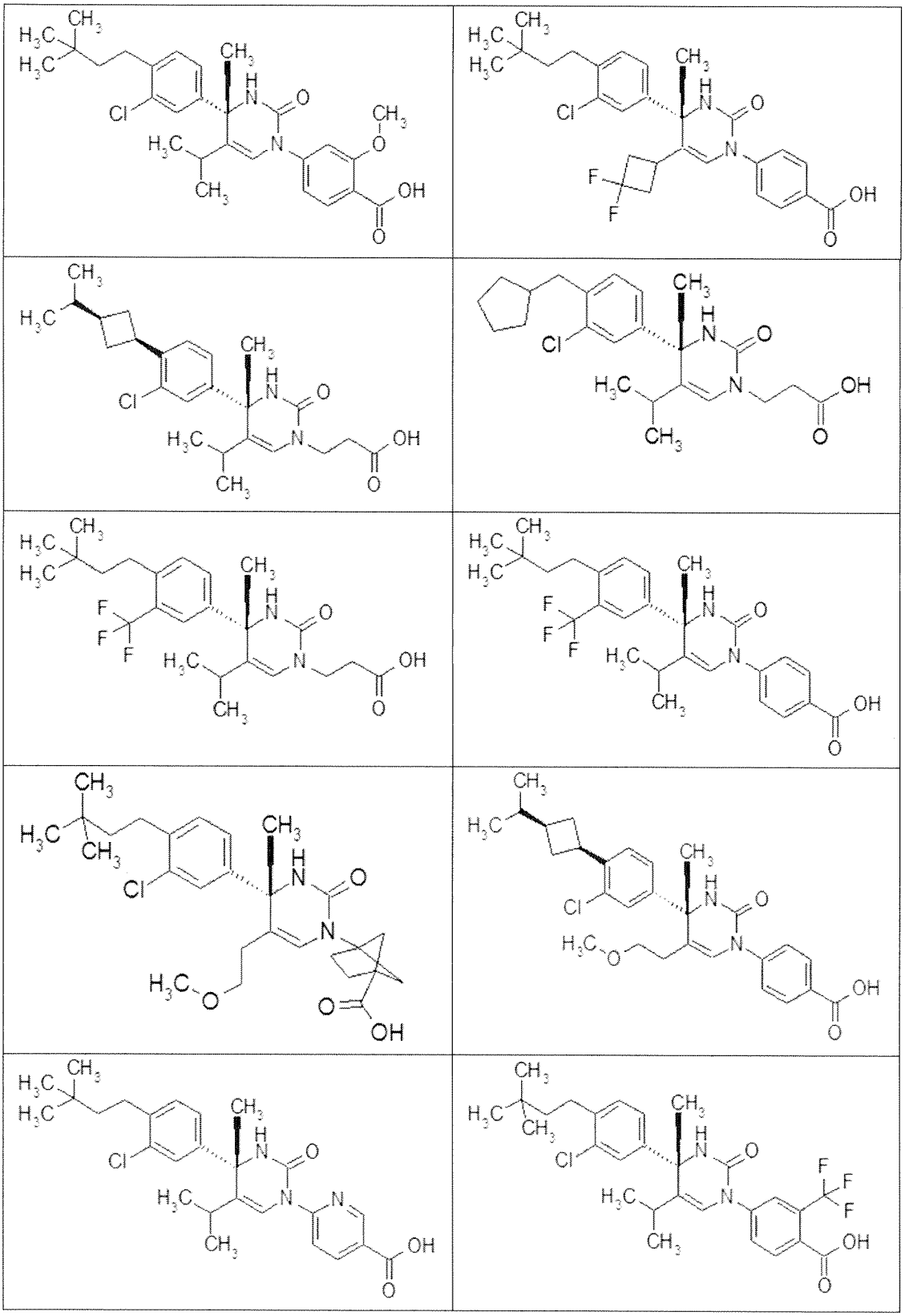
[IV-B-N]

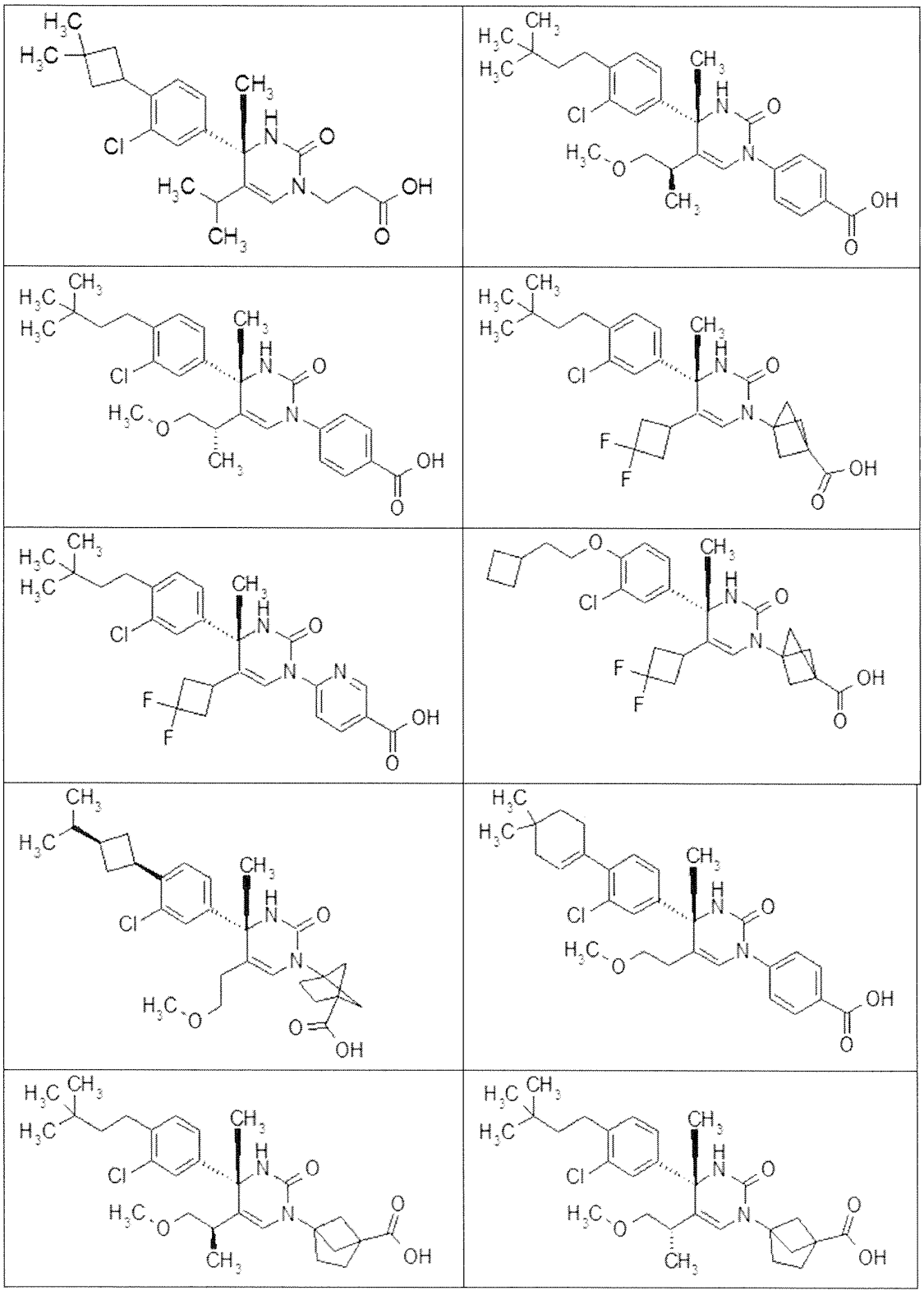
wherein

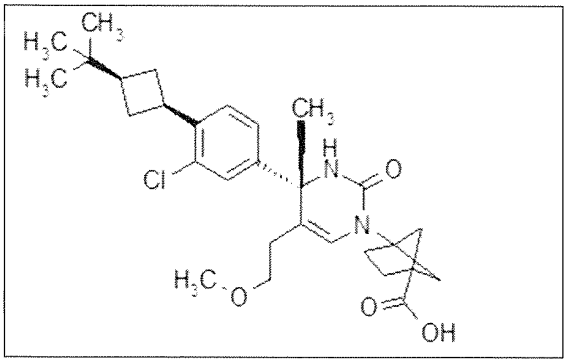
R^{3h} is hydrogen or methyl;
R^{3w} is methyl or fluoro;
n^x is an integer of 0 or 2; n^w is an integer of 0, 1, 2 or 3;
R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one hydroxy,
C_{1-6} alkyl substituted with one C_{1-4} alkoxy or
C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with the same or different one to three substituent(s) selected from Group X^b;
R^{5B} is hydrogen, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy or trifluoromethyl; and
the other symbols have the same meanings as defined in claim 1.

12. The compound of claim 1, selected from the group consisting of the following formulae, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.









13. A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. An RORγ antagonist comprising the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

15. An agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease, comprising the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The agent of claim 15, wherein the disease is autoimmune disease.

17. The agent of claim 16, wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.

18. The agent of claim 15, wherein the disease is metabolic disease.

19. The agent of claim 18, wherein the metabolic disease is diabetes.

20. A method of inhibiting RORγ, comprising ad ministering to a mammal a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A method of treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease, comprising ad ministering to a mammal an effective amount of the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The method of claim 21, wherein the disease is autoimmune disease.

23. The method of claim 22, wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.

24. The method of claim 21, wherein the disease is metabolic disease.

25. The method of claim 24, wherein the metabolic disease is diabetes.

26. Use of the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of an RORγ antagonist.

27. Use of the compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of an agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease.

28. The use of claim 27, wherein the disease is autoimmune disease.

29. The use of claim 28, wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease.

30. The use of claim 27, wherein the disease is metabolic disease.

31. The use of claim 30, wherein the metabolic disease is diabetes.

32. A compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an RORγ antagonist.

33. A compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an agent for treating or preventing a disease selected from the group consisting of autoimmune disease, allergic disease, dry eye, fibrosis, and metabolic disease.

34. The compound of claim 33, wherein the disease is autoimmune disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35. The compound of claim 34, wherein the autoimmune disease is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, uveitis, polymyalgia rheumatica, type I diabetes, and graft versus host disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. The compound of claim 33, wherein the disease is metabolic disease, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. The compound of claim 36, wherein the metabolic disease is diabetes, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/084791

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)
C07D239/22, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/695, A61P1/04, A61P3/00, A61P3/10, A61P17/00, A61P17/06, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D403/04, C07D405/04, C07F7/12

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 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/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	DUBERNET,M. et al, Identification of New Nonsteroidal RORα Ligands; Related Structure-Activity Relationships and Docking Studies, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.4, No.6, p.504-508, ISSN:1948-5875, entire text	1-37
A	WO 2012/147916 A1 (Japan Tobacco Inc.), 01 November 2012 (01.11.2012), entire text & JP 2012-236822 A & US 2012/0322837 A1 & US 2014/0296306 A1 & EP 2719690 A1 & EP 2927217 A1 & CN 103619824 A & KR 10-2014-0021614 A	1-37

☒ 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	Date of mailing of the international search report
01 March 2016 (01.03.16)	15 March 2016 (15.03.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/084791

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/065413 A1 (Japan Tobacco Inc.), 01 May 2014 (01.05.2014), entire text (Family: none)	1-37

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/084791

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/22(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/695*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P3/00*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D403/04*(2006.01)i, *C07D405/04*(2006.01)i, *C07F7/12*(2006.01)i

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

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (January 2015)

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- WO 2009019174 A **[0416]**

Non-patent literature cited in the description

- **ANTON.** *NRS,* 2009, vol. 7, 1-32 **[0022]**
- **KOENDERS et al.** *Ann Rheum Dis,* 2006, vol. 65 (III), iii29-iii33 **[0022]**
- **CARSTEN et al.** *J Allergy Clin Immunol,* 2007, vol. 120, 247-54 **[0022]**
- **BETTINA et al.** *EMBO Mol Med,* 2011, vol. 3, 1-15 **[0022]**
- **HILDE et al.** *Arthritis Research & Therapy,* 2009, vol. 11, R122 **[0022]**
- **SUSUMU et al.** *J. Immnol,* 2003, vol. 171, 6173-6177 **[0022]**
- **WOLFGANG et al.** *Sci Transl Med,* 2010, vol. 2, 52ra72 **[0022]**
- **SANFORD et al.** *Drugs,* 2015, vol. 75, 329-338 **[0022]**
- **MORITZ et al.** *Gastroenterology,* 2009, vol. 136, 257-67 **[0022]**
- **IVAYLO et al.** *Cell,* 2006, vol. 126, 1121-1133 **[0022]**
- **OLIVER et al.** *J Am Soc Nephrol,* 2011, vol. 22, 472-483 **[0022]**
- **JOSE et al.** *Curr Opin Rheumatol,* 2010, vol. 22, 499-503 **[0022]**
- **DOMINIQUE et al.** *Lancet,* 2013, vol. 382 (9906), 1705 **[0022]**
- **JULIET et al.** *Diabetes,* 2009, vol. 58, 1302-1311 **[0022]**
- **STEPHEN et al.** *J. Immnol,* 2007, vol. 178, 3208-18 **[0022]**
- **SU et al.** *J. Immnol,* 2011, vol. 187 **[0022]**
- **FULTON LM et al.** *J.Immunol 15,* 2012, vol. 189 (4), 1765-1772 **[0022]**
- **BERGE et al.** *J. Pharm. Sci.,* 1977, vol. 66, 1-19 **[0181]**
- **STAHL et al.** Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use. Wiley-VCH, 2002 **[0181]**
- **PAULEKUHN et al.** *J. Med. Chem.,* 2007, vol. 50, 6665-6672 **[0181]**
- *Chem. Pharm. Bull.,* 1985, vol. 33, 1097-1103 **[0248]**
- *Org. Lett.,* 2007, vol. 9 (4), 431-4434 **[0259]**
- **PETER G. M. WUTS.** Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition. Wiley-VCH, 2007, 165-215 **[0279]**
- *J. Org. Chem.,* 2000, vol. 65, 5498-5505 **[0280]**
- *J. Org. Chem.,* 1999, vol. 64, 2564-2566 **[0280]**
- Green's Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis. Wiley-VCH, 2007, 102-120 **[0288]**
- **F. DIEDERICH ; P. J. STANG.** Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions. Wiley-VCH, 1998 **[0302]**
- **M. SCHLOSSER.** Organometallics in Synthesis. Wiley-VCH, 1994 **[0302]**
- **G. K. DATTA ; J. A. ELLMAN.** *J. Org. Chem,* 2010, vol. 75, 6283-6285 **[0327]**
- **T. P. TANG ; J. A. ELLMAN.** *J. Org. Chem.,* 2002, vol. 67, 7819-7832 **[0333]**
- *Org. Lett.,* 2004, vol. 6 (4), 587-4590 **[0367]**
- Green's Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis. Wiley-VCH, 2007, 141-144 **[0397]**
- Green's Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis. Wiley-VCH, 2007, 142-143 **[0406]**
- Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis. Wiley-Interscience, 406-407 **[0408]**
- **A. J. ZYCH ; H. WANG ; S. A. SAKWA.** *Tetrahedron Lett.,* 2010, vol. 51, 5103-5105 **[0409]**
- Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis. Wiley-Interscience, 127-131 **[0418]**
- **R. PATINO-MOLINA ; I. CUBERO-LAJO ; M. J. P. VEGA ; M. T. GARCIA-LOPEZ.** Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, 3615-3616 **[0421]**
- **S. R. DANDEPALLY ; R. ELGOUMMADI ; A. L. WILLIAMS.** Tetrahedron Lett. 2013, vol. 54, 925-928 **[0422]**
- **E. VEDEJS ; D. W. PIOTROWSKI ; F. C. TUCCI.** *J. Org. Chem.,* 2000, vol. 65, 5498-5505 **[0423]**
- **G. A. KRAUS ; B. ROTH.** *J. Org. Chem.,* 1980, vol. 45, 4825-4830 **[0424]**
- *Org. Lett.,* 2005, vol. 7 (4), 27-430 **[0447]**
- Green's Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis. Wiley-VCH, 2007, 165-215 **[0489]**
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 2004, vol. 14 (20), 5199-5203 **[0493] [0494]**
- *Tetrahedron Lett.,* 2009, vol. 50, 1276-1278 **[0494]**
- *J. Am. Chem. Soc.,* 2009, vol. 131 (44), 16016-16017 **[0501]**
- Green's Protective Groups. **PETER G. M. WUTS.** Organic Synthesis Fourth. Wiley-VCH, 2007, 725-735, 748-756 **[0506]**

(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
2016 年 6 月 16 日(16.06.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/093342 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/22 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)	*A61P 37/02* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*C07D 403/04* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	*C07D 405/04* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	*C07F 7/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/084791

(22) 国際出願日: 2015 年 12 月 11 日(11.12.2015)

(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 2014-251771 2014 年 12 月 12 日(12.12.2014) JP

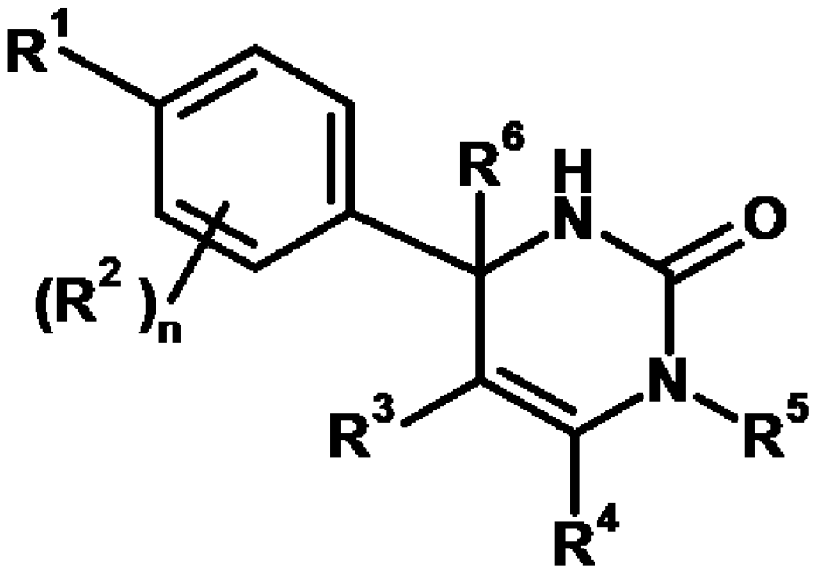
(71) 出願人: 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目２番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 横田 正宏 (YOKOTA, Masahiro); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 池ノ上 拓 (IKENOGAMI, Taku); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 渡辺 英一 (WATANABE, Eiichi); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 関 法良 (SEKI, Noriyoshi); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 坂井 孝行 (SAKAI, Takayuki); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 藤岡 真悟 (FUJIOKA, Shingo); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 塩▲崎▼ 真 (SHIOZAKI, Makoto); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 諏訪 勝紀 (SUWA, Katsunori); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 生越 洋介 (OGOSHI, Yosuke); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 野口 正人 (NOGUCHI, Masato); 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福浦１丁目１３番２号 日本たばこ産業株式会社医薬探索研究所内 Kanagawa (JP). 前田 克也 (MAEDA, Katsuya); 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) **Title**: DIHYDROPYRIMIDINE-2-ONE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF

(54) 発明の名称 : ジヒドロピリミジン－２－オン化合物およびその医薬用途



[I]

(57) **Abstract**: Compounds represented by formula (I) or pharmaceutically-acceptable salts thereof. (The symbols in formula [I] are as defined in the description.)

(57) 要約: 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩。 （式中、各記号は明細書に記載のとおりである）

WO 2016/093342 A1

(74) 代理人: 鮫島　睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町８番１号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

ジヒドロピリミジン－２－オン化合物およびその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、レチノイド関連オーファン受容体γ(Retinoid-related Orphan Receptor gamma： RORγ)抑制作用を有するジヒドロピリミジン-2-オン化合物またはその製薬上許容される塩、それらを含む医薬組成物、およびそれらの医薬用途に関する。

背景技術

[0002] RORγはTh17細胞の分化および活性化に重要な核内受容体である。また、RORγのスプライシングバリアントとして、RORγtが知られている（非特許文献１）。RORγとRORγtは、Ｎ末端のみが異なり、リガンド結合領域とDNA結合領域は共通である。RORγはTh17細胞以外の組織でも発現が報告されている（非特許文献１）。

[0003] RORγの抑制によって、Th17細胞の分化および活性化を抑制できる。また、Th17細胞から産生されるIL-17は、様々なケモカイン、サイトカイン、メタロプロテアーゼ、そして他の炎症性メディエーターの誘導や、好中球の遊走に関わっており、IL-17を抑制することでこれらの反応を抑制できる（非特許文献２および３）。

また、脂肪組織におけるRORγは、脂肪生成の制御に関わっており、RORγの抑制によって、インスリン抵抗性を改善する（非特許文献４）。

ここでTh17細胞は、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病、移植片対宿主病等）、アレルギー性疾患、ドライアイおよび線維症（肺線維症、原発性胆汁性肝硬変等）に関与していることが知られている。また、脂肪組織は、代謝性疾患に関与していることが知られている。

[0004] 例えば、

関節リウマチに関しては、抗IL-17抗体投与がコラーゲン誘発関節炎における腫脹や関節破壊を改善することが報告されている（非特許文献５）。また、IL-17欠損マウスを用いた試験において、コラーゲン誘発関節炎における腫脹や関節破壊の改善が報告されている（非特許文献６）。

乾癬に関しては、臨床試験において、抗IL-17抗体投与による乾癬での有効性が報告されている（非特許文献７）。抗IL-17抗体は乾癬用途として上市されている（非特許文献８）。

炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）に関しては、T細胞の移入によって誘発される大腸炎モデルにおいて、RORγKOマウス由来T細胞の移入により、粘膜におけるIL-17の上昇が認められず、大腸炎の発症が抑制される（非特許文献９）。

多発性硬化症に関しては、RORγKOマウスにおいて、多発性硬化症の動物モデルであるマウス実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルの病態が抑制される（非特許文献１０）。

全身性エリテマトーデスに関しては、RORγtKOマウスで、糸球体腎炎の動物モデルであるGBM腎炎の発症抑制が認められている（非特許文献１１）。SLEで合併する腎炎において抑制できる可能性がある（非特許文献１２）。

強直性脊椎炎に関しては、抗IL-17抗体投与による強直性脊椎炎での有効性が報告されている（非特許文献１３）。

ぶどう膜炎に関しては、ベーチェット病、サルコイドーシスおよび原田病を疾患背景としたぶどう膜炎において抗IL-17抗体投与による有効性が報告されている（非特許文献７）。

リウマチ性多発性筋痛症に関しては、抗IL-17抗体が臨床試験を実施中である。

I型糖尿病に関しては、I型糖尿病モデルのNODマウスにおいて、抗IL-17抗体投与による病態進行の抑制が認められる（非特許文献１４）。

移植片対宿主病に関しては、マウス移植モデルにおいて、生存率や宿主の

拒絶反応がRORγKOマウス由来の細胞を移入することにより改善されることが報告されている（非特許文献１９）。

アレルギー性疾患（喘息等）に関しては、OVA感作モデルにおいて、RORγKOマウスでは好酸球性肺炎症の減弱、CD4陽性リンパ球の減少、Th2サイトカイン／ケモカインレベルの減少が認められ、アレルギー反応が抑制される（非特許文献１５）。

ドライアイに関しては、Th17細胞がドライアイの動物モデルにおいて増加していること、また抗IL-17抗体がドライアイ患者を対象に臨床試験を実施中である（非特許文献１６）。

線維症に関しては、肺線維症の動物モデルであるブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、抗IL-17抗体投与で肺における炎症・線維化の抑制および動物の生存延長が認められる（非特許文献１７）。

原発性胆汁性肝硬変については、Th17細胞が患者の病変部で増加しているとの報告があり、そのTh17細胞を活性化するIL-23に対する抗体の臨床試験を実施中である（非特許文献１８）。

代謝性疾患に関しては、RORγKOマウスにおいて、高脂肪食負荷により誘導されるインスリン抵抗性が抑制される（非特許文献４）。

[0005] これらの知見から、RORγアンタゴニストは、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病等）、アレルギー性疾患（喘息等）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変等）および代謝性疾患（糖尿病等）の予防または治療に有益であると考えられる。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Anton. 2009 NRS 7, 1-32

非特許文献2：Koenders et al. 2006 Ann Rheum Dis 65(Suppl III), iii29-iii33

非特許文献3：Carsten et al. 2007 J Allergy Clin Immunol 120, 247-54

非特許文献4：Bettina et al. 2011 EMBO Mol Med 3, 1-15

非特許文献5：Hilde et al. 2009 Arthritis Research & Therapy 11： R122

非特許文献6：Susumu et al. 2003 J.Immunol 171, 6173-6177

非特許文献7：Wolfgang et al. 2010 Sci Transl Med 2, 52ra72

非特許文献8：Sanford et al. Drugs (2015) 75：329-338

非特許文献9：Moritz et al. 2009 Gastroenterology 136, 257-67

非特許文献10：Ivaylo et al. 2006 Cell 126, 1121-1133

非特許文献11：Oliver et al. 2011 J Am Soc Nephrol 22：472-483

非特許文献12：Jose et al. 2010 Curr Opin Rheumatol 22, 499-503

非特許文献13：Dominique et al. Lancet 2013, 382(9906)： 1705

非特許文献14：Juliet et al. 2009 Diabetes 58：1302-1311

非特許文献15：Stephen et al. 2007 J.Immunol 178, 3208-18

非特許文献16：ClinicalTrials.gov Identifier： NCT01250171

非特許文献17：Su et al. 2011 J.Immunol 187

非特許文献18：ClinicalTrials.gov Identifier：NCT01389973

非特許文献19：Fulton LM et al. 2012 J.Immunol 15; 189(4)： 1765-1772

発明の概要

[0007] 本発明は、レチノイド関連オーファン受容体γ(Retinoid-related Orphan Receptor gamma： RORγ)抑制作用を有するジヒドロピリミジン-2-オン化合物またはその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、およびそれらの医薬用途を提供する。

より詳細には、本発明は、レチノイド関連オーファン受容体γ(Retinoid-related Orphan Receptor gamma： RORγ)抑制作用により、Tヘルパー17 (Th17)細胞の分化および活性化を抑制し、インターロイキン-17 (IL-17)産生を抑制する化合物に関する。

また、本発明は自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、

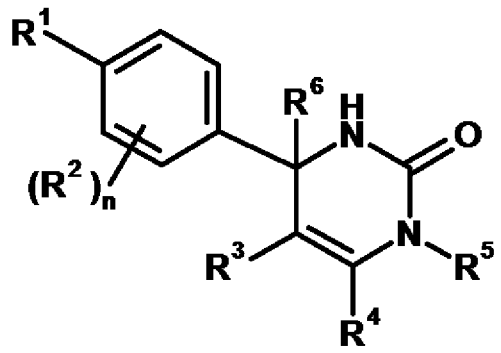
強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病等）、アレルギー性疾患（喘息等）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変等）および代謝性疾患（糖尿病等）の予防剤または治療剤を提供することを目的とする。

[0008] 本発明者らは、RORγアンタゴニストであるジヒドロピリミジン-2-オン化合物を見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

[0009] [０１] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化1]



[I]

[式中、

R^1は、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)1個のヒドロキシで置換されたC_{3-8}アルキル、

(3)1個のハロゲンで置換されたC_{4-8}アルキル、

(4)C_{4-8}アルケニル、

(5)C_{4-8}アルキニル、

(6)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル、

(7)グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-5}アルキル、

(8)C_{3-6}アルコキシ、

(9)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、

(10)グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ、

(11)C_{4-6}シクロアルキル、

(12)同一または異なった1個から2個のC_{1-5}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(13)同一または異なった1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル、

(14)スピロC_{6-11}シクロアルキル、

(15)C_{1-3}アルコキシカルボニル、

(16)C_{3-6}アルキルスルファニル、

(17)C_{3-6}アルキルスルフィニル、

(18)C_{3-6}アルキルスルホニル、

(19)C_{3-6}シクロアルキルスルファニル、

(20)C_{3-6}シクロアルキルスルフィニル、

(21)C_{3-6}シクロアルキルスルホニル、

(22)シクロブチリデンメチル、

(23)シクロペンチリデンメチル、

(24)同一または異なった1個から2個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいシクロヘキシリデンメチル、

(25)テトラヒドロピラン-4-イリデンメチル、

(26)同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

または

(27)同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC_{5-6}シクロアルケニルであり

；

グループX^{a1}は、

(a)同一または異なった1個から3個のC_{1-5}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(b)同一または異なった1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(c)フェニル、

(d)C_{2-4}アルコキシ、

(e)トリメチルシリル、

(f)カルボキシ、および

(g)テトラヒドロピラン-4-イルであり；

グループX^{a2}は、

(a)C_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、および

(c)C_{1-4}アルコキシであり；

R^2は、

(1)ハロゲン、

(2)C_{1-6}アルキル、

(3)フェニルで置換されてもよいC_{1-3}アルコキシ、または

(4)トリフルオロメチルであり；

nは、0、1または2の整数であり、nが2である場合、R^2は互いに異なってもよく；あるいは、

R^1とR^2は、それらが結合しているベンゼン環と一緒になって、インダニルを形成してもよく、該インダニルは、同一または異なった1個から2個のC_{1-6}アルキルで置換されてもよく；

R^3は、

(1)$-Y^b-COO-R^{30}$、

(2)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

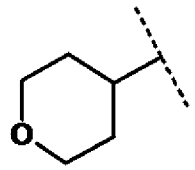
(3)1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、

(4)1個のC_{1-4}アルキルスルホニルで置換されたC_{1-6}アルキル、

(5)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

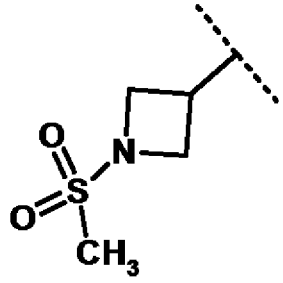
(6)

[化2]



(7)

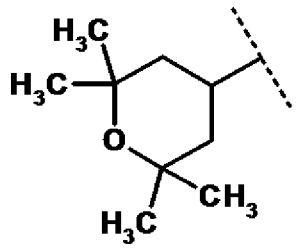
[化3]



(8)フェニル、

(9)

[化4]



、または

(10)C_{2-3}アルケニルであり；

Y^bは、

(a)C_{1-6}アルキレン、

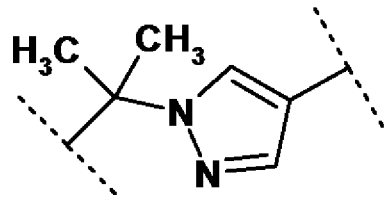
(b)C_{3-6}シクロアルキレン、

(c)フェニレン、

(d)ピリジンジイル、または

(e)

[化5]



であり；

R^{30}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

グループX^bは、

(a)ハロゲン、

(b)C_{1-6}アルキル、

(c)1個のヒドロキシで置換されたC_{1-3}アルキル、

(d)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{1-3}アルキル、および

(e)C_{1-3}アルコキシであり；

R^4は、

(1)水素、または(2)メチルであり；

R^5は、

(1)$-Y^c-COO-R^{50}$、

(2)水素、

(3)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、

(4)1個のアミドで置換されたC_{1-4}アルキル、

(5)同一または異なった2個のハロゲンで置換された1個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたC_{1-3}アルキル、

(6)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(7)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(8)1個のC_{1-3}アルコキシC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(9)同一または異なった1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル

、

(10)同一または異なった1個から2個のC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(11)テトラヒドロピラン-4-イル、または

(12)ピリジン-4-イルであり；

Y^cは、

(a)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、

(b)CH_2-CH_2-O-CH_2、または

(c)$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mは、0、1または2の整数であり；

wは、0、1または2の整数であり；

Y^{c1}は、

(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、

(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、

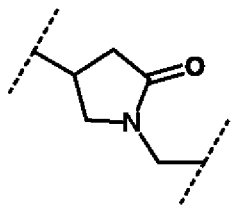
(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、

(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレン、

(g)架橋C_{5-8}シクロアルキレン、

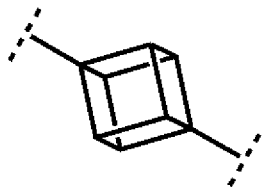
(h)

[化6]



(i)

[化7]



(j)スピロ[3.3]ヘプタンジイル、

(k)ピロリジンジイル、

(l)1個のカルボキシで置換されたピロリジンジイル、

(m)1個のC_{1-3}アルキルカルボニルで置換されたピロリジンジイル、

(n)1個のC_{1-3}アルキルスルホニルで置換されたピロリジンジイル、

(o)ピリジンジイル、

(p)イソオキサゾールジイル、または

(q)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイルであり；

R^{50}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

R^{6}は、

(1)水素、または(2)メチルである。

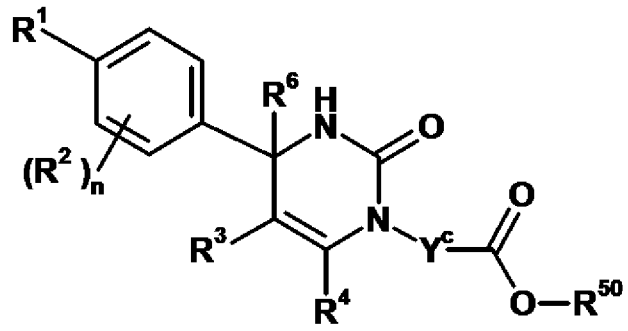
ただし、

R^{5}が$-Y^{c}-COO-R^{50}$であり、Y^{c}が$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}が(b)フェニレン、(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、または(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレンである場合、R^{6}はメチルであり；

R^{3}またはR^{5}のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する。]

[0010] [０２] 式[I]の化合物が式[II]で表される、[０１]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化8]



[II]

[式中、

R^3は、

(1)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

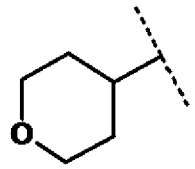
(2)1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、

(3)1個のC_{1-4}アルキルスルホニルで置換されたC_{1-6}アルキル、

(4)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

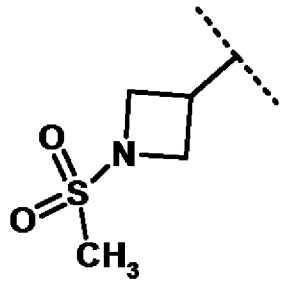
(5)

[化9]



(6)

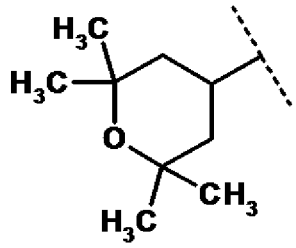
[化10]



(7)フェニル、

(8)

[化11]

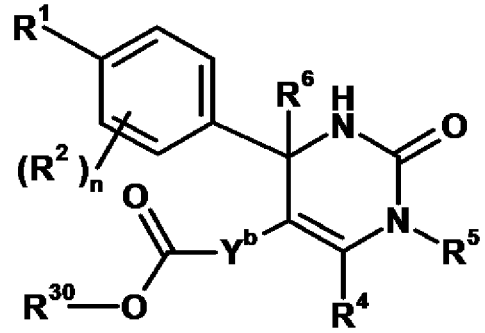


、または

(9)C_{2-3}アルケニルであり；その他の記号の定義は[０１]と同義である]

[0011] [０３] 式[I]の化合物が式[III]で表される、[０１]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化12]



[Ⅲ]

[式中、

R^5は、

(1)水素、

(2)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、

(3)1個のアミドで置換されたC_{1-4}アルキル、

(4)同一または異なった2個のハロゲンで置換された1個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたC_{1-3}アルキル、

(5)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(6)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(7)1個のC_{1-3}アルコキシC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(8)同一または異なった1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

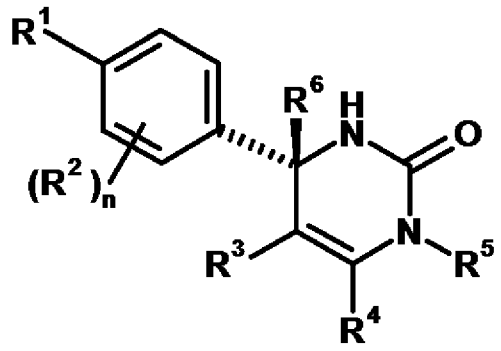
(9)同一または異なった1個から2個のC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(10)テトラヒドロピラン-4-イル、または

(11)ピリジン-4-イルであり；その他の記号の定義は[０１]と同義である]

[0012] [０４] 式[I]の化合物が式[IV]で表される、[０１]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化13]



[IV]

[式中、各記号の定義は[０１]と同義である]

[0013] [０５] R^6がメチルである、[０１]から[０４]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0014] [０６] R^4が水素である、[０１]から[０５]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0015] [０７] nが1または2の整数である、[０１]から[０６]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0016] [０８] R^2がハロゲンまたはトリフルオロメチルである、[０１]から[０７]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0017] [０９] Y^cが、

(a)C_{1-6}アルキレン、または

(b)$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mは、0または1の整数であり；

wは、0または1の整数であり；

Y^{c1}は、

(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、

(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、

(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、

(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレン、

(g)架橋C_{5-8}シクロアルキレン、

(h)ピリジンジイル、または

(i)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイルであり；かつ、

R^3は、

(1)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

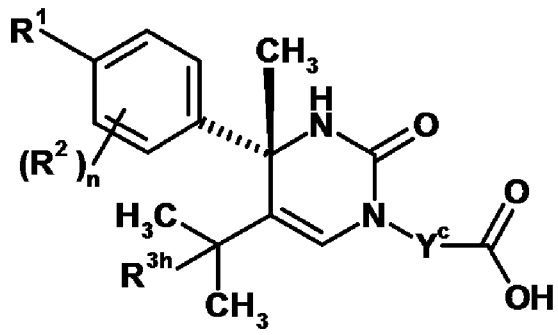
(2)1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、または

(3)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルである、［０１］、[０２]、[０４]から[０７]または[０８]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

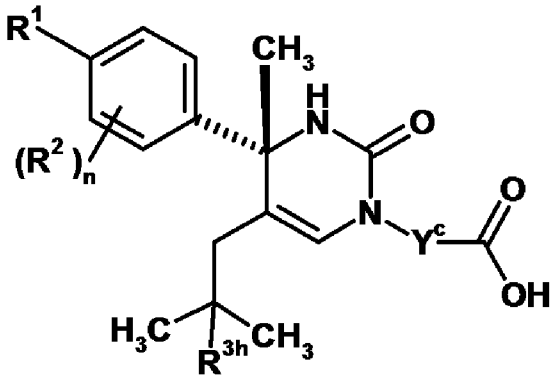
[0018] ［１０］ R^{50}が水素である、[０２]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0019] ［１１］ 式[I]の化合物が式[IV-B-A]から[IV-B-N]で表されるいずれかの化合物である、[０１]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

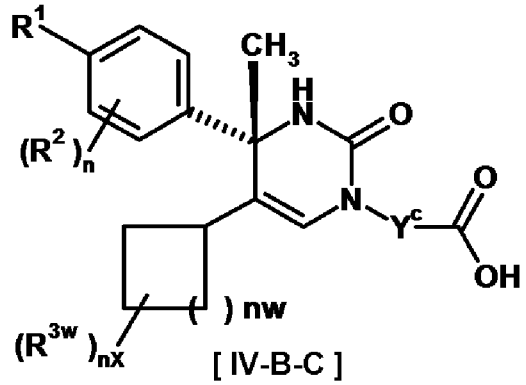
[化14]



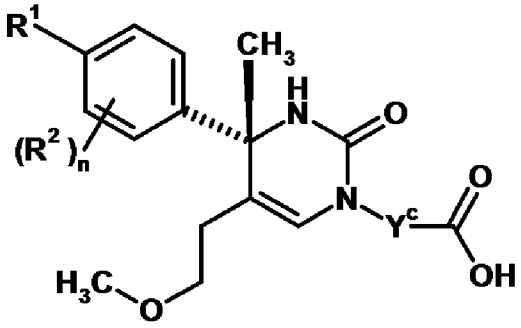
[IV-B-A]



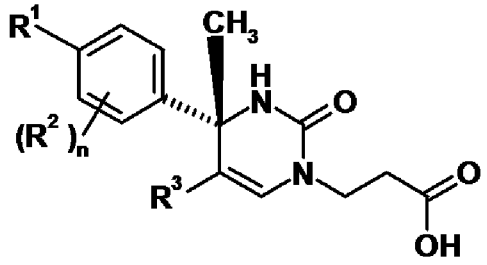
[IV-B-B]



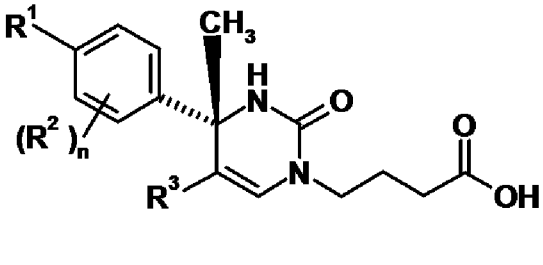
[IV-B-C]



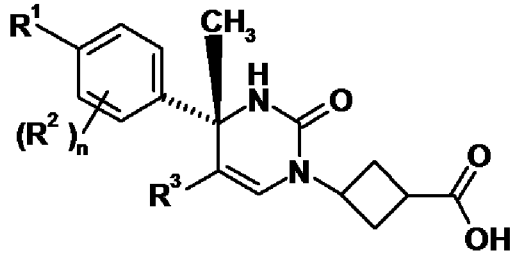
[IV-B-D]



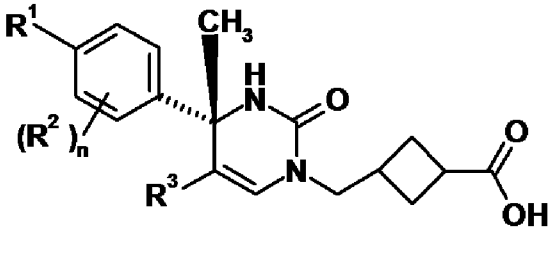
[IV-B-E]



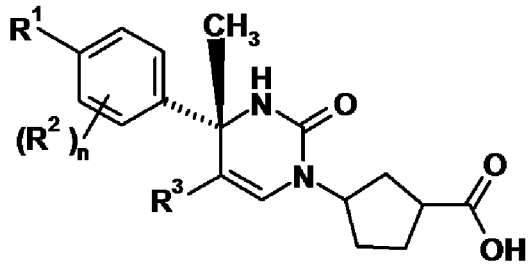
[IV-B-F]



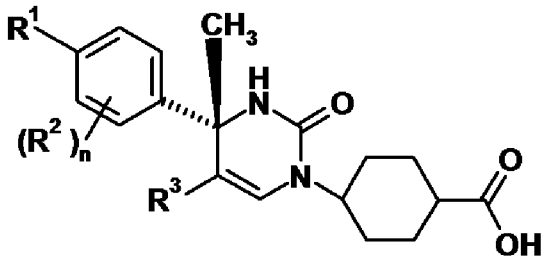
[IV-B-G]



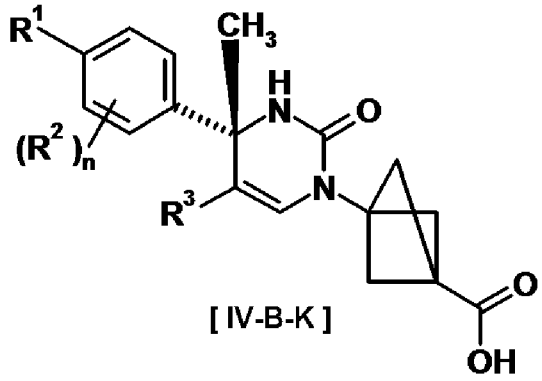
[IV-B-H]



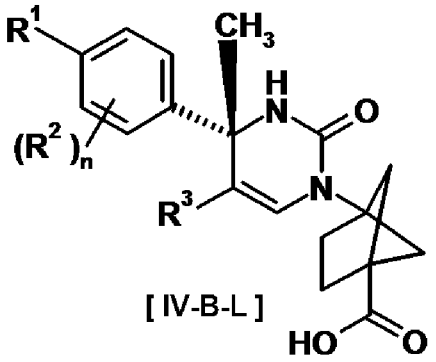
[IV-B-I]



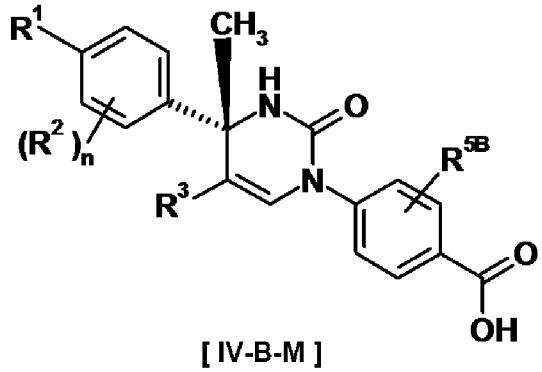
[IV-B-J]



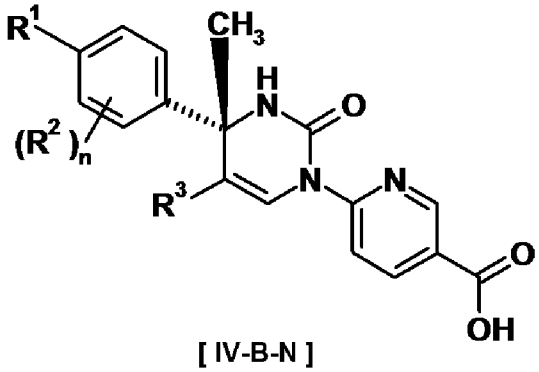
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]



[IV-B-N]

[式中、

R^{3h}は水素またはメチルであり；

R^{3w}はメチルまたはフルオロであり；

n^xは0または2の整数であり；

n^wは0、1、2または3の整数であり；

R^3は

1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、または

グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換され

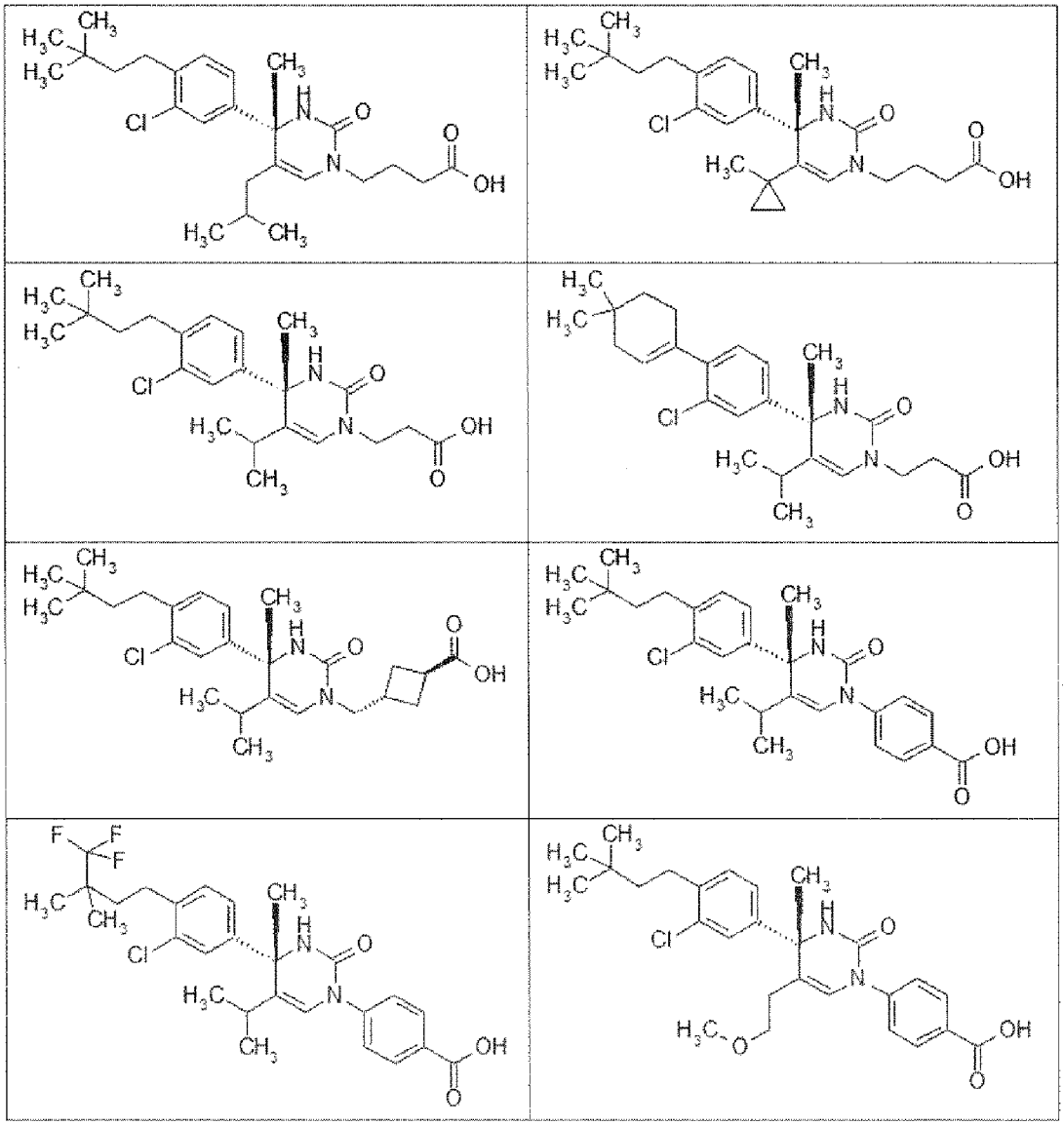
てもよいC_{3-6}シクロアルキルであり；

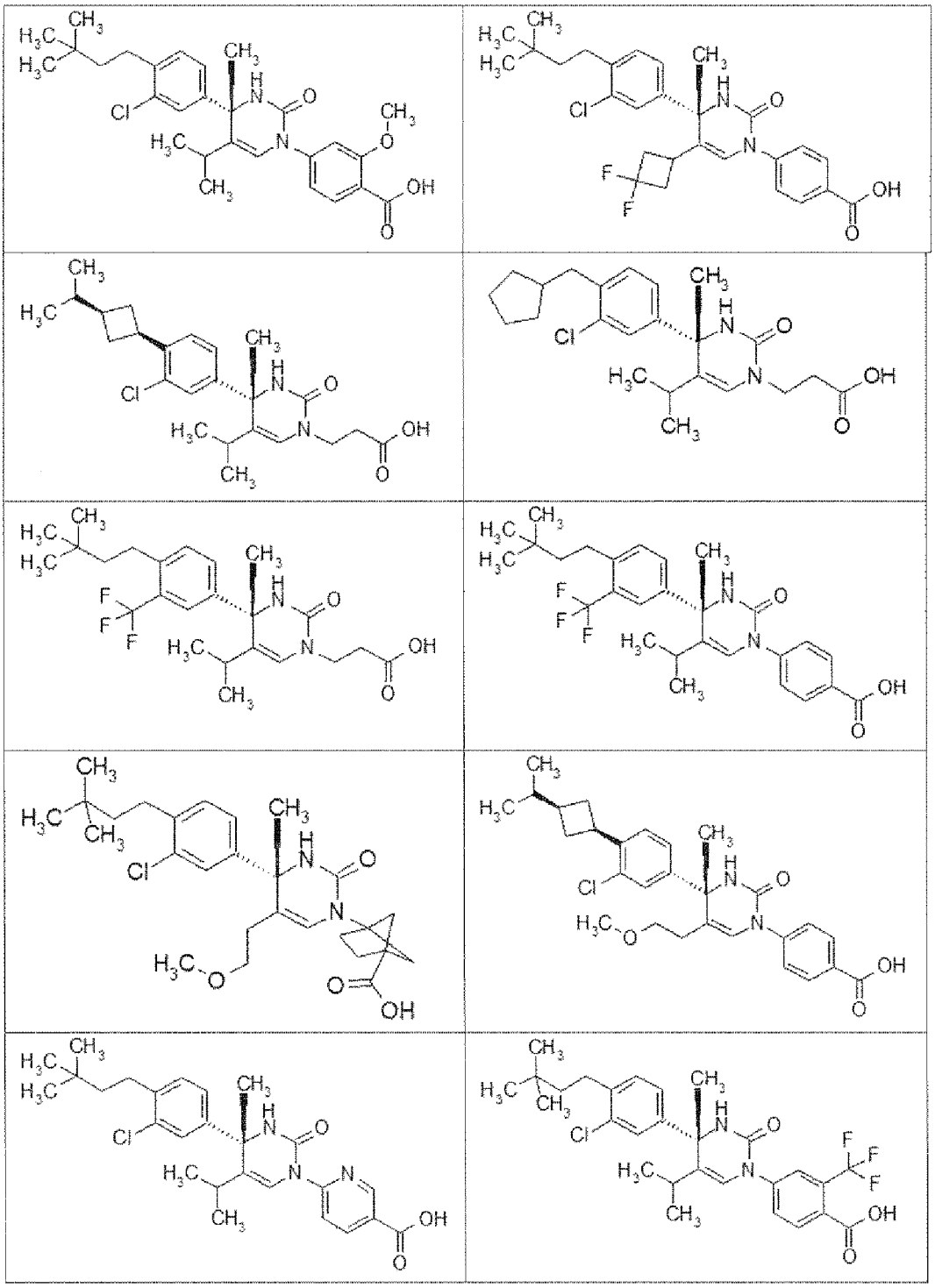
R^{5B}は水素、ハロゲン、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、またはトリフルオロメチルであり；

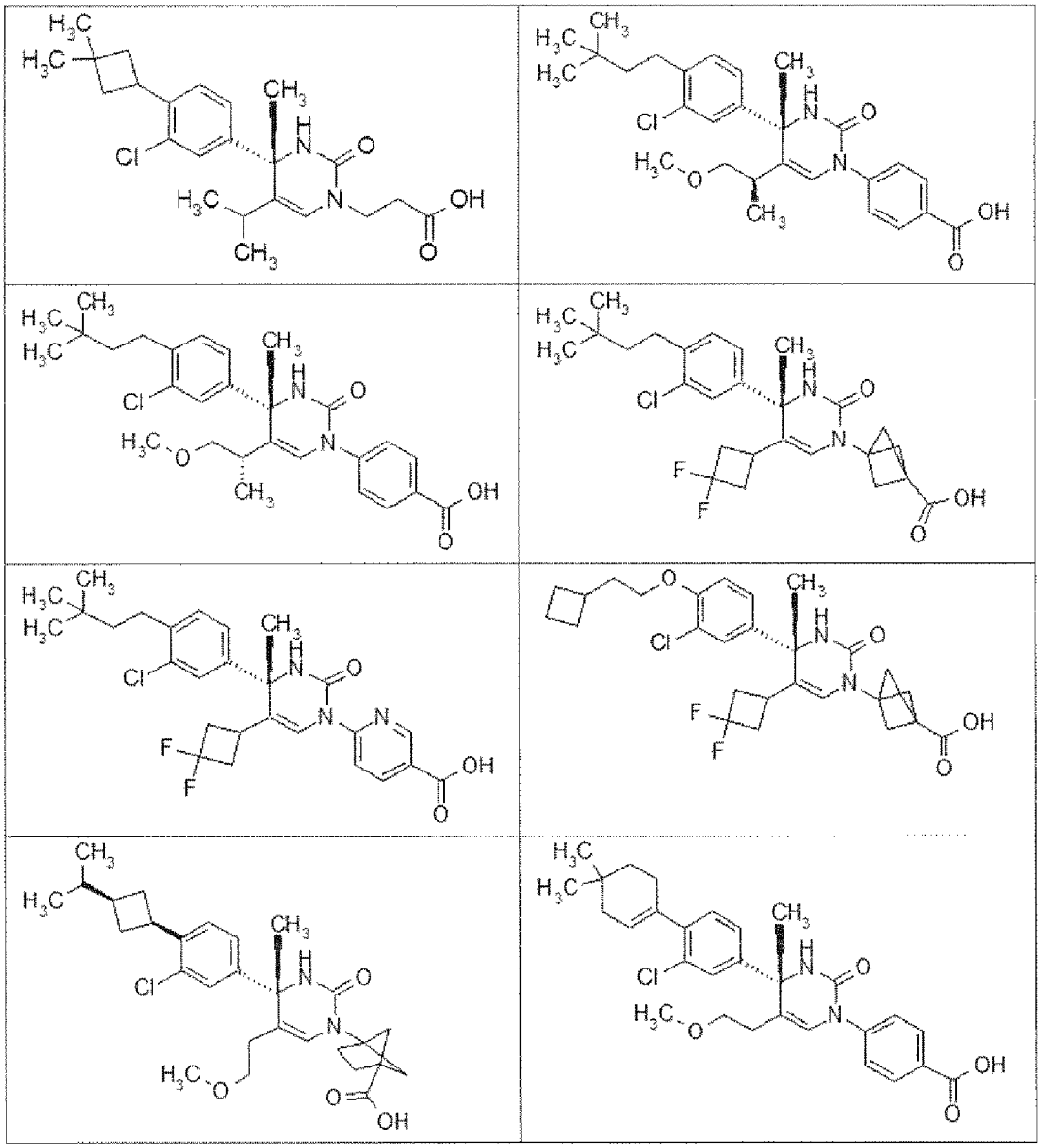
その他の記号の定義は[０１]と同義である。]

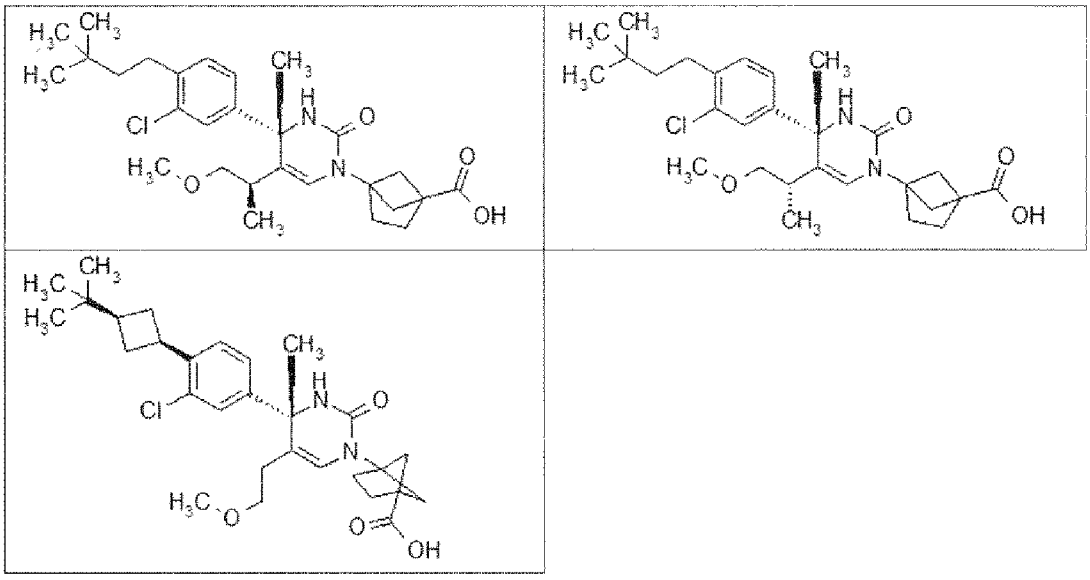
[0020] [１２] 下記式からなる群から選択される、［０１］に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化15]









[0021] [１３] [０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0022] [１４] [０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、RORγアンタゴニスト。

[0023] [１５] [０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[0024] [１６] 疾患が自己免疫疾患である、[１５]記載の治療剤または予防剤。

[0025] [１７] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、[１６]記載の治療剤または予防剤。

[0026] [１８] 疾患が代謝性疾患である、[１５]記載の治療剤または予防剤。

[0027] [１９] 代謝性疾患が糖尿病である、[１８]記載の治療剤または予防剤。

[0028] [２０] 治療上有効量の[０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、RORγを阻害する方法。

[0029] [２１] 有効量の[０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬

上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法。

[0030] [２２] 疾患が自己免疫疾患である、[２１]記載の方法。

[0031] [２３] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、[２２]記載の方法。

[0032] [２４] 疾患が代謝性疾患である、[２１]記載の方法。

[0033] [２５] 代謝性疾患が糖尿病である、[２４]記載の方法。

[0034] [２６] RORγアンタゴニストを製造するための[０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0035] [２７] 自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための[０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0036] [２８] 疾患が自己免疫疾患である、[２７]記載の使用。

[0037] [２９] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、[２８]記載の使用。

[0038] [３０] 疾患が代謝性疾患である、[２７]記載の使用。

[0039] [３１] 代謝性疾患が糖尿病である、[３０]記載の使用。

[0040] [３２] RORγアンタゴニストとして使用するための[０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0041] [３３] 自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤として使用するための[０１]から[１２]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容され

る塩。

[0042] [３４] 疾患が自己免疫疾患である、[３３]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0043] [３５] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、[３４]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0044] [３６] 疾患が代謝性疾患である、[３３]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0045] [３７] 代謝性疾患が糖尿病である、[３６]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0046] 本発明のジヒドロピリミジン-2-オン化合物およびその製薬上許容される塩は、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）の予防剤または治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0047] 本明細書における用語の定義は以下のとおりである。

[0048] 「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード等が例示される。好ましい「ハロゲン」はフルオロまたはクロロである。

[0049] 「アルキル」とは、直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基であり、「C_{1-3}アルキル」、「C_{1-4}アルキル」、「C_{1-5}アルキル」、「C_{1-6}アルキル」、「C_{4-6}アルキル」、「C_{4-8}アルキル」、「C_{5-8}アルキル」等が例示され、これらはそれぞれ、炭素数1から3、炭素数1から4、炭素数1から5、炭素数1から6、炭素数4から6、炭素数4から8、炭素数5から8のアルキルを意味する。

「C_{1-3}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等が挙げられる。好ましい「C_{1-3}アルキル」はメチルである。

「C_{1-4}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル等が挙げられる。好ましい「C_{1-4}アルキル」はメチルまたはエチルである。

「C_{1-5}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル等が挙げられる。好ましい「C_{1-5}アルキル」はメチルである。

「C_{1-6}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましい「C_{1-6}アルキル」はメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピルまたは1,1-ジメチルブチルである。

「C_{4-6}アルキル」の具体例としては、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、イソブチルまたはイソペンチルである。

「C_{4-8}アルキル」の具体例としては、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-3,

3-ジメチルブチル、オクチル、2-プロピルペンチル等が挙げられる。好ましくは、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-3,3-ジメチルブチルまたは2-プロピルペンチルである。

「C_{5-8}アルキル」の具体例としては、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-3,3-ジメチルブチル、オクチル、2-プロピルペンチル等が挙げられる。好ましくは、ペンチル、イソペンチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-3,3-ジメチルブチルまたは2-プロピルペンチルである。

[0050] 「１個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル」とは、「１個のヒドロキシで置換されているC_{1-6}アルキル」または「無置換のC_{1-6}アルキル」である。

「１個のヒドロキシで置換されたC_{1-3}アルキル」とは、任意の位置にて１個のヒドロキシで置換された炭素数1から3の「アルキル」である。具体的にはヒドロキシメチル等が挙げられる。

[0051] 「１個のヒドロキシで置換されたC_{5-8}アルキル」とは、任意の位置にて１個のヒドロキシで置換された炭素数５から８の「アルキル」である。具体的には3,3-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3,3-ジメチル-2-ヒドロキシブチル、3,3-ジメチル-4-ヒドロキシブチル等が挙げられる。

[0052] 「１個のハロゲンで置換されたC_{5-8}アルキル」とは、任意の位置にて１個のハロゲンで置換された炭素数５から８の「アルキル」である。具体的には3-フルオロ-3-メチルブチル等が挙げられる。

[0053] 「1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル」とは、任意の位置にて1個のトリフルオロメチルで置換された炭素数3から7の「アルキル」である。具体的には4,4,4-トリフルオロブチル、4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル

ブチル等が挙げられる。

[0054] 「アルケニル」とは、1個以上の炭素原子間二重結合を有する直鎖状または分岐鎖状の不飽和炭化水素基であり、「C_{2-3}アルケニル」、「C_{4-8}アルケニル」等が例示される。「C_{2-3}アルケニル」は炭素数２から３のアルケニルを意味し、「C_{4-8}アルケニル」は炭素数4から8のアルケニルを意味する。好ましい「C_{4-8}アルケニル」は1個の炭素原子間二重結合を有する「C_{4-6}アルケニル」である。

「C_{2-3}アルケニル」の具体例としては、エテニル、イソプロペニル等が挙げられる。好ましくは、イソプロペニルである。

「C_{4-8}アルケニル」の具体例としては、2-メチル-プロパ-1-エニル、3,3-ジメチル-ブタ-1-エニル、3-メチル-ブタ-2-エニル等が挙げられる。好ましくは、2-メチル-プロパ-1-エニルまたは3,3-ジメチル-ブタ-1-エニルである。

[0055] 「アルキニル」とは、1個以上の炭素原子間三重結合を有する直鎖状または分岐鎖状の不飽和炭化水素基であり、「C_{4-8}アルキニル」等が例示され、これは炭素数4から8のアルキニルを意味する。好ましい「C_{4-8}アルキニル」は1個の炭素原子間三重結合を有する「C_{4-6}アルキニル」である。

「C_{4-8}アルキニル」の具体例としては、3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル、3-メチル-ブタ-1-イニル、3-エチル-ペンタ-1-イニル等が挙げられる。好ましくは、3,3-ジメチル-ブタ-1-イニルである。

[0056] 「アルコキシ」とは、直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基が酸素原子に結合した基であり、「C_{1-3}アルコキシ」、「C_{1-4}アルコキシ」、「C_{2-4}アルコキシ」、「C_{3-6}アルコキシ」、「C_{2-7}アルコキシ」等が例示され、これらはそれぞれ、炭素数1から3、炭素数1から4、炭素数2から4、炭素数3から6、炭素数2から7のアルコキシを意味する。

「C_{1-3}アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等が挙げられる。好ましくは、メトキシまたはエトキシである。

「C_{1-4}アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等

が挙げられる。好ましくは、メトキシである。

「C_{2-4}アルコキシ」の具体例としては、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。好ましくは、イソプロポキシまたはtert-ブトキシである。

「C_{3-6}アルコキシ」の具体例としては、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、ネオペンチルオキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくは、イソブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシまたは3,3-ジメチルブトキシである。

「C_{2-7}アルコキシ」の具体例としては、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。好ましくは、イソプロポキシまたはtert-ブトキシである。

[0057] 「1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ」とは、任意の位置にて1個の「トリフルオロメチル」で置換された炭素数2から7の「アルコキシ」である。具体例としては、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、5,5,5-トリフルオロペンチルオキシ、6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ、7,7,7-トリフルオロヘプチルオキシ、8,8,8-トリフルオロオクチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、3,3,3-トリフルオロプロポキシ等が挙げられる。

[0058] 「１個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{1-3}アルキル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルコキシで置換された炭素数1から3の「アルキル」である。具体的にはメトキシメチル等が挙げられる。

[0059] 「１個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-4}アルコキシで置換された炭素数１から６の「アルキル」である。具体的には2-メトキシエチル、1-メチル-2-メトキシエチル、2-メトキシプロピル、4-メトキシ-2,2-ジメチルブチル、3-tert-ブトキシプロピル等が挙げられる。

[0060] 「シクロアルキル」とは、単環式飽和炭化水素基であり、「C_{3-6}シクロアルキル」、「C_{4-6}シクロアルキル」等が例示され、これらはそれぞれ、炭素数3から6、炭素数4から6のシクロアルキルを意味する。

「C_{3-6}シクロアルキル」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「C_{4-6}シクロアルキル」の具体例としては、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

[0061] 「１個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{3-6}シクロアルキル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルコキシで置換された炭素数3から6の「シクロアルキル」である。具体的には3-メトキシシクロブチル等が挙げられる。

[0062] 「１個のC_{1-3}アルコキシC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルコキシC_{1-3}アルキルで置換された炭素数3から6の「シクロアルキル」である。具体的には1-メトキシメチルシクロプロピル、3-メトキシメチルシクロブチル等が挙げられる。

[0063] 「シクロアルケニル」とは、1個以上の炭素原子間二重結合を有する単環式不飽和炭化水素基であり、「C_{5-6}シクロアルケニル」等が例示され、これは、炭素数5から6のシクロアルケニルを意味する。

好ましい「C_{5-6}シクロアルケニル」は1個の炭素原子間二重結合を有する「C_{5-6}シクロアルケニル」である。

「C_{5-6}シクロアルケニル」の具体例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。好ましくは、シクロペンタ-1-エニルまたはシクロヘキサ-1-エニルである。

[0064] 「スピロシクロアルキル」とは、1個のスピロ原子を有する環式飽和炭化水素基であり、「スピロC_{6-11}シクロアルキル」等が例示され、これは、1個のスピロ原子を有する炭素数6から11のスピロシクロアルキルを意味する。

「スピロC_{6-11}シクロアルキル」の具体例としては、スピロ[3.3]ヘプチル、スピロ[4.4]ノニル、スピロ[5.5]ウンデシル等が挙げられる。好ましくは、スピロ[3.3]ヘプチルである。

[0065] 「アルキルカルボニル」とは、「アルキル」と結合したカルボニルであり、「C_{1-3}アルキルカルボニル」等が例示される。

「C_{1-3}アルキルカルボニル」の具体例としては、上記「C_{1-3}アルキル」と結合したカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メチルカルボニルである。

[0066] 「アルキルスルファニル」とは、「アルキル」と結合したスルファニルであり、「C_{4-6}アルキルスルファニル」等が例示される。

「C_{4-6}アルキルスルファニル」の具体例としては、上記「C_{4-6}アルキル」と結合したスルファニル等が挙げられる。好ましくは、イソブチルスルファニルまたはイソペンチルスルファニルである。

[0067] 「アルキルスルフィニル」とは、「アルキル」と結合したスルフィニルであり、「C_{4-6}アルキルスルフィニル」等が例示される。

「C_{4-6}アルキルスルフィニル」の具体例としては、上記「C_{4-6}アルキル」と結合したスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、イソブチルスルフィニルまたはイソペンチルスルフィニルである。

[0068] 「アルキルスルホニル」とは、「アルキル」と結合したスルホニルであり、「C_{1-3}アルキルスルホニル」、「C_{1-4}アルキルスルホニル」、「C_{4-6}アルキルスルホニル」等が例示される。

「C_{1-3}アルキルスルホニル」の具体例としては、上記「C_{1-3}アルキル」と結合したスルホニル等が挙げられる。好ましくは、メチルスルホニルである。

「C_{1-4}アルキルスルホニル」の具体例としては、上記「C_{1-4}アルキル」と結合したスルホニル等が挙げられる。好ましくは、メチルスルホニルである。

「C_{4-6}アルキルスルホニル」の具体例としては、上記「C_{4-6}アルキル」と結合したスルホニル等が挙げられる。好ましくは、イソブチルスルホニルまたはイソペンチルスルホニルである。

[0069] 「１個のC_{1-4}アルキルスルホニルで置換されたC_{1-6}アルキル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-4}アルキルスルホニルで置換された炭素数１から６の「アルキル」である。具体的には2-メチルスルホニルエチル等が挙げられる。

[0070] 「アルコキシカルボニル」とは、「アルコキシ」と結合したカルボニルで

あり、「C_{1-3}アルコキシカルボニル」等が例示される。

「C_{1-3}アルコキシカルボニル」の具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、エトキシカルボニルである。

[0071] 「シクロアルキルスルファニル」とは、「シクロアルキル」と結合したスルファニルであり、「C_{3-6}シクロアルキルスルファニル」等が例示される。

「C_{3-6}シクロアルキルスルファニル」の具体例としては、上記「C_{3-6}シクロアルキル」と結合したスルファニル等が挙げられる。好ましくは、シクロペンチルスルファニルである。

[0072] 「シクロアルキルスルフィニル」とは、「シクロアルキル」と結合したスルフィニルであり、「C_{3-6}シクロアルキルスルフィニル」等が例示される。

「C_{3-6}シクロアルキルスルフィニル」の具体例としては、上記「C_{3-6}シクロアルキル」と結合したスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、シクロペンチルスルフィニルである。

[0073] 「シクロアルキルスルホニル」とは、「シクロアルキル」と結合したスルホニルであり、「C_{3-6}シクロアルキルスルホニル」等が例示される。

「C_{3-6}シクロアルキルスルファニル」の具体例としては、上記「C_{3-6}シクロアルキル」と結合したスルホニル等が挙げられる。好ましくは、シクロペンチルスルホニルである。

[0074] 「アルキレン」とは、直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素に由来する二価の基であり、「C_{1-3}アルキレン」、「C_{1-6}アルキレン」等が例示され、これらはそれぞれ、炭素数1から3、炭素数1から6のアルキレンを意味する。

「C_{1-3}アルキレン」の具体例としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、$-C(CH_3)_2-$等が挙げられる。好ましくは、メチレンまたはエチレンである。

「C_{1-6}アルキレン」の具体例としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、$-C(CH_3)_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$、$-(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$等が挙げられる。好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、ブチレン、$-C(CH_3)_2-$、-

$C(CH_3)_2-CH_2-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$、$-(CH_2)_3-C(CH_3)_2-$または$-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$である。

「１個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン」とは、「１個のヒドロキシで置換されているC_{1-6}アルキレン」または「無置換C_{1-6}アルキレン」である。

[0075] 「シクロアルキレン」とは、単環式飽和炭化水素に由来する二価の基であり、「C_{3-6}シクロアルキレン」等が例示され、これは、炭素数3から6のシクロアルキレンを意味する。

「C_{3-6}シクロアルキレン」の具体例としては、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等が挙げられる。好ましい「C_{3-6}シクロアルキレン」は「C_{4-6}シクロアルキレン」である。

[0076] 「架橋シクロアルキレン」とは、炭素原子による架橋構造を有する多環式飽和炭化水素に由来する二価の基であり、「架橋C_{5-8}シクロアルキレン」等が例示され、これは、炭素数5から8の架橋シクロアルキレンを意味する。

「架橋C_{5-8}シクロアルキレン」の具体例としては、ビシクロ[1.1.1]ペンチレン、ビシクロ[2.1.1]ヘキシレン、ビシクロ[2.2.1]ヘプチレン、ビシクロ[2.2.2]オクチレン等が挙げられる。好ましい「架橋C_{5-8}シクロアルキレン」は「架橋C_{5-6}シクロアルキレン」であり、具体的には、ビシクロ[1.1.1]ペンチレンまたはビシクロ[2.1.1]ヘキシレンである。

[0077] 「１個のハロゲンで置換されたフェニレン」とは、任意の位置にて１個のハロゲンで置換されたフェニレンである。具体的には2-フルオロフェニレン、4-フルオロフェニレン等が挙げられる。

[0078] 「１個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレンである。具体的には2-メチルフェニレン、3-メチルフェニレン等が挙げられる。

[0079] 「１個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレンである。具体的には2-メトキシフェニレン、3-メトキシフェニレン等が挙げられる。

[0080] 「１個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレン」とは、任意の位置にて１個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレンである。具体的には3-トリフルオロフェニレン等が挙げられる。

[0081] 「１個のカルボキシで置換されたピロリジンジイル」とは、任意の位置にて１個のカルボキシで置換されたピロリジンジイルである。具体的には3-カルボキシピロリジン-1,4-ジイル等が挙げられる。

[0082] 「１個のC_{1-3}アルキルカルボニルで置換されたピロリジンジイル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルキルカルボニルで置換されたピロリジンジイルである。具体的には1-メチルカルボニルピロリジン-3,4-ジイル等が挙げられる。

[0083] 「１個のC_{1-3}アルキルスルホニルで置換されたピロリジンジイル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルキルスルホニルで置換されたピロリジンジイルである。具体的には1-メチルスルホニルピロリジン-3,4-ジイル等が挙げられる。

[0084] 「１個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイル」とは、任意の位置にて１個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイルである。具体的には1-メチルピラゾール-3,5-ジイル等が挙げられる。

[0085] 上記式中の各基についての態様を以下に説明する。

[0086] R^1における好ましい「C_{4-8}アルキル」は、具体的にはブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-3,3-ジメチルブチル、オクチル、2-プロピルペンチル等が挙げられる。より好ましくは、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、4,4-ジメチルペンチル、1-メチル-3,3-ジメチルブチルまたは2-プロピルペンチルである。

[0087] R^1における好ましい「C_{4-8}アルケニル」は「C_{4-6}アルケニル」であり、具体的

には2-メチル-プロペニル、3,3-ジメチル-ブタ-1-エニル、3-メチル-ブタ-2-エニル等が挙げられる。より好ましくは、2-メチル-プロペニルまたは3,3-ジメチル-ブタ-1-エニルである。

[0088] R^1における好ましい「C_{4-8}アルキニル」は「C_{4-6}アルキニル」であり、具体的には3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル、3-メチル-ブタ-1-イニル等が挙げられる。より好ましくは「C_6アルキニル」であり、具体的には3,3-ジメチル-ブタ-1-イニルである。

[0089] R^1における好ましい「1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル」は「1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-5}アルキル」であり、具体的には4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル等が挙げられる。より好ましくは、4,4,4-トリフルオロブチルまたは4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチルである。

[0090] R^1の「グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル」における好ましい「C_{1-4}アルキル」は「C_{1-2}アルキル」であり、具体的にはメチルまたはエチルである。

[0091] R^1における好ましい「C_{3-6}アルコキシ」は「C_{4-6}アルコキシ」であり、具体的にはプロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、ネオペンチルオキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。より好ましくは、イソブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシまたは3,3-ジメチルブトキシである。

[0092] R^1における好ましい「1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ」は「1個のトリフルオロメチルで置換されたC_2アルコキシ」であり、具体的には3,3,3-トリフルオロプロポキシである。

[0093] R^1の「グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ」における好ましい「C_{1-3}アルコキシ」は「C_{1-2}アルコキシ」であり、具体的には

メトキシまたはエトキシである。

[0094] R^1における好ましい「C_{4-6}シクロアルキル」は、具体的にはシクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

[0095] R^1における好ましい「1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル」は「同一または異なった1個または2個のC_{1-4}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル」であり、より好ましくは「同一または異なった1個または2個のメチル、イソプロピルまたはtert-ブチルで置換された、シクロプロピルまたはシクロヘキシル」である。具体的には2-イソプロピルシクロプロピル、2-tert-ブチルシクロプロピルまたは3,3-ジメチルシクロヘキシルである。

[0096] R^1における好ましい「1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル」は「同一または異なった2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル」であり、より好ましくは「同一または異なった2個のメチルで置換されてもよい、1-シクロペンテニルまたは1-シクロヘキセニル」である。具体的には1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、3,3-ジメチルシクロヘキサ-1-エニルまたは4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニルである。

[0097] R^1における好ましい「スピロC_{6-11}シクロアルキル」は「スピロC_{6-8}シクロアルキル」であり、より好ましくは「スピロC_7シクロアルキル」である。具体的にはスピロ[3.3]ヘプチルである。

[0098] R^1における好ましい「C_{1-3}アルコキシカルボニル」は「C_{1-2}アルコキシカルボニル」であり、より好ましくはエトキシカルボニルである。

[0099] R^2における好ましい「ハロゲン」はフルオロまたはクロロである。

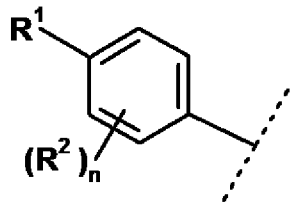
[0100] R^2における好ましい「C_{1-6}アルキル」は「C_{1-2}アルキル」であり、より好ましくはメチルである。

[0101] R^2における好ましい「フェニルで置換されてもよいC_{1-3}アルコキシ」は「フェニルで置換されてもよいC_{1-2}アルコキシ」であり、より好ましくはベンジルオキシである。

[0102] 好ましい「n」は0から2の整数である。すなわち、式[I]中、以下の部分構

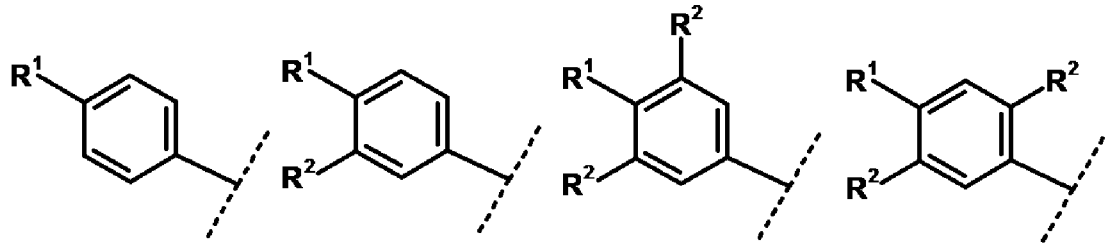
造：

[化16]



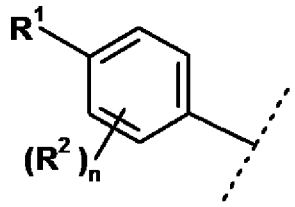
としては、以下の態様が例示される。

[化17]



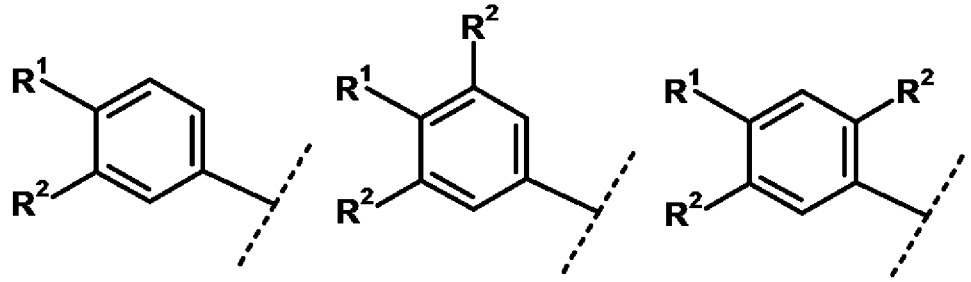
[0103] より好ましい「n」は1または2の整数である。すなわち、式[I]中、以下の部分構造：

[化18]



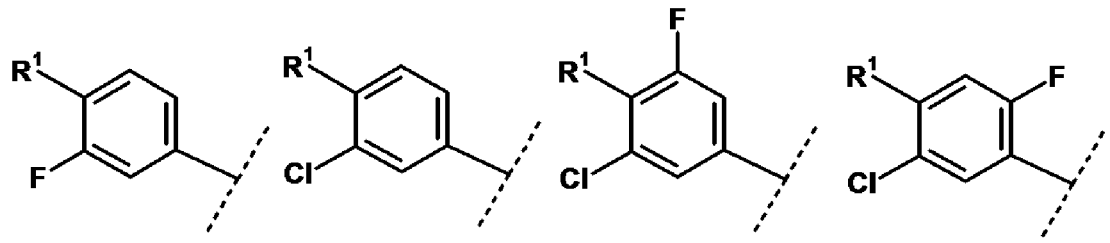
としては、以下の態様が例示される。

[化19]



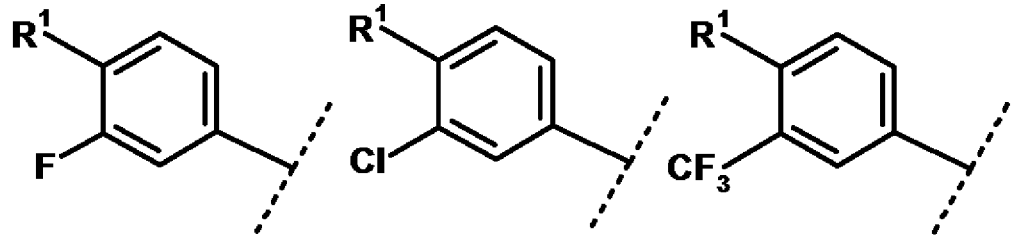
上記態様は、R^2がハロゲンである場合、以下の部分構造が例示される。

[化20]



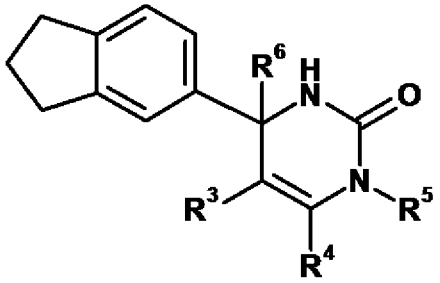
上記構造としてはまた、以下の態様が例示される。

[化21]

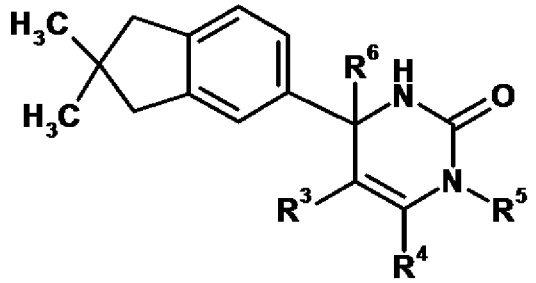


[0104] 「R^1とR^2は、それらが結合しているベンゼン環と一緒になって、インダニルを形成してもよく、該インダニルは、同一または異なった1個から2個のC_{1-6}アルキルで置換されてもよい」態様としては、「n」が1である場合、以下の態様が例示される。

[化22]



[化23]



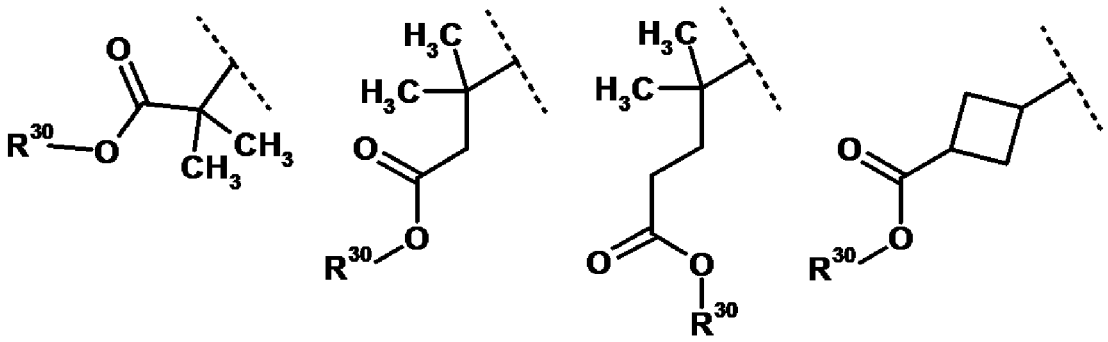
[0105] R^3における好ましい「$-Y^b-COO-R^{30}$」は-(C_{3-5}アルキレン)-COOHまたは-C_4シクロアルキレン-COOHであり、具体的には$-C(CH_3)_2-COOH$、$-C(CH_3)_2-CH_2-COOH$、$-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-COOH$または-シクロブチレン-COOHである。

[0106] R^3における「1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル」は「1個のヒドロキシで置換されているC_{1-6}アルキル」または「無置換のC_{1-6}アルキル」である。好ましい「1個のヒドロキシで置換されているC_{1-6}アルキル」は「1個のヒドロキシで置換されているC_6アルキル」である。「1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルプロピル、イソペンチル、ネオペンチルまたは４-ヒドロキシ-1,1-ジメチルブチルである。

[0107] R^3における好ましい「グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル」は「フルオロまたはメチルより選択される同一または異なった1個から2個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル」であり、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、1-メチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチルまたはシクロヘキシルである。

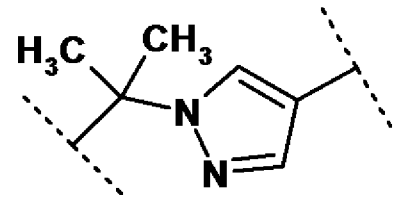
[0108] R^3の一つの好ましい態様は、$-Y^b-COO-R^{30}$であり、以下のいずれかの構造が例示される。

[化24]



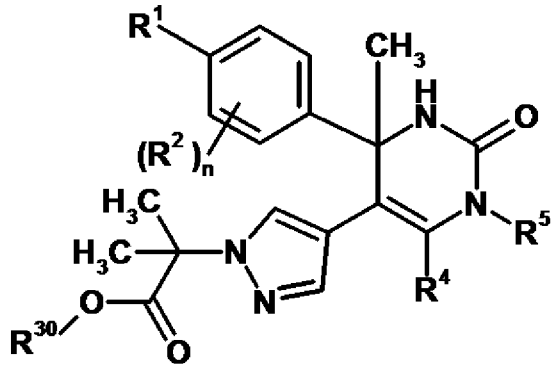
[0109] R^3のもう一つの好ましい態様は、$-Y^b-COO-R^{30}$（ここに、Y^bは

[化25]



である態様である）であり、この場合、式[I]の一つの好ましい態様として、以下の構造を有する態様が例示される。

[化26]



[0110] 好ましいR^4は水素である。

[0111] R^5の「$-Y^c-COO-R^{50}$」におけるY^cの「1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン」の具体例としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、ブチレン、$(CH_2)_2-CH(CH_3)$、$CH(CH_3)-(CH_2)_2$、$(CH_2)_2-C(CH_3)_2$、$CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$、$C(CH_3)_2-(CH_2)_2$、$(CH_2)_3-C(CH_3)_2$、$(CH_2)_2-CH(OH)$等が挙げられる。

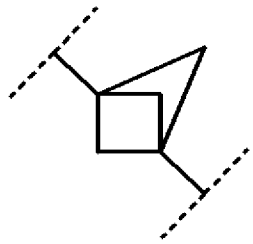
好ましいmは0から2の整数であり、好ましいwは0から1の整数である。

R^5の「$-Y^c-COO-R^{50}$」におけるY^cの好ましい「$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$」はY^{c1}、$Y^{c1}-CH_2$、CH_2-Y^{c1}、$CH_2-Y^{c1}-CH_2$、$(CH_2)_2-Y^{c1}$または$(CH_2)_2-Y^{c1}-CH_2$である。

[0112] Y^{c1}における好ましい「1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン」は「1個のメチルで置換されてもよい、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレンまたはシクロヘキシレン」である。

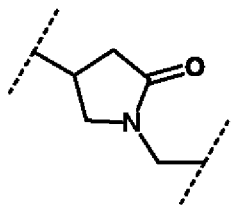
Y^{c1}における好ましい「架橋C_{5-8}シクロアルキレン」は「架橋C_5シクロアルキレン」であり、例えば以下の構造を有する。

[化27]



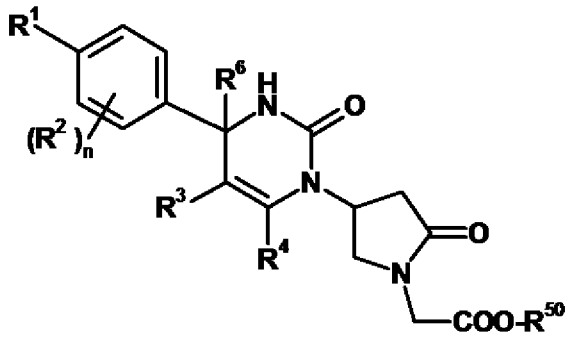
Y^{c1}が

[化28]

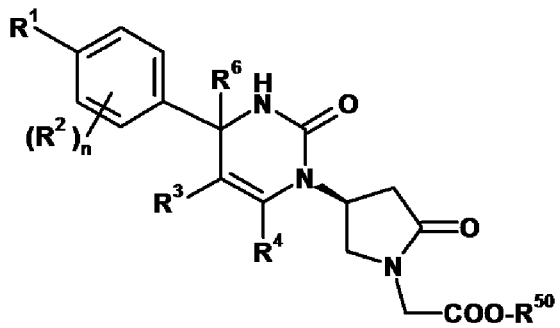


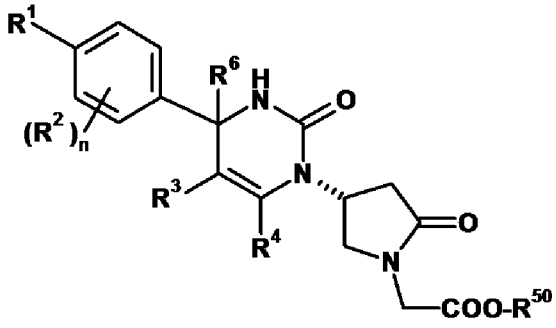
である場合、式[I]の一つの好ましい態様としては、mが0であり、かつ、wが0である場合に、以下の構造を有する態様が例示される。

[化29]



[化30]

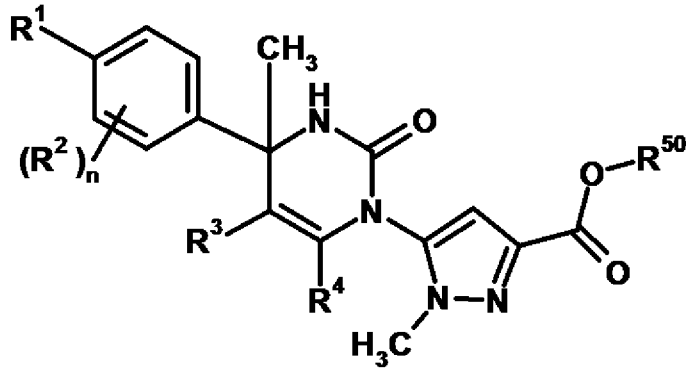




ここで、好ましいR^{50}は水素またはメチルである。

Y^{c1}が「1個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイル」である場合、式[I]の一つの好ましい態様としては、mが0であり、かつ、wが0である場合に、以下の構造を有する態様が例示される。

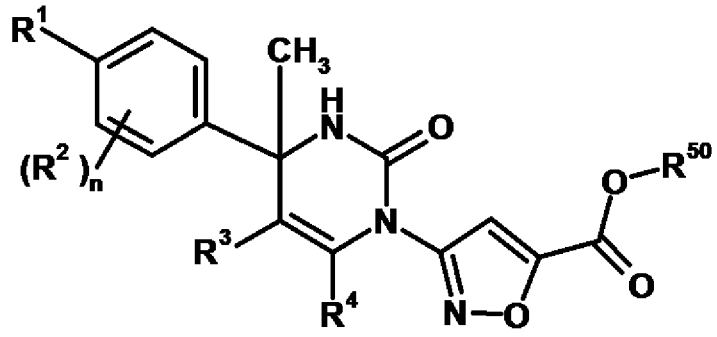
[化31]



ここで、好ましいR^{50}は水素またはメチルである。

Y^{c1}が「イソオキサゾールジイル」である場合、式[I]の一つの好ましい態様としては、mが0であり、かつ、wが0である場合に、以下の構造を有する態様が例示される。

[化32]



ここで、好ましいR^{50}は水素またはメチルである。

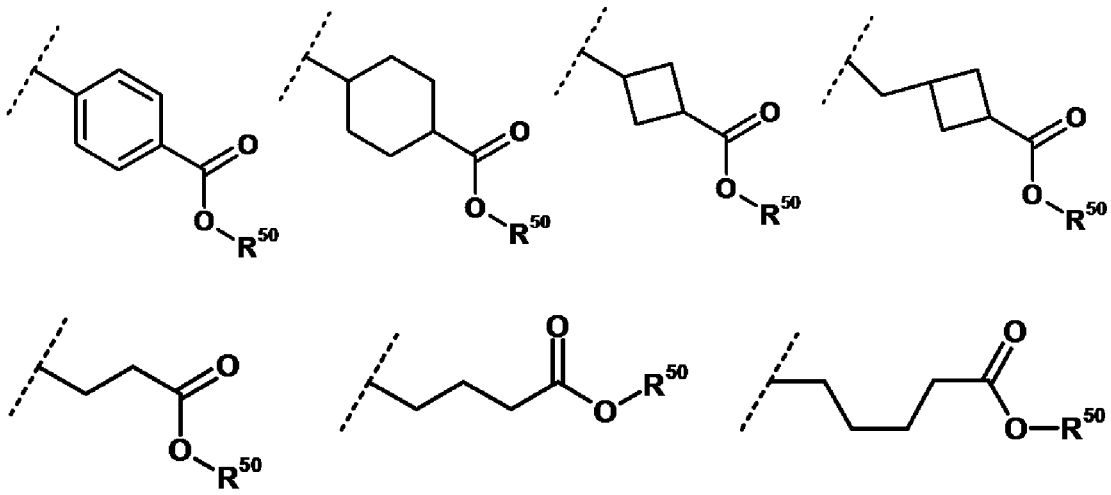
[0113] R^5における好ましい「1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル」は「1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-3}アルキル」であり、より好ましくは「1個のメトキシで置換されてもよい、エチルまたはイソプロピル」である。具体的にはメトキシエチルまたはイソプロピルである。

[0114] R^5における好ましい「1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル」は「1個のヒドロキシメチルで置換されてもよいシクロブチ

ル」である。具体的にはシクロブチルまたは3-ヒドロキシメチルシクロブチルである。

[0115] R^5の一つの好ましい態様は、$-Y^c-COO-R^{50}$であり、以下のいずれかの構造が例示される。

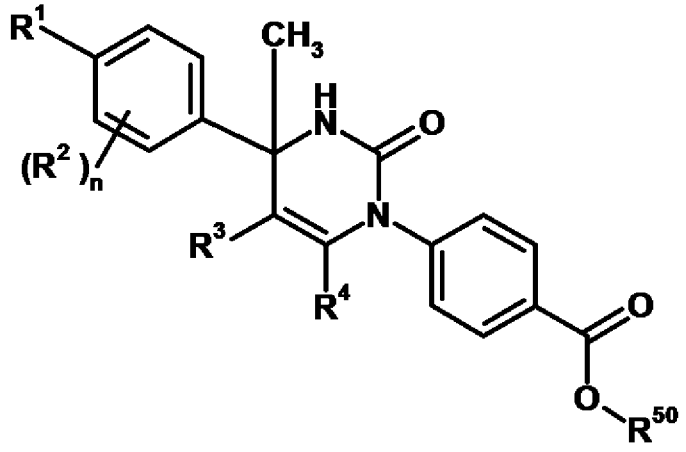
[化33]



[0116] 好ましいR^6はメチルである。

[0117] [０１]において「R^5が$-Y^c-COO-R^{50}$であり、Y^cが$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}がフェニレンである場合、R^6はメチル」であるとは、R^5部分がフェニレンを介してジヒドロピリミジン環に結合する場合、R^6はメチルである態様を意味する。具体例としては、以下の態様が例示される。

[化34]



[0118] [０１]において「R^3またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO

-」を有する」とは、以下の態様を含む。

すなわち、R^3が(1)-Y^b-COO-R^{30}である場合、R^5は、

(1)-Y^c-COO-R^{50}、

(2)水素、

(3)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、

または

(4)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルである態様；または

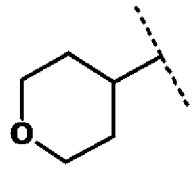
R^3が、

(1)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

(2)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(3)

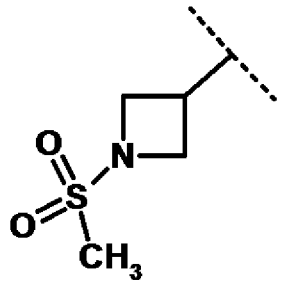
[化35]



、または

(4)

[化36]

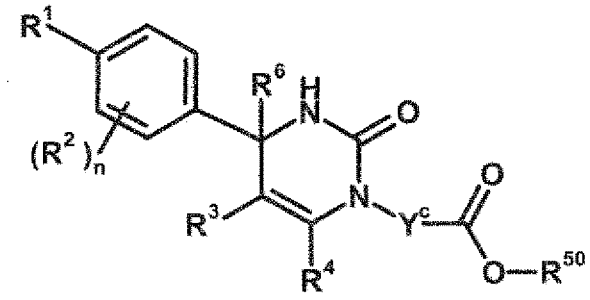


である場合、R^5は(1)-Y^c-COO-R^{50}である態様。

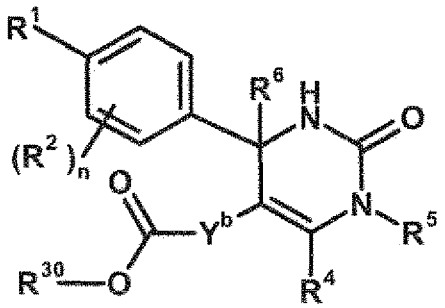
[0119] すなわち、式[I]の化合物は以下の式[II]、[III]または[VI]のいずれかで

表される化合物を含む。

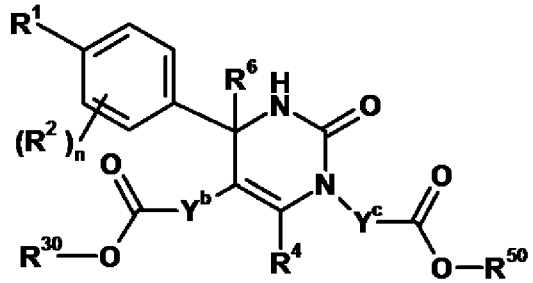
[化37]



[II]



[III]

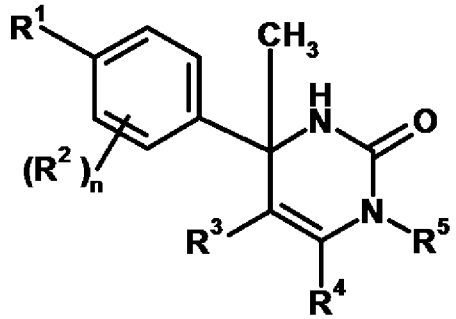


[VI]

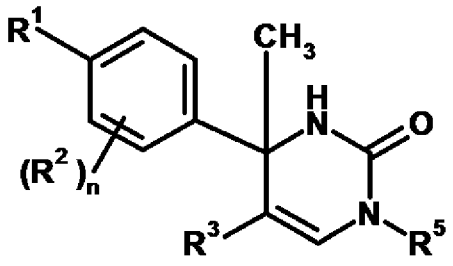
[0120] 式[I]の化合物の一つの好ましい態様としては、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

なお、下記各式中の各記号は、特に言及しない場合、上記[０１]における定義と同義である。

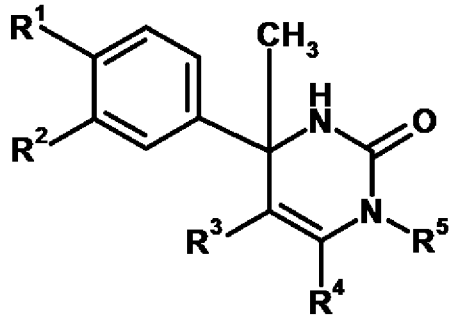
[化38]



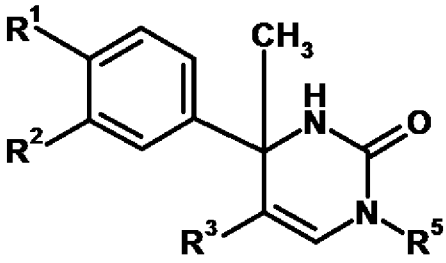
[I-A]



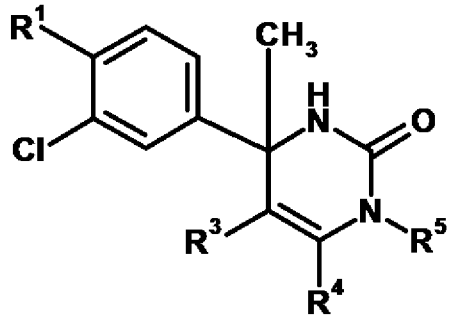
[I-B]



[I-C]



[I-D]



[I-Ca]

[0121] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、

R^1が、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)C_{4-6}アルケニル、

(3)C_{4-6}アルキニル、

(4)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-5}アルキル、

(5)グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル、

(6)C_{3-6}アルコキシ、

(7)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、

(8)グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ、

(9)C_{4-6}シクロアルキル、

(10)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(11)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル、

(12)スピロC_{6-8}シクロアルキル、または

(13)C_{1-3}アルコキシカルボニルであり；

グループX^{a1}は、

(a)同一または異なった1個から3個のC_{1-5}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、

(c)C_{2-4}アルコキシ、および

(d)トリメチルシリルであり；

グループX^{a2}は、

(a)C_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、および

(c)C_{1-4}アルコキシであり；

R^2が、

(1)ハロゲン、

(2)C_{1-6}アルキル、または

(3)フェニルで置換されてもよいC_{1-3}アルコキシであり；

nが、0、1または2の整数であり、nが2である場合、R^2は互いに異なってもよく；あるいは、

R^1とR^2が、それらが結合しているベンゼン環と一緒になって、インダニルを形成してもよく、該インダニルは、同一または異なった1個から2個のC_{1-6}アルキルで置換されてもよく；

R^3が、

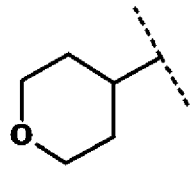
(1)$-Y^b-COO-R^{30}$、

(2)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

(3)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(4)

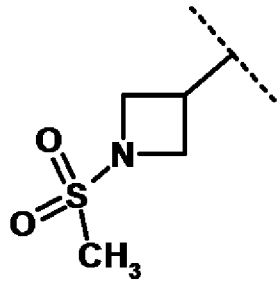
[化39]



、または

(5)

[化40]



であり；

Y^bは、

(a)C_{1-6}アルキレン、または(b)C_{4-6}シクロアルキレンであり；

R^{30}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

グループX^bは、

(a)ハロゲン、および

(b)C_{1-6}アルキルであり；

R^4が、

(1)水素、または(2)メチルであり；

R^5が、

(1)$-Y^c-COO-R^{50}$、

(2)水素、

(3)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、または

(4)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルであり

；

Y^cは、

(a)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、

(b)$CH_2-CH_2-O-CH_2$、または

(c)$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり；

mは、0、1または2の整数であり；

wは、0、1または2の整数であり；

Y^{c1}は、

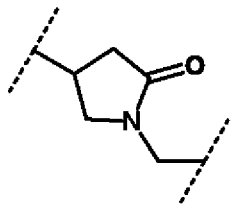
(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{4-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)架橋C_{5-6}シクロアルキレン、または

(d)

[化41]



であり；

R^{50}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

R^6が、

(1)水素、または(2)メチルである、式[I]で表される化合物であって、

ただし、

R^5が$-Y^c-COO-R^{50}$であり、Y^cが$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}がフェニレンである場合、R^6はメチルであり；

R^3またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する、

式[I]で表される化合物である。

[0122] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、

R^1が、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)C_{4-6}アルケニル、

(3)C_6アルキニル、

(4)トリフルオロメチル-C_{3-5}アルキル、

(5)グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-2}アルキル、

(6)C_{4-6}アルコキシ、

(7)トリフルオロメチル-C_2アルコキシ、

(8)グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-2}アルコキシ、

(9)C_{4-6}シクロアルキル、

(10)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(11)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル、

(12)スピロC_7シクロアルキル、または

(13)エトキシカルボニルであり；

グループX^{a1}は、

(a)1個から2個のメチルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、

(c)C_{3-4}アルコキシ、および

(d)トリメチルシリルであり；

グループX^{a2}は、

(a)シクロヘキシル、

(b)フェニル、および

(c)メトキシであり；

R^2が、

(1)フルオロもしくはクロロ、

(2)C_{1-6}アルキル、または

(3)フェニルで置換されてもよいメトキシであり；

nが、0、1または2の整数であり、nが2である場合、R^2は互いに異なってもよく

；あるいは、

R^1とR^2が、それらが結合しているベンゼン環と一緒になって、2個のメチルで置換されてもよいインダニルを形成してもよく；

R^3が、

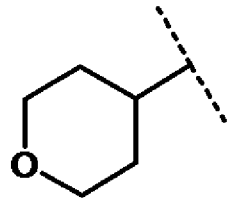
(1)$-Y^b-COO-R^{30}$、

(2)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

(3)グループX^bより選択される同一または異なった1個から2個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(4)

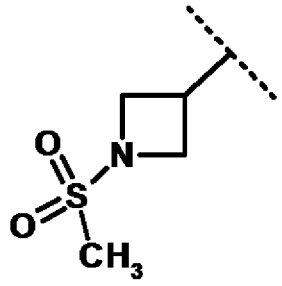
[化42]



、または

(5)

[化43]



であり；

Y^bは、

(a)C_{3-5}アルキレン、または(b)C_4シクロアルキレンであり；

R^{30}は、水素であり；

グループX^bは、

(a)フルオロ、および

(b)メチルであり；

R^4が、

(1)水素、または(2)メチルであり；

R^5が、

(1)$-Y^c-COO-R^{50}$、

(2)水素、

(3)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{2-3}アルキル、または

(4)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_4シクロアルキルであり；

Y^cは、

(a)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、

(b)$CH_2-CH_2-O-CH_2$、または

(c)$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり；

mは、0、1または2の整数であり；

wは、0または1の整数であり；

Y^{c1}は、

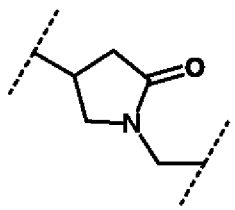
(a)1個のメチルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)架橋C_5シクロアルキレン、または

(d)

[化44]



であり；

R^{50}は、

(a)水素、または(b)メチルであり；

R^6が、

(1)水素、または(2)メチルである、式[I]で表される化合物であって、

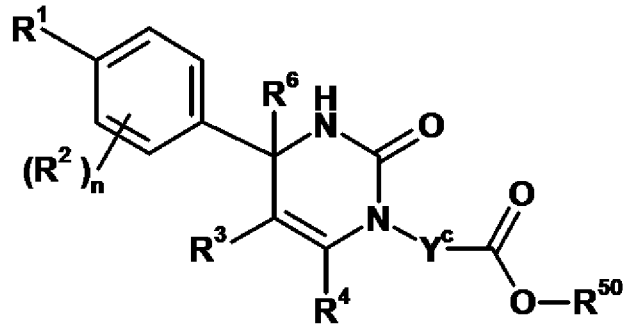
ただし、

R^5が$-Y^c-COO-R^{50}$であり、Y^cが(エチレン)$-Y^{c1}-$(メチレン)であり、かつ、Y^{c1}がフェニレンである場合、R^6はメチルであり；

R^3またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する、式[I]で表される化合物である。

[0123] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、以下の式[II]で表される化合物である：

[化45]



[II]

[式中、

R^1は、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)C_{3-6}アルコキシ、または

(3)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニルであり；

R^2は、フルオロまたはクロロであり；

nは、1であり；

R^3は、C_{1-6}アルキルであり；

R^4は、

(1)水素、または(2)メチルであり；

Y^cは、C_{1-6}アルキレンであり；

R^{50}は、

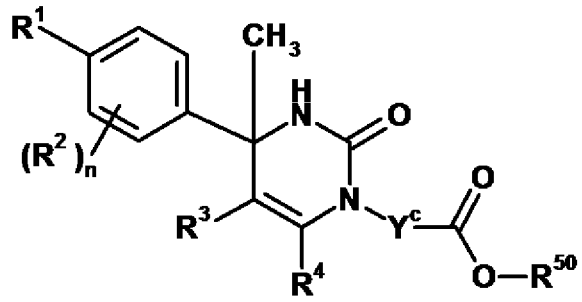
(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

R^6は、

(1)水素、または(2)メチルである]

[0124] 式[I]の化合物のより好ましい態様は、式[II]においてR^6がメチルである、式[II-A]で表される化合物である：

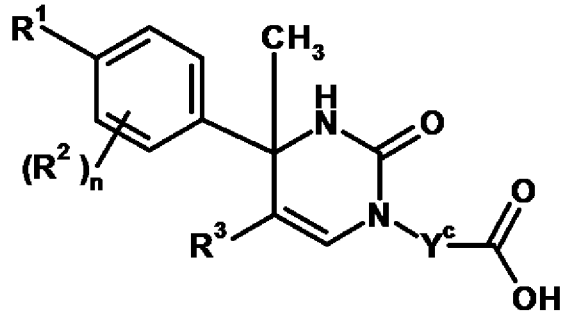
[化46]



[II-A]

[0125] 式[I]の化合物の別のより好ましい態様は、式[II]においてR^4が水素であり、R^6がメチルである、式[II-B]で表される化合物である：

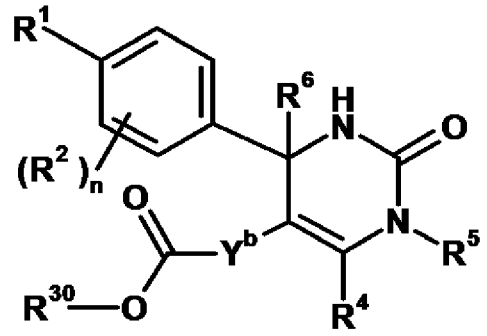
[化47]



[II-B]

[0126] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、以下の式[III]で表される化合物である：

[化48]



[III]

[式中、

R^1は、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)C_{3-6}アルコキシ、または

(3)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニルであり；

R^2は、フルオロまたはクロロであり；

nは、1であり；

Y^bは、C_{1-6}アルキレンであり；

R^{30}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

R^4は、

(1)水素、または(2)メチルであり；

R^5は、

(1)水素、

(2)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、または

(3)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルであり；

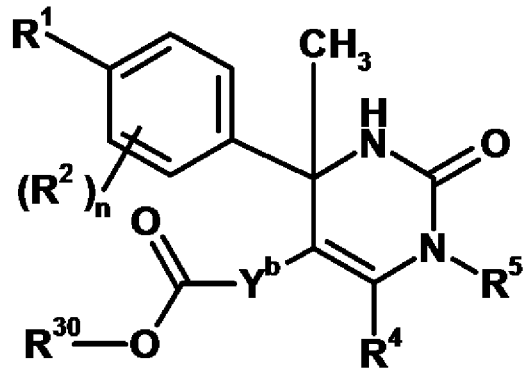
R^6は、

(1)水素、または(2)メチルである]

[0127] 式[I]の化合物のより好ましい態様は、式[III]においてR^6がメチルである、

式[III-A]で表される化合物である：

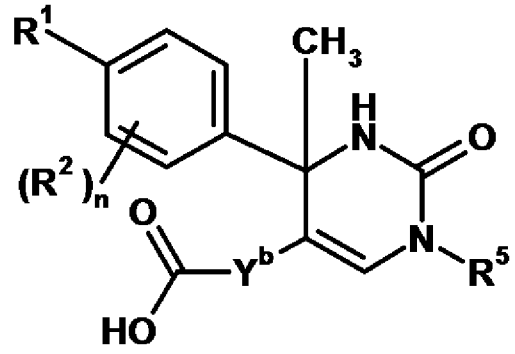
[化49]



[III-A]

[0128] 式[I]の化合物の別のより好ましい態様は、式[III]においてR^4が水素であり、R^6がメチルである、式[III-B]で表される化合物である：

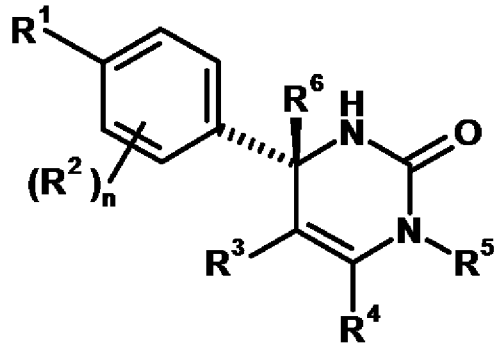
[化50]



[III-B]

[0129] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、以下の式[IV]で表される化合物である：

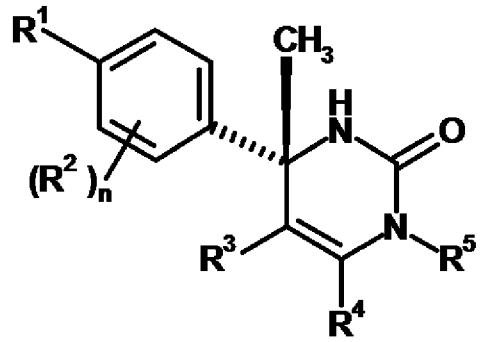
[化51]



[IV]

[0130] 式[I]の化合物のより好ましい態様は、式[IV]においてR6がメチルである、式[IV-A]で表される化合物である：

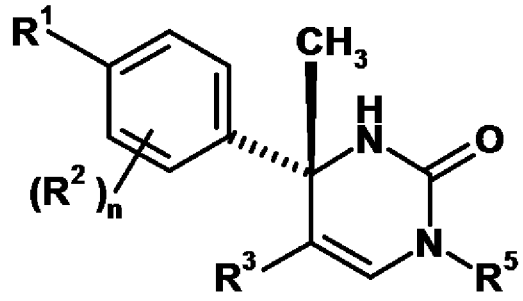
[化52]



[IV-A]

[0131] 式[I]の化合物の別のより好ましい態様は、式[IV]においてR4が水素であり、R6がメチルである、式[IV-B]で表される化合物である：

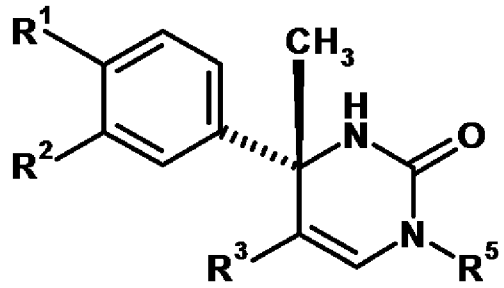
[化53]



[IV-B]

さらにより好ましい態様は、以下の式で表される化合物である：

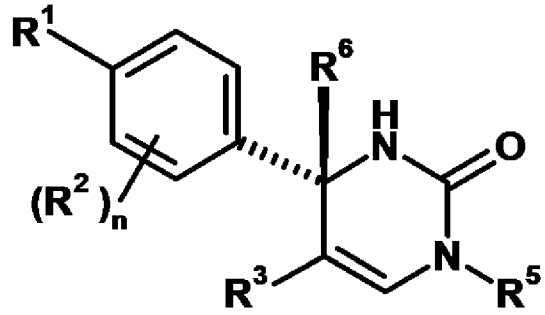
[化54]



[IV-C]

式[I]の化合物の別の好ましい態様は、式[IV]においてR^4が水素である、式[IV-D]で表される化合物である：

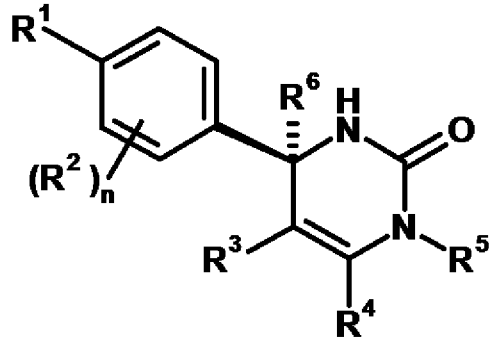
[化55]



[IV-D]

[0132] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、以下の式[E-IV]で表される化合物である：

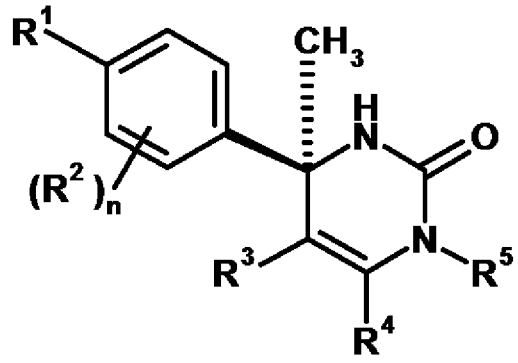
[化56]



[E-IV]

[0133] 式[I]の化合物のより好ましい態様は、式[E-IV]においてR^6がメチルである、式[E-IV-A]で表される化合物である：

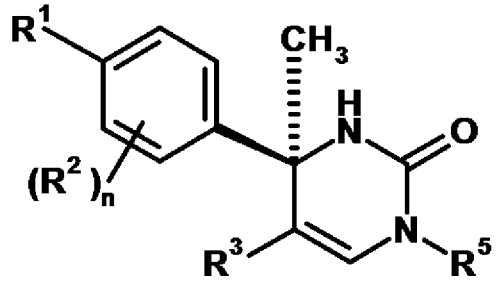
[化57]



[E-IV-A]

[0134] 式[I]の化合物の別のさらにより好ましい態様は、式[E-IV-A]においてR^4が水素である、式[E-IV-B]で表される化合物である：

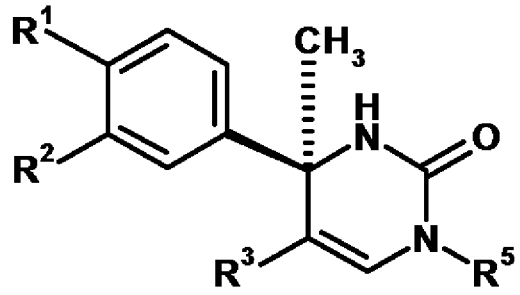
[化58]



[E-IV-B]

式[E-IV]の化合物の特に好ましい態様は、以下の式で表される化合物である：

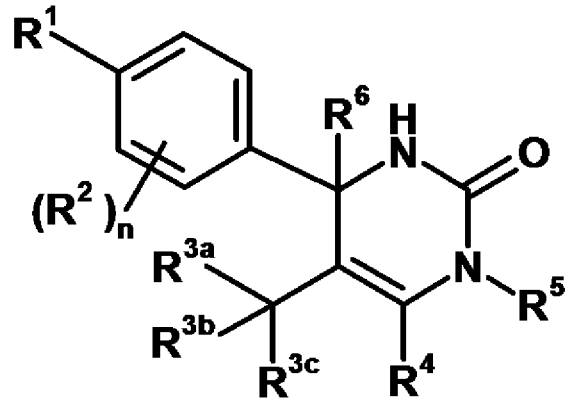
[化59]



[E-IV-C]

[0135] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、以下の式[V]で表される化合物である：

[化60]



[V]

[式中、

R^{3a}は、

(1)水素、または

(2)ヒドロキシ、ハロゲン、ヒドロキシカルボニル、およびC_{1-3}アルコキシカルボニルからなる群から選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{1-6}アルキルであり；

R^{3b}は、

(1)水素、または(2)C_{1-6}アルキルであり；

R^{3c}は、

(1)水素、または(2)C_{1-6}アルキルであり；

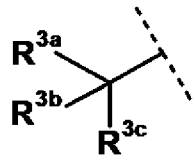
その他の記号の定義は[０１]と同義である。

ただし、

R^5が$-Y^c-COO-R^{50}$であり、Y^cが$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}がフェニレンである場合、R^6はメチルであり；

式：

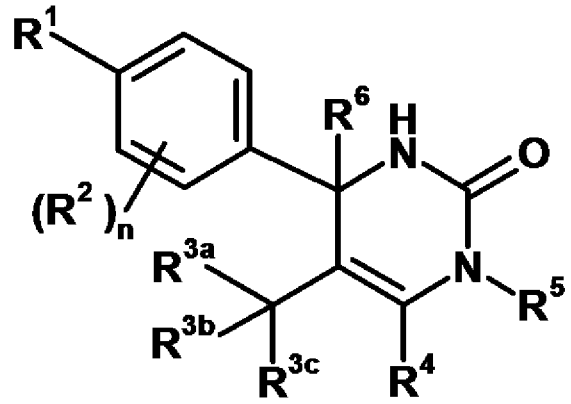
[化61]



の構造またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する。]

[0136] 式[V]の化合物の別の態様は、以下の化合物である：

[化62]



[Ｖ]

[式中、

R^{3a}とR^{3b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

(1)ヒドロキシ、ハロゲン、ヒドロキシカルボニルおよびC_{1-3}アルコキシカルボニルからなる群から選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルカン環、

(2)テトラヒドロピラン環、または

(3)1-メタンスルホニルアゼチジン環

を形成してもよく；

R^{3c}は、(1)水素、または(2)C_{1-6}アルキルであり；

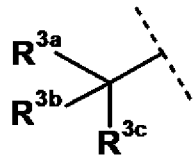
その他の記号の定義は[０１]と同義である。

ただし、

R^5が$-Y^c-COO-R^{50}$であり、Y^cが$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}がフェニレンである場合、R^6はメチルであり；

式：

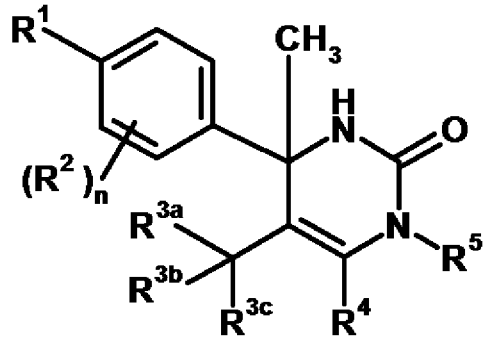
[化63]



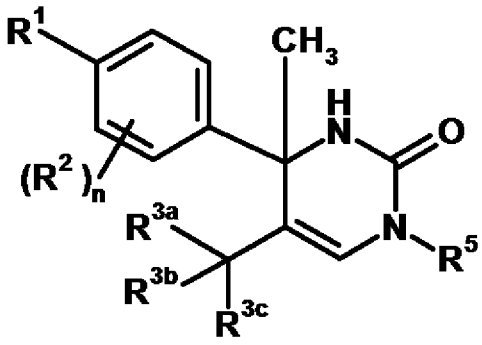
の構造またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する。]

[0137] 式[V]の化合物のより好ましい態様としては、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。

[化64]

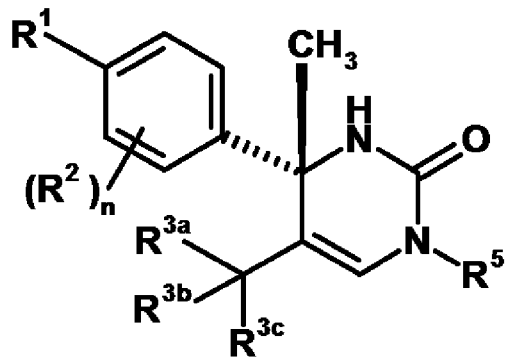


[V-A]

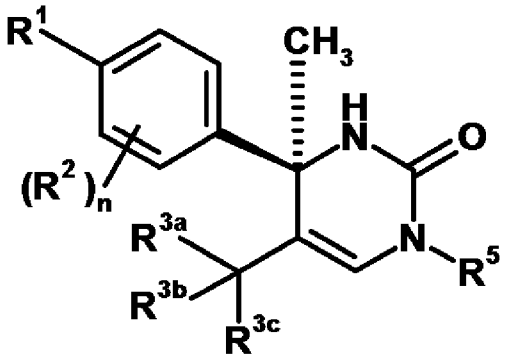


[V-B]

[化65]



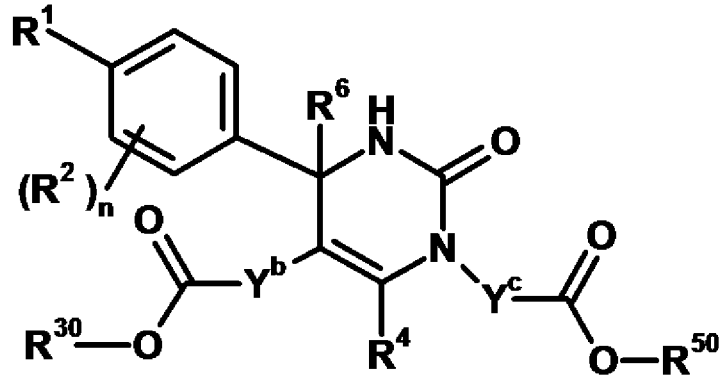
[V-C]



[E- V-C]

[0138] 式[I]の化合物の別の好ましい態様は、以下の式[VI]で表される化合物である：

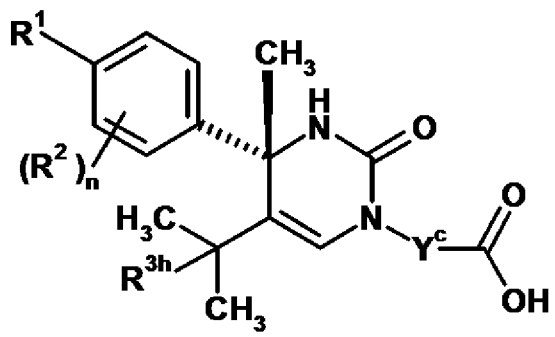
[化66]



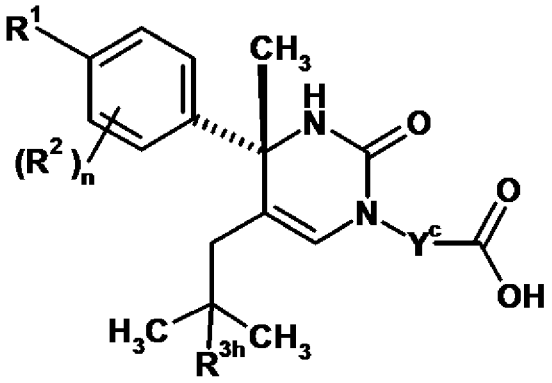
[VI]

[0139] 式[I]の化合物のより好ましい態様は、下記式で表されるいずれかの化合物である：

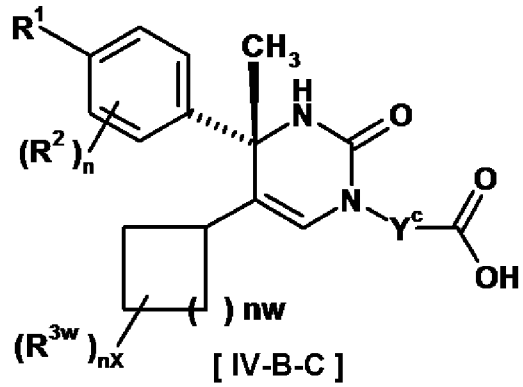
[化67]



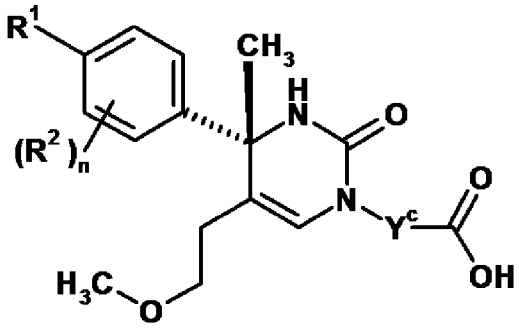
[IV-B-A]



[IV-B-B]



[IV-B-C]



[IV-B-D]

[式中、

R^{3h}は水素またはメチルであり；

R^{3w}はメチルまたはフルオロであり；

n^xは0または2の整数であり；

n^wは0、1、2または3の整数であり；

その他の記号の定義は[０１]と同義である。]

[0140] 上記式[IV-B-A]から[IV-B-D]において、より好ましくは、R^2がクロロまたはトリフルオロメチルである、いずれかの化合物である。

[0141] 上記式[IV-B-A]から[IV-B-D]において、さらにより好ましくは、

Y^cが、

(a)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、または

(b)$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mが、0、1または2の整数であり；

wが、0、1または2の整数であり；

Y^{c1}が、

(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、

(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、

(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、

(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレン、

(g)架橋C_{5-8}シクロアルキレン、

(h)ピロリジンジイル、

(i)1個のカルボキシで置換されたピロリジンジイル、

(j)1個のC_{1-3}アルキルカルボニルで置換されたピロリジンジイル、

(k)1個のC_{1-3}アルキルスルホニルで置換されたピロリジンジイル、または

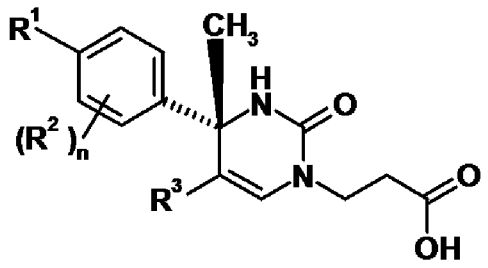
(l)ピリジンジイルである、いずれかの化合物である。

[0142] さらに好ましくは、

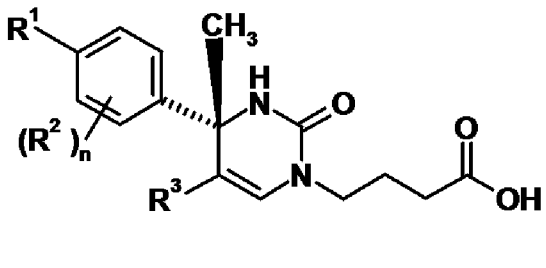
Y^{c}が、C_{1-6}アルキレン、フェニレン、架橋C_{5-8}シクロアルキレンまたはピリジンジイルである、式[IV-B-A]から[IV-B-D]のいずれかの化合物である。

[0143] 式[I]の化合物の別のより好ましい態様は、下記式で表されるいずれかの化合物である：

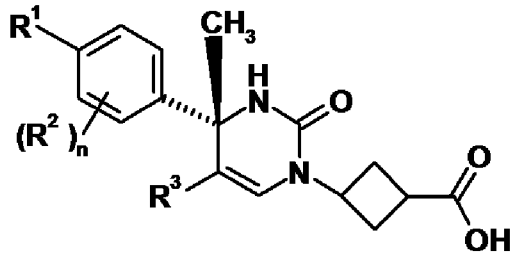
[化68]



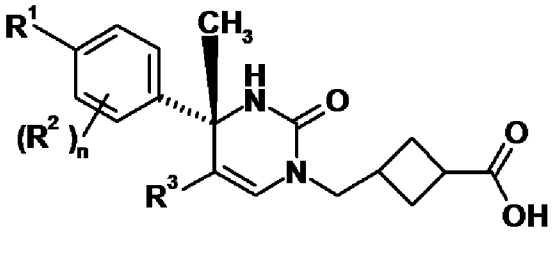
[IV-B-E]



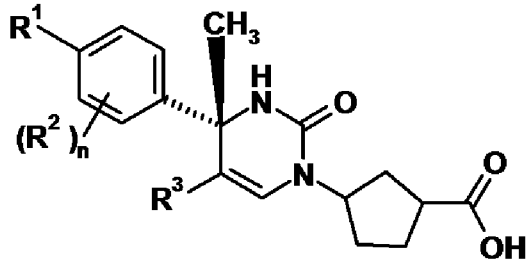
[IV-B-F]



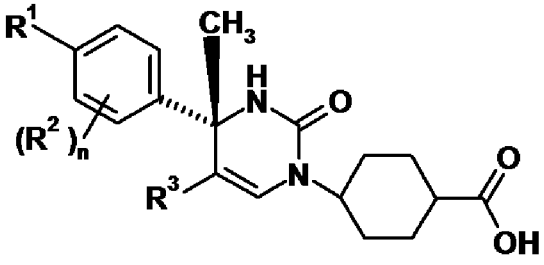
[IV-B-G]



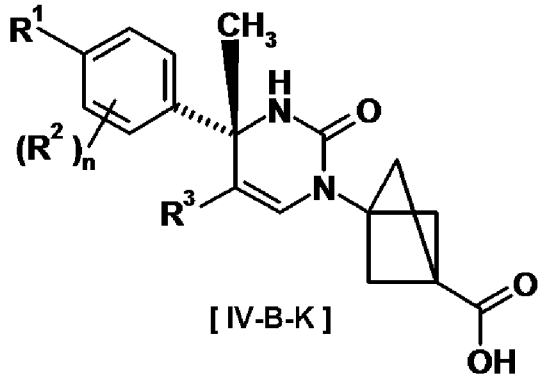
[IV-B-H]



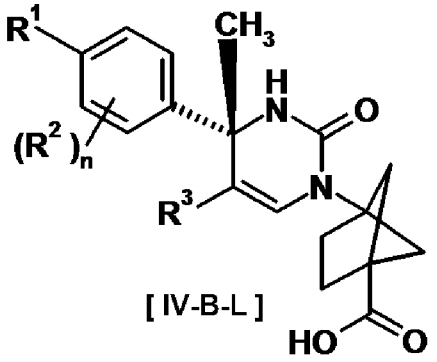
[IV-B-I]



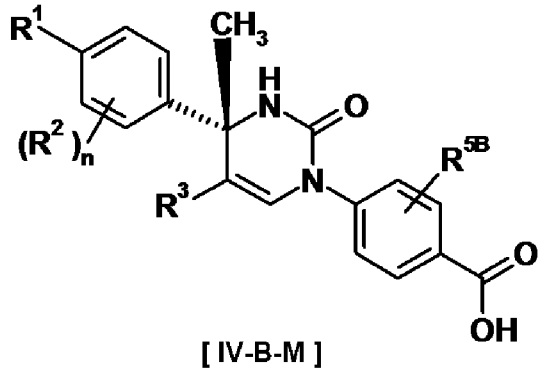
[IV-B-J]



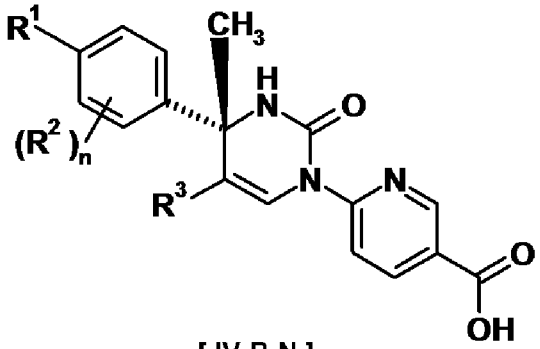
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]



[IV-B-N]

[式中、

R^3は1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、または

グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換され

てもよいC_{3-6}シクロアルキルであり；

R^{5B}は水素、ハロゲン、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、またはトリフルオロメチルであり；

その他の記号の定義は[０１]と同義である。]

[0144] 上記式[IV-B-A]から[IV-B-N]において、より好ましくは、

R^1が

C_{4-8}アルキル、

1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル、

グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-5}アルキル、

C_{3-6}アルコキシ、

1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、

グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ、

C_{4-6}シクロアルキル、

同一または異なった1個から2個のC_{1-5}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

同一または異なった1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル、

同一または異なった1個から2個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいシクロヘキシリデンメチル、

テトラヒドロピラン-4-イリデンメチル、

同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、または

同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC_{5-6}シクロアルケニルであり；

R^2がフルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである、いずれかの化合物である。

[0145] さらに、上記式[IV-B-A]から[IV-B-N]において、さらにより好ましくは、

R^1が

C_{4-8}アルキル、

1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル、

グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-5}アルキル、

C_{3-6}アルコキシ、

同一または異なった1個から2個のC_{1-5}アルキルで置換されたC_{4-6}シクロアルキル、

同一または異なった1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル、

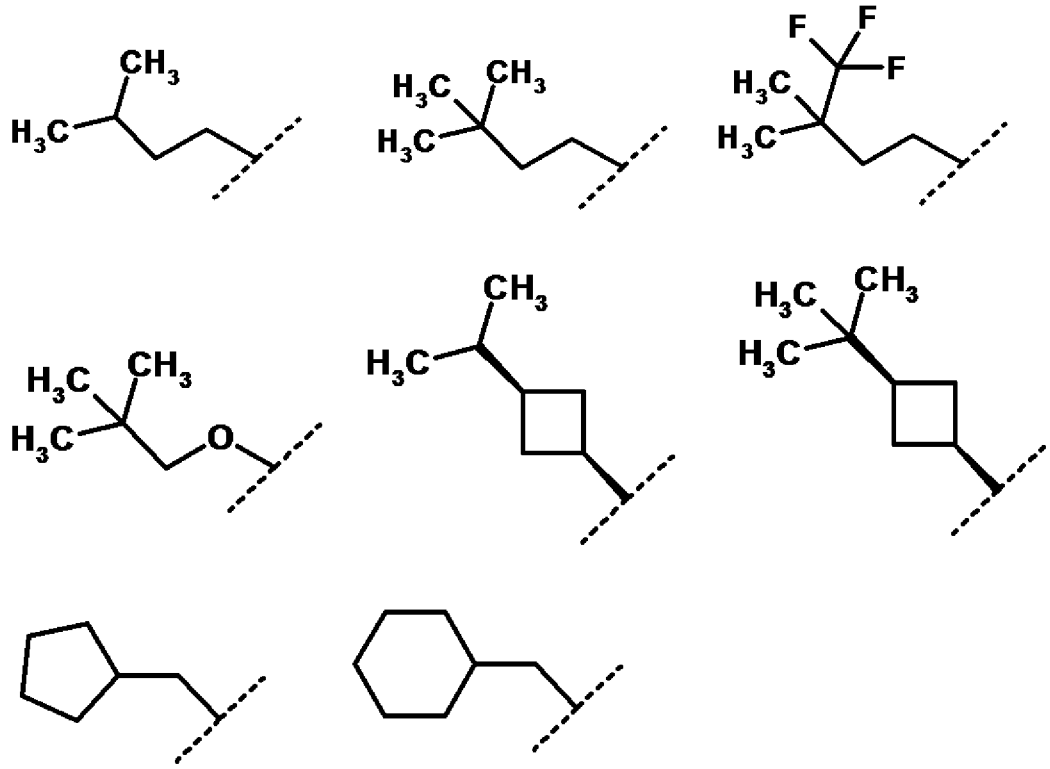
同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC_6シクロアルキル、または

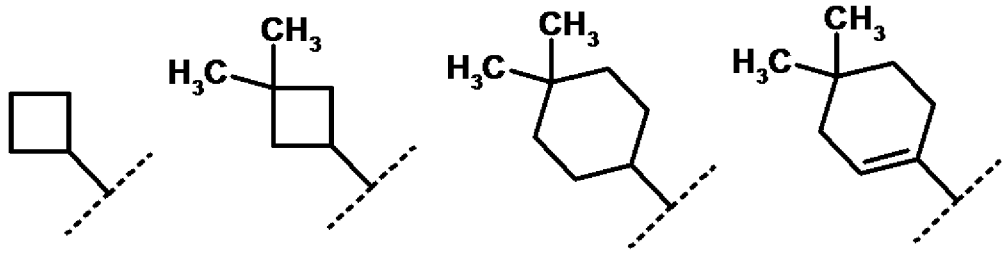
同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC_6シクロアルケニルであり；

R^2がクロロまたはトリフルオロメチルである、いずれかの化合物である。

[0146] さらに、上記式[IV-B-A]から[IV-B-N]のさらにより好ましい態様において、R^1は下記置換基のいずれかである。

[化69]

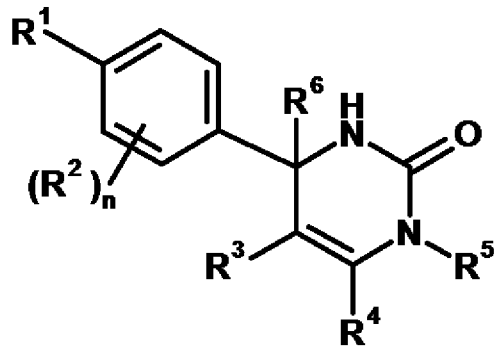




[0147] 本発明の別の態様としては、以下のものも挙げられる。

[０１a] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化70]



[I]

[式中、

R^1は、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)C_{4-8}アルケニル、

(3)C_{4-8}アルキニル、

(4)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル、

(5)グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル、

(6)C_{3-6}アルコキシ、

(7)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、

(8)グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ、

(9)C_{4-6}シクロアルキル、

(10)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(11)1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{5-6}シクロアルケニル、

(12)スピロC_{6-11}シクロアルキル、または

(13)C_{1-3}アルコキシカルボニルであり；

グループX^{a1}は、

(a)同一または異なった1個から3個のC_{1-5}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、

(c)C_{2-4}アルコキシ、および

(d)トリメチルシリルであり；

グループX^{a2}は、

(a)C_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、および

(c)C_{1-4}アルコキシであり；

R^2は、

(1)ハロゲン、

(2)C_{1-6}アルキル、または

(3)フェニルで置換されてもよいC_{1-3}アルコキシであり；

nは、0、1または2の整数であり、nが2である場合、R^2は互いに異なってもよく；あるいは、

R^1とR^2は、それらが結合しているベンゼン環と一緒になって、インダニルを形成してもよく、該インダニルは、同一または異なった1個から2個のC_{1-6}アルキルで置換されてもよく；

R^3は、

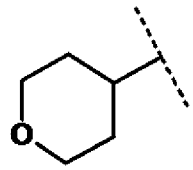
(1)$-Y^b-COO-R^{30}$、

(2)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

(3)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(4)

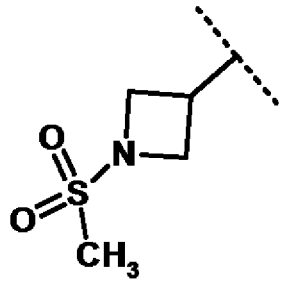
[化71]



、または

(5)

[化72]



であり；

Y^bは、

(a)C_{1-6}アルキレン、または(b)C_{3-6}シクロアルキレンであり；

R^{30}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

グループX^bは、

(a)ハロゲン、および

(b)C_{1-6}アルキルであり；

R^4は、

(1)水素、または(2)メチルであり；

R^5は、

(1)$-Y^c-COO-R^{50}$、

(2)水素、

(3)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、または

(4)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルであり

；

Y^cは、

(a)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、

(b)CH_2-CH_2-O-CH_2、または

(c)$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mは、0、1または2の整数であり；

wは、0、1または2の整数であり；

Y^{c1}は、

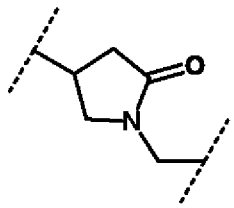
(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)架橋C_{5-8}シクロアルキレン、または

(d)

[化73]



であり；

R^{50}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

R^6は、

(1)水素、または(2)メチルである。

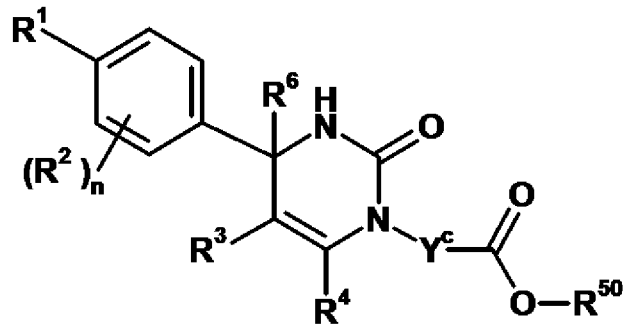
ただし、

R^5が-Y^c-COO-R^{50}であり、Y^cが$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}がフェニレンである場合、R^6はメチルであり；

R^3またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する。]

[0148] [０２a] 式[I]の化合物が式[II]で表される、[０１a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

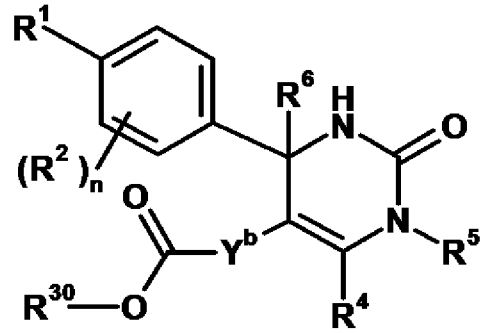
[化74]



[II]

[0149] [０３a] 式[I]の化合物が式[III]で表される、[０１a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

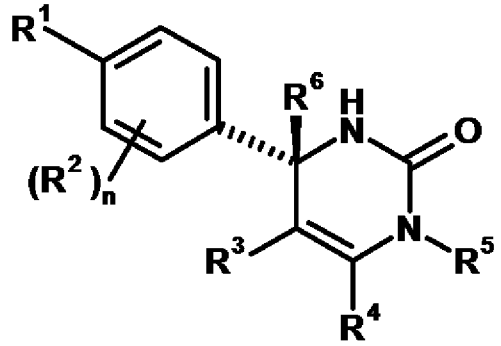
[化75]



[III]

[0150] [０４a] 式[I]の化合物が式[IV]で表される、[０１a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化76]



[IV]

[0151] [０５a] R^6がメチルである、[０１a]から[０４a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0152] [０６a] R^4が水素である、[０１a]から[０５a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0153] [０７a] nが1または2の整数である、[０１a]から[０６a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0154] [０８a] R^2がハロゲンである、[０１a]から[０７a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0155] [０９a] R^2がクロロまたはフルオロである、[０８a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0156] [１０a] R^{50}が水素である、[０２a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0157] [１１a] R^{30}が水素である、[０３]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0158] [１２a] [０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0159] [１３a] [０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、RORγアンタゴニスト。

[0160] [１４a] [０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[0161] [１５a] 疾患が自己免疫疾患である、[１４a]記載の治療剤または予防剤。

[0162] [１６a] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびI型糖尿病からなる群から選択される、[１５a]記載の治療剤または予防剤。

[0163] [１７a] 疾患が代謝性疾患である、[１４a]記載の治療剤または予防剤。

[0164] [１８a] 代謝性疾患が糖尿病である、[１７a]記載の治療剤または予防剤。

[0165] [１９a] 治療上有効量の[０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、RORγを阻害する方法。

[0166] [２０a] 有効量の[０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法。

[0167] [２１a] 疾患が自己免疫疾患である、[２０a]記載の方法。

[0168] [２２a] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびI型糖尿病からなる群から選択される、[２１a]記載の方法。

[0169] [２３a] 疾患が代謝性疾患である、[２０a]記載の方法。

[0170] [２４a] 代謝性疾患が糖尿病である、[２３a]記載の方法。

[0171] [２５a] RORγアンタゴニストを製造するための[０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0172] [２６a] 自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための[０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0173] [２７a] 疾患が自己免疫疾患である、[２６a]記載の使用。

[0174] [２８a] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびI型糖尿病からなる群から選択される、[２７a]記載の使用。

[0175] [２９a] 疾患が代謝性疾患である、[２６a]記載の使用。

[0176] [３０a] 代謝性疾患が糖尿病である、[２９a]記載の使用。

[0177] [３１a] RORγアンタゴニストとして使用するための[０１a]から[１１a]の

いずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0178] [３２a] 自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤として使用するための[０１a]から[１１a]のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0179] [３３a] 疾患が自己免疫疾患である、[３２a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0180] [３４a] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症およびI型糖尿病からなる群から選択される、[３３a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0181] [３５a] 疾患が代謝性疾患である、[３２a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0182] [３６a] 代謝性疾患が糖尿病である、[３５a]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0183] 「製薬上許容される塩」は、当技術分野で知られている過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。

具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩等が挙げられる。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている。

(a) Bergeら、J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977)、

(b) Stahlら、「Handbook of Pharmaceutical Salt： Properties, Selection, and Use」 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、

(c) Paulekuhnら、J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007)

[0184] 有機酸または無機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファ-10-スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタン

スルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルコヘプトン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシ-ナフトエ酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス(サリチル酸)、ガラクタル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、リン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクツロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸、またはグルタミン酸との塩が例示される。

好ましい有機酸との塩として、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸、オレイン酸、パモ酸との塩が例示される。または、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸との塩が例示される。

好ましい無機酸との塩としては、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、または臭化水素酸との塩が例示される。

[0185] 有機塩基との塩としては、アレコリン、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、アルギニン、またはリジンとの塩が例示される。

好ましい有機塩基との塩としては、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N-メチルグルカミン、またはリジンとの塩が例示される。

無機塩基との塩としては、アンモニウム、アルミニウム、バリウム、ビスマス、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、または亜鉛との塩が例示される。

好ましい無機塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、または亜鉛との塩が例示される。

[0186] 自体公知の方法に従って、式[I]の化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸または有機酸とを反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。

式[I]の化合物の好ましい塩としては、ナトリウム、カリウム、またはカルシウムとの塩である。

式[I]の化合物の別の好ましい塩としては、ナトリウム、カリウム、Ｌ－リジン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、またはジシクロヘキシルアミンとの塩である。

[0187] 式[I]の化合物又はその製薬上許容される塩は溶媒和物として存在する場合がある。

「溶媒和物」とは、式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。

溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。

具体的には、式[I]の化合物の半水和物、1水和物、2水和物又は1エタノール和物、或いは式[I]の化合物のナトリウム塩の1水和物又は2塩酸塩の1/2エタノール和物等が挙げられる。

公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

[0188] 式[I]の化合物は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、式[I]の化合物は、個々の互変異性体または互変異性体の混合物として存在し得る。

式[I]の化合物は、炭素二重結合を有する場合がある。その場合、式[I]の化合物は、E体、Z体、またはE体とZ体の混合物として存在し得る。

式[I]の化合物は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体として存在する場合がある。その場合、式[I]の化合物は、シス体、トランス体、

またはシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

式[I]の化合物は、1又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、式[I]の化合物は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

式[I]の化合物は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、式[I]の化合物は、個々のアトロプ異性体またはアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

式[I]の化合物は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、式[I]の化合物は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

[0189] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、または立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることもできる。

[0190] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。

例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤（chiral auxiliary）として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。

また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィ

一法によって、エナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。

あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、または、プロキラル（prochiral）な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成（不斉誘導）を行うことによって得ることもできる。

[0191] 絶対立体配置は結晶性の生成物または中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物または中間体を用いてもよい。

式[I]の化合物は、同位体元素（^{2}H、^{3}H、^{14}C、^{35}S等）で標識されていてもよい。

[0192] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩は、実質的に精製された、式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、80％以上の純度に精製された、式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩である。

[0193] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野における公知の方法に従って、式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造してもよい。該医薬組成物中の式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.1から100重量％である。

[0194] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0195] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等、及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、

安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。

更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。

[0196] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

[0197] 「溶剤」としては、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロー

ス、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D-マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0198] 「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸およびそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン等）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール200から600等）、およびそれらの2種以上の組合せが挙げられる。

「保存剤」としては、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色2号または3号、食用黄色4号または5号等）、β-カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0199] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等

）およびヒトに対して、経口的または非経口的（局所、直腸、静脈投与、筋肉内、皮下等）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である式[I]の化合物として、1日あたり、通常約0.01 mgから約1 gの範囲である。これらの量を1回乃至数回に分けて投与することができる。

[0200] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩は、レチノイド関連オーファン受容体γ（RORγ）阻害作用を有することから、RORγ阻害活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態、例えば自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎など）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus： SLE）、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病など）、アレルギー性疾患（喘息など）、ドライアイ、線維症（肺線維症、原発性胆汁性肝硬変など）および代謝性疾患（糖尿病など）の治療または予防に有用である。

[0201] 「RORγアンタゴニスト」とは、レチノイド関連オーファン受容体γ（RORγ）の機能を阻害してその活性を消失または減弱する作用を有する化合物を意味する。

[0202] 「RORγを阻害する」とは、RORγの機能を阻害して、その活性を消失または減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、RORγの機能を阻害することを意味する。「RORγを阻害する」とは、好ましくは「ヒトRORγを阻害する」である。機能の阻害ないし活性の消失または減弱は、好ましくはヒトの臨床的適応で行われる。

「RORγ阻害剤」とは、RORγを阻害する任意の物質であり、低分子化合物、核酸、ポリペプチド、タンパク質、抗体、ワクチン等であってもよい。「RORγ阻害剤」は、好ましくは「ヒトRORγ阻害剤」である。

[0203] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

[0204] 「自己免疫疾患」とは、免疫系が自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまうことで症状を来す疾患の総称であり、具体的には、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（例えばクローン病および潰瘍性大腸炎）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、サルコイドーシス、原田病、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病などが挙げられる。

[0205] 「アレルギー性疾患」とは、免疫反応が、特定の抗原に対して過剰に起こることに由来する疾患であり、具体的には、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎（花粉症）、アレルギー性結膜炎、アレルギー性胃腸炎、気管支喘息、小児喘息、食物アレルギー、薬物アレルギー、蕁麻疹等が挙げられる。

[0206] 「線維症」とは、線維性結合組織の増加した状態であり、具体的には、肺線維症、原発性胆汁性肝硬変等が挙げられる。

[0207] 「代謝性疾患」とは、代謝回転の異常により引き起こされる疾患または病因を構成する要素として代謝の異常を含む疾患であり、例えば糖尿病（I型糖尿病またはII型糖尿病等）が挙げられる。

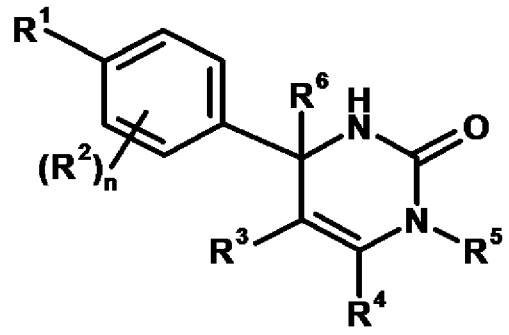
[0208] 本明細書において、本発明の化合物、方法、使用および組成物の異なる特徴に関する好ましい態様および選択肢の提示は、これらが組合せ可能であって矛盾のない限り、当該異なる特徴についての好ましい態様および選択肢の組合せの提示も含む。

[0209] 式[I]の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法を以下に説明する。しかしながら、式[I]の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。

各ステップで得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離・精製することができるが、場合によっては、単離・精製せず次のステップに進むことができる。

[0210] 具体的には、式[I]の化合物：

[化77]



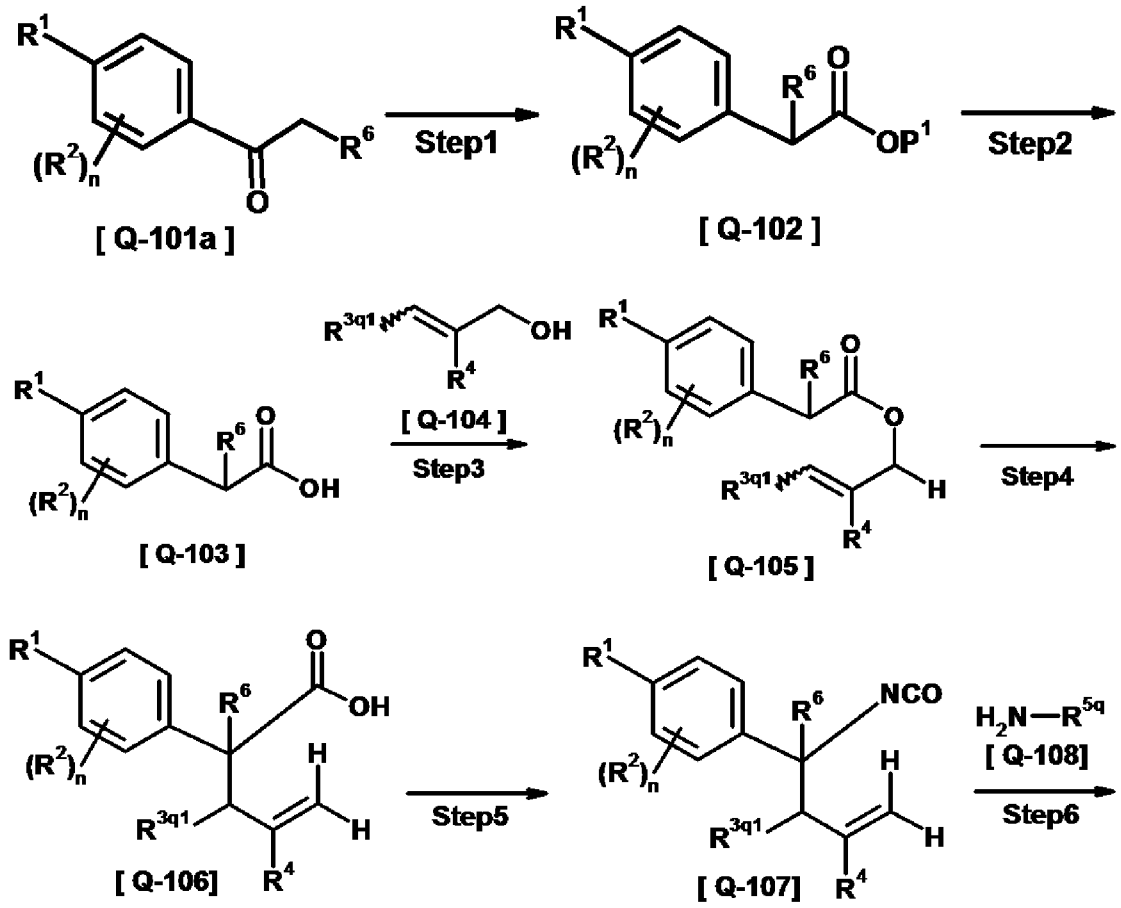
[I]

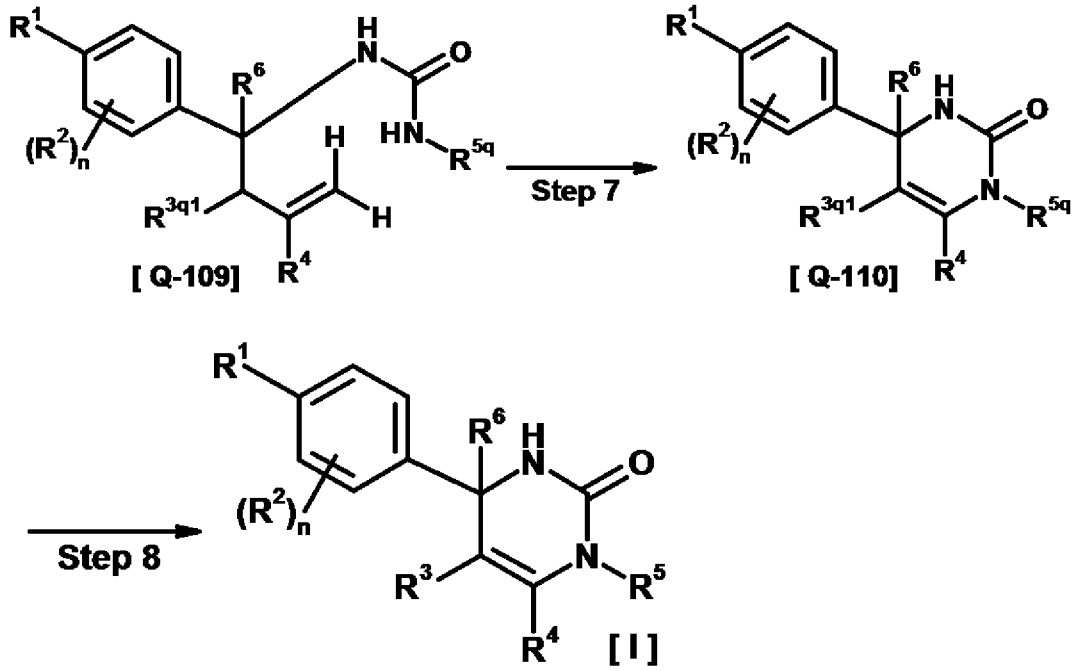
は、例えば以下の製造方法1から5により製造することができる。各製造方法におけるスキーム中の置換基の定義は例示であって、これらに限定されるものではない。

[0211] 製造方法１

クライゼン（Claisen）反応を用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法（その1）

[化78]





[式中、

P^1は例えばC_{1-4}アルキルであり；

R^{3q1}は、例えば-Y^b-CH_2OP^2（ここで、P^2は、トリメチルシリル（TMS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）等の保護基である。）、1個のP^2により保護されたヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、4-テトラヒドロピラニル、または1-メタンスルホニル-3-アゼチジニルであり；

Y^bは、例えばC_{1-6}アルキレン、またはC_{3-6}シクロアルキレンであり；

グループX^bは、例えばハロゲン、またはC_{1-6}アルキルであり；

R^{5q}は、例えば-Y^c-COO-R^{q50}（ここで、R^{q50}は、C_{1-4}アルキルである。）、水素、1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、または1個のP^2により保護されたヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルであり；

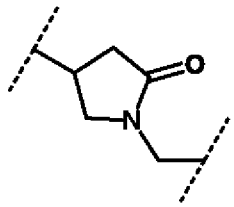
Y^cは、1個のP^2により保護されたヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、CH_2-CH_2-O-CH_2、または$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mは、0、1または2の整数であり；

wは、0、1または2の整数であり；

Y^{c1}は、例えば1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、フェニレン、架橋C_{5-8}シクロアルキレン、または

[化79]



であり；

その他の記号の定義は[０１]と同義である。]

[0212] ステップ１

式[Q-102]の化合物は、式[Q-101a]の化合物からジアセトキシヨードベンゼンによる転位反応（例えば、Chem.Pharm.Bull., 1985, 33, 1097-1103記載の方法）により製造することができる。

式[Q-101a]の化合物は、後述する製造方法６の方法により製造することができる。

[0213] ステップ２

式[Q-103]の化合物は、式[Q-102]の化合物から塩基による加水分解により製造することができる。

塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が例示される。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。

溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、水等が例示され、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、エタノールと水の混合溶媒である。

反応温度は、室温から100℃が例示される。好ましい反応温度は、室温である。

[0214] ステップ３

式[Q-105]の化合物は、式[Q-103]の化合物と式[Q-104]の化合物との縮合反

応により製造することができる。

縮合剤は、水溶性カルボジイミド(WSC・HCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等が例示される。必要に応じて、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物(HOBt・H_2O)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等を加えても良い。好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド(WSC・HCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の混合物である。

溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は、0℃から100℃が例示される。好ましい反応温度は、室温である。

式[Q-104]の化合物は、後述する製造方法７-１の方法により製造することができる。

[0215] ステップ４

式[Q-106]の化合物は、式[Q-105]の化合物から塩基およびクロロシラン化合物の存在下、Ireland Claisen転位反応（例えば、Org. Lett., 2007, 9, 4431-4434記載の方法）により製造することができる。

塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド（LiTMP）等が例示される。好ましい塩基は、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)である。

クロロシラン化合物としては、トリメチルシリルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリド等が例示される。好ましいクロロシラン化合物は、トリメチルシリルクロリドである。

添加剤として、ヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）、N,N'-ジメチルプロピレン尿素（DMPU）等を加えてもよい。

溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が例示される。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、-78℃から80℃が例示される。好ましい反応温度は、-78℃から室温である。

[0216] ステップ５

式[Q-107]の化合物は、式[Q-106]の化合物から、塩基の存在下、アジド化反応に次いでCurtius転位反応により製造することができる。

アジド化剤は、DPPA等が例示される。

塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が例示される。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン等が例示される。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、0℃から140℃が例示される。好ましい反応温度は110℃である。

[0217] ステップ６

式[Q-109]の化合物は、式[Q-107]の化合物と式[Q-108]の化合物から製造することができる。式[Q-108]の化合物が塩酸塩である場合は、1当量以上のトリエチルアミン等の塩基を適宜加えてもよい。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、0℃から80℃が例示される。好ましい反応温度は、0℃から室温である。

式[Q-108]の化合物は、後述する製造方法８-２の方法により製造することができる。

[0218] ステップ７

式[Q-110]の化合物は、式[Q-109]の化合物のエキソオレフィンの酸化的開裂反応に続く酸による環化反応により製造することができる。

酸化的開裂反応としては、還元的処理法によるオゾン酸化等が例示される。酸化的開裂反応に用いる還元剤は、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィン等が例示される。好ましい還元剤は、ジメチルスルフィドである。

環化反応に用いる酸は、塩酸、酢酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が例示される。好ましい酸は、塩酸である。環化反応に用いる酸は、初めから反応物と混合しておいてもよいし、酸化的開裂反応終了後に反応系に加えてもよい。

溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム等が例示され、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、メタノール、又はメタノールとジクロロメタンの混合溶媒である。

反応温度は、-100℃から80℃が例示される。好ましい反応温度は、-78℃から室温である。

[0219] ステップ８

式[I]の化合物は、式[Q-110]の化合物から以下の方法により製造することができる。たとえば、式[I]の化合物において、R^3またはR^5に水酸基を置換基としてもつ化合物は、水酸基がP^2で保護されている場合、P^2の脱保護反応により製造することができる。脱保護反応は、上記環化反応によって得られた化合物から文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 165-215記載の方法）により行うことができる。あるいは、酸性条件下、上記環化反応と同時に行ってもよい。

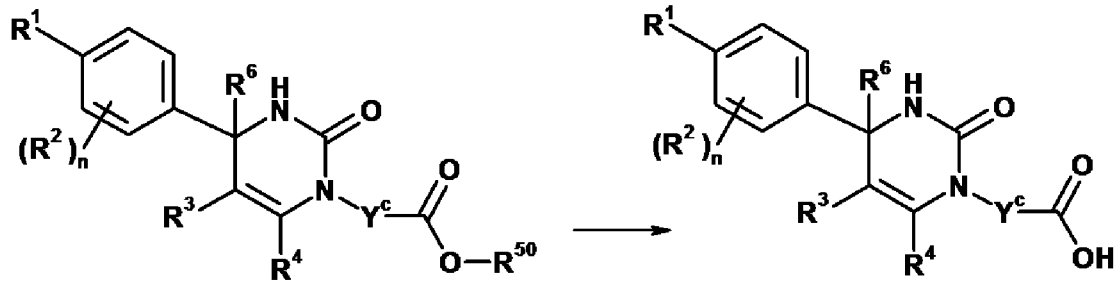
[0220] 式[I]の化合物において、R^3にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物は

、R^{3q1}に1級の水酸基を置換基としてもつ化合物をデス-マーチン試薬によりアルデヒドに酸化し（例えば、J.Org.Chem., 2000, 65, 5498-5505記載の方法）、次いで、該アルデヒドの2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（TEMPO）および亜塩素酸による酸化反応（例えば、J.Org.Chem., 1999, 64, 2564-2566記載の方法）により製造することができる。あるいは、R^3にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物は、R^{3q1}にエステルを置換基としてもつ化合物から加水分解反応により製造することができる。加水分解反応は、上記ステップ２の方法、またはトリフルオロ酢酸等の酸による加水分解反応により行うことができる。

式[I]の化合物において、R^5にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物は、R^3にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物の製造方法に準じて、水酸基の酸化反応、あるいは、エステルの加水分解反応により製造することができる。

[0221] 例えばR^5が「$-Y^c-COO-R^{50}$」の場合、以下の加水分解反応により製造することができる。

[化80]

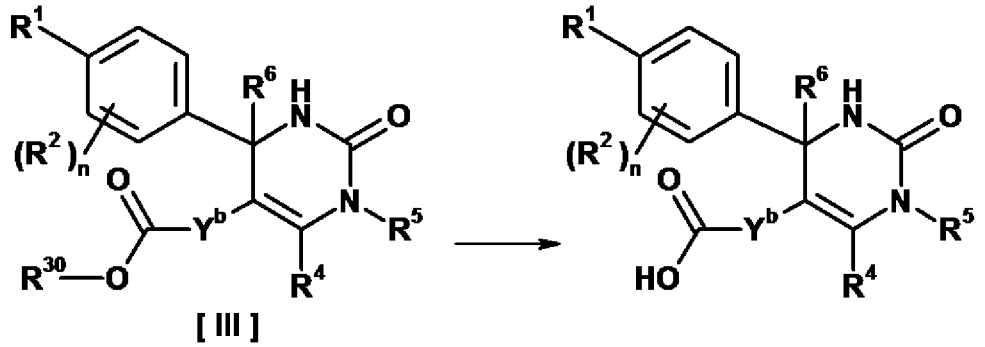


[II]

[式中、R^{50}は例えばC_{1-4}アルキルであり、その他の記号は前記記載の通りである]

例えばR^3が「$-Y^b-COO-R^{30}$」の場合、以下の加水分解反応により製造することができる。

[化81]

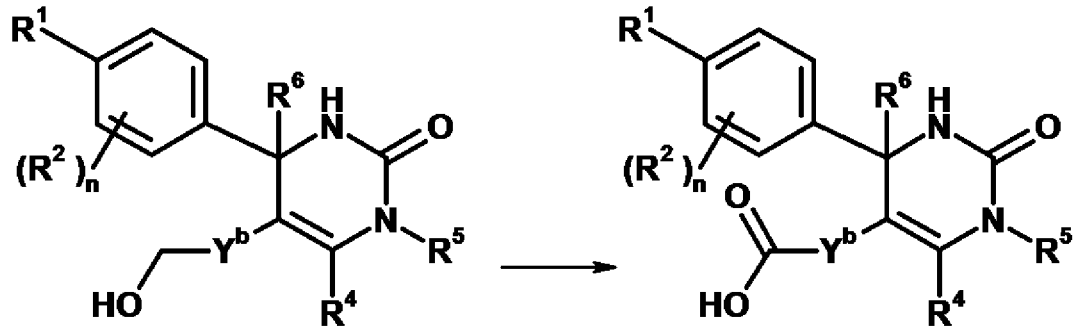


[III]

[式中、R^{30}は例えばC_{1-4}アルキルであり、その他の記号は前記記載の通りである]

また、例えばR^3が「$-Y^b-COO-R^{30}$」（ここに、R^{30}は水素である）の場合、以下の酸化反応により製造することができる。

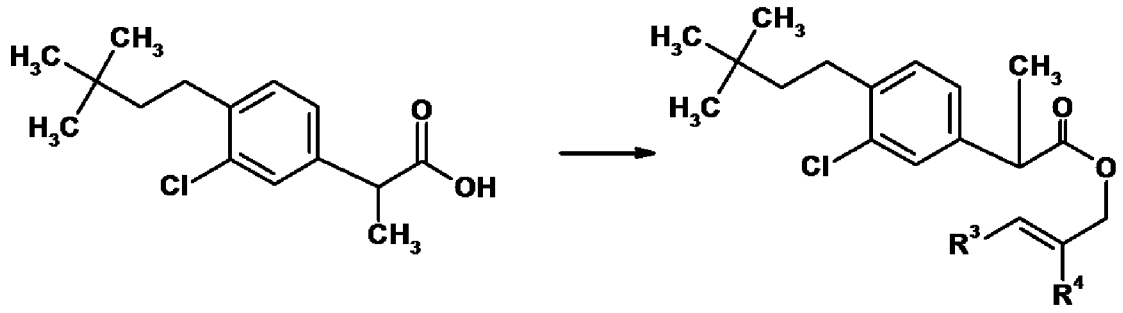
[化82]

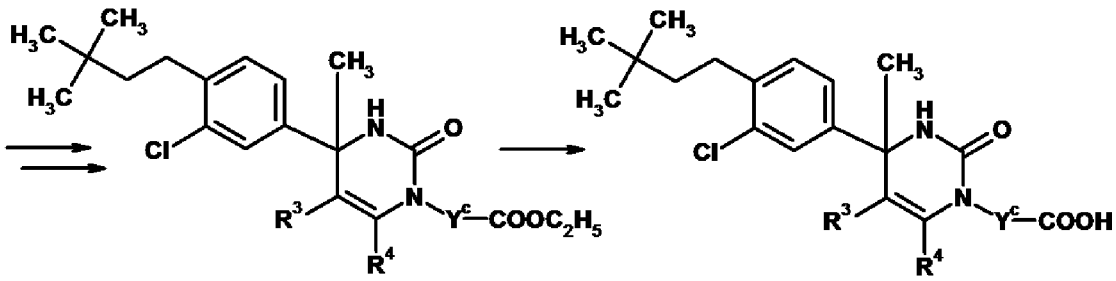


[式中、各記号は前記記載の通りである]

[0222] 製造方法1の例は以下の通りである。

[化83]



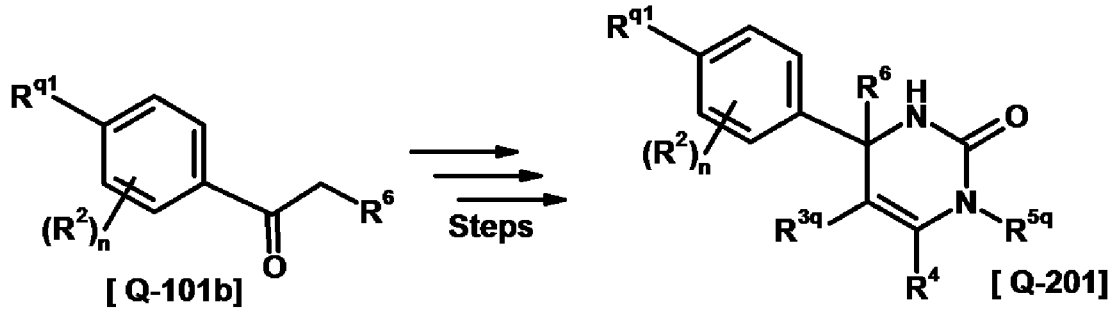


[0223] 製造方法2

クライゼン反応を用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法（その2）

式[I]の化合物はまた、式[Q-101b]の化合物から製造方法1に準じて製造した式[Q-201]の化合物からも製造することができる。

[化84]

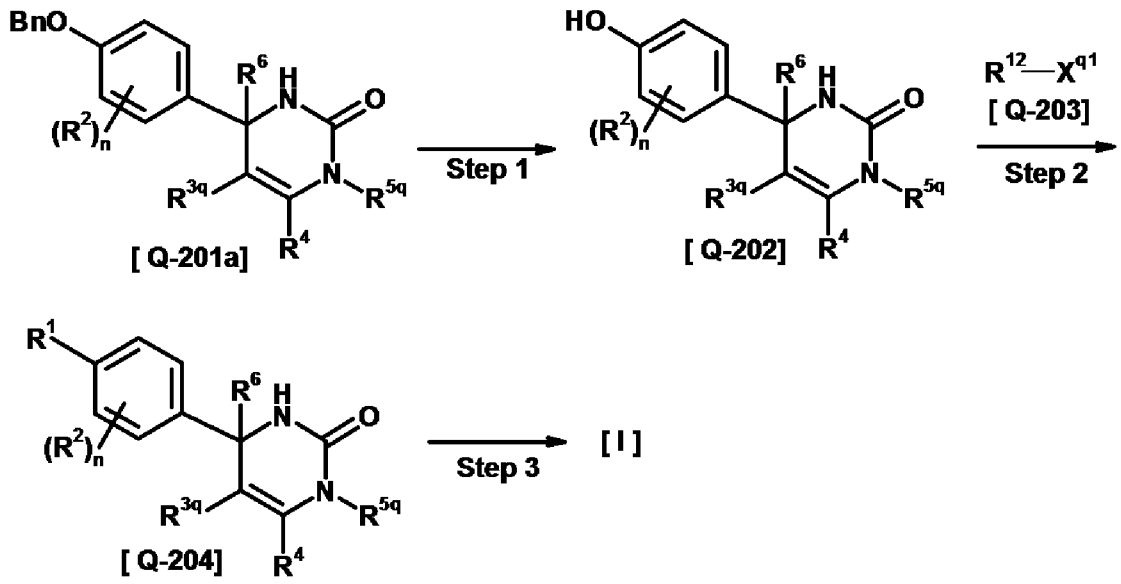


[式中、R^{q1}は、例えばブロモ、ヨード又はベンジルオキシであり、R^{3q}は、例えば-Y^b-COO-R^{q30}（ここで、R^{q30}は、C_{1-4}アルキルである。）、1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、または1個のP^2により保護されたヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルであり、その他の記号は前記記載の通りである。]

[0224] 製造方法2-1

式[I]において、R^1が、C_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシである化合物は、以下の方法により製造することができる。

[化85]



[式中、Bnはベンジルであり、X^{q1}はハロゲン等の脱離基または水酸基であり、R^{12}はベンゼン環上の酸素原子と一緒になって、C_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシを形成する置換基（例えば、C_{3-6}アルキル）である。

R^1は例えばC_{3-6}アルコキシ、または1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシである。その他の記号は前記記載の通りである。]

[0225] ステップ1

式[Q-202]の化合物は、式[Q-201a]の化合物のベンジル基を文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts (2007) Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, p102-120記載の方法）に準じて脱保護することにより製造することができる。例えば、該ステップにおいて、ルイス酸の存在下で反応させることにより、ベンジル基を除去することができる。

ルイス酸としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、ヨードトリメチルシラン等が例示される。好ましいルイス酸は三臭化ホウ素である。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等が例示さ

れる。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は、-78℃から80℃が例示される。好ましい反応温度は、-78℃である。

[0226] ステップ２

式[Q-204]の化合物は、式[Q-202]の化合物と式[Q-203]の化合物から製造することができる。

X^{q1}がハロゲン等の脱離基である場合（アルキル化反応）：

式[Q-202]の化合物を溶媒中、塩基存在下で、式[Q-203]の化合物と結合させることにより、式[Q-204]の化合物を得ることができる。

塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等が例示される。好ましい塩基は、炭酸セシウムである。

溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が例示される。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、室温から120℃が例示される。好ましい反応温度は、100℃である。

[0227] X^{q1}が水酸基である場合（光延反応）：

式[Q-202]の化合物を溶媒中、式[Q-203]の化合物と、ビス(2-メトキシエチル)アゾジカルボキシラートおよびトリフェニルホスフィンの存在下で、光延反応により、式[Q-204]の化合物を得ることができる。

溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン等が例示される。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

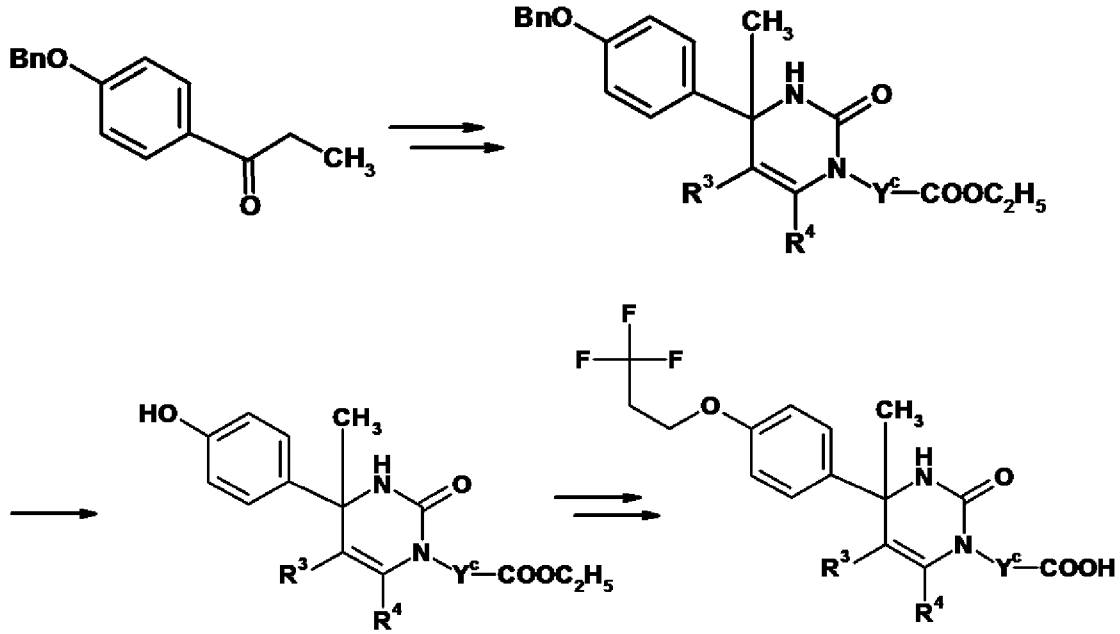
反応温度は、0℃から100℃が例示される。好ましい反応温度は、室温から60℃である。

[0228] ステップ３

式[I]の化合物は、式[Q-204]の化合物から製造方法１ステップ8に準じて製造することができる。

[0229] 製造方法2-1の例は以下の通りである。

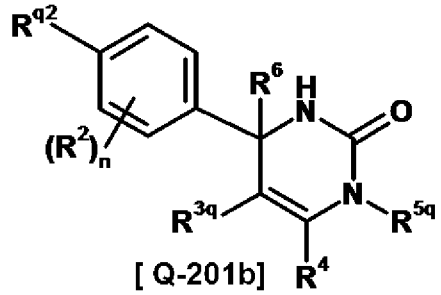
[化86]



[0230] 製造方法2-2

式[I]において、R^1が、C_{4-8}アルキル、またはグループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル等（但し、R^1はC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ以外である）である化合物は、式[Q-201b]の化合物からクロスカップリング反応又は一酸化炭素挿入反応により製造することができる。

[化87]

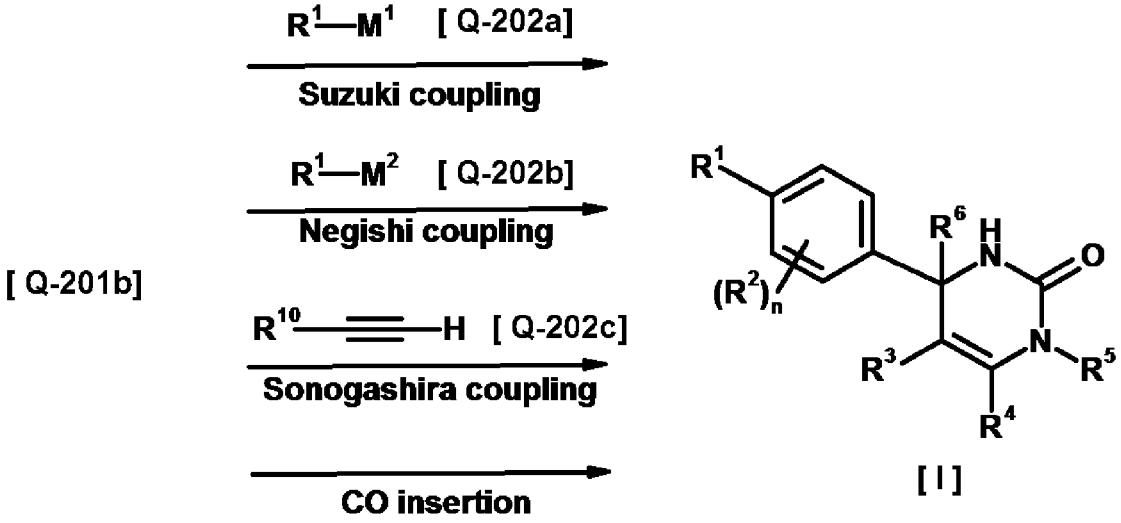


[Q-201b]

[式中、R^{q2}は例えばブロモ、ヨード又はトリフルオロメタンスルホニルオキシであり、その他の記号は前記記載の通りである。]

クロスカップリング反応としては、文献記載の方法（例えば、F.Diederich, P.J.Stang (1998). Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Weinheim, Germany, Wiley-VCH記載の方法）が例示され、一酸化炭素挿入反応としては、文献記載の方法（例えば、M. Schlosser (1994). Organometallics in Synthesis, Weinheim, Germany, Wiley-VCH記載の方法）が例示される。

[化88]



[式中、R^1はC_{4-8}アルキル、またはグループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル等（但し、R^1はC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ以外である）である。R^{10}は、C_{2-6}アルキル等である。M^1はボロン酸、ボロン酸エステル又はトリフルオロボレート塩である。M^2は亜鉛、またはハロゲン化亜鉛である。その他の記号は前記記載の通りである。]

[0231] 式[Q-202a]、式[Q-202b]および式[Q-202c]の化合物は、市販品(例えばイソブチルボロン酸、1-ヘキシルボロン酸ピナコールエステル、カリウム(3,3-ジメチルブチル)トリフルオロボレート、ブチルジンクブロミド、シクロヘキシルアセチレン等である)を用いてもよく、市販のR^1-X^{qq}等（例えば1-クロロ-3,3-ジメチル-ブタン、ブロモメチル-シクロヘキサン等であり、X^{qq}は、クロロ、ブロモ又はヨードである)の化合物から公知の方法により製造することができ

る。

例えば、式[Q-202a]の化合物は、以下のような方法により製造することができる。

M^1がボロン酸である化合物は、R^1-Br等の市販の化合物およびマグネシウムからグリニャール試薬を製造し、ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリイソプロピル等と反応させることにより製造することができる。

M^1がボロン酸エステルである化合物は、ボロン酸化合物をピナコールと反応させることにより製造することができる。

M^1がトリフルオロボレート塩である化合物は、ボロン酸化合物をフッ化水素カリウムと反応させることにより製造することができる。

例えば式[Q-202b]の化合物は、R^1-I等の市販の化合物および亜鉛から製造することができる。

亜鉛の活性化剤としては、ヨウ素、トリメチルシリルクロリド、又は1,2-ジブロモエタン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい活性化剤は、トリメチルシリルクロリド、又は1,2-ジブロモエタンである。

溶媒は、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等が例示される。好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、又はジメチルアセトアミドである。

反応温度は、室温から80℃が例示される。好ましい反応温度は、室温である。

例えば、式[Q-202c]の化合物は、3,3-ジメチル-1-ブチン、シクロヘキシルアセチレン、フェニルアセチレン等の市販品を用いることができる。

薗頭反応により得られた式[I]のアルキニレン化合物は、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム-アルミナ等の触媒による接触水素添加反応によりアルキル化合物に変換することができる。

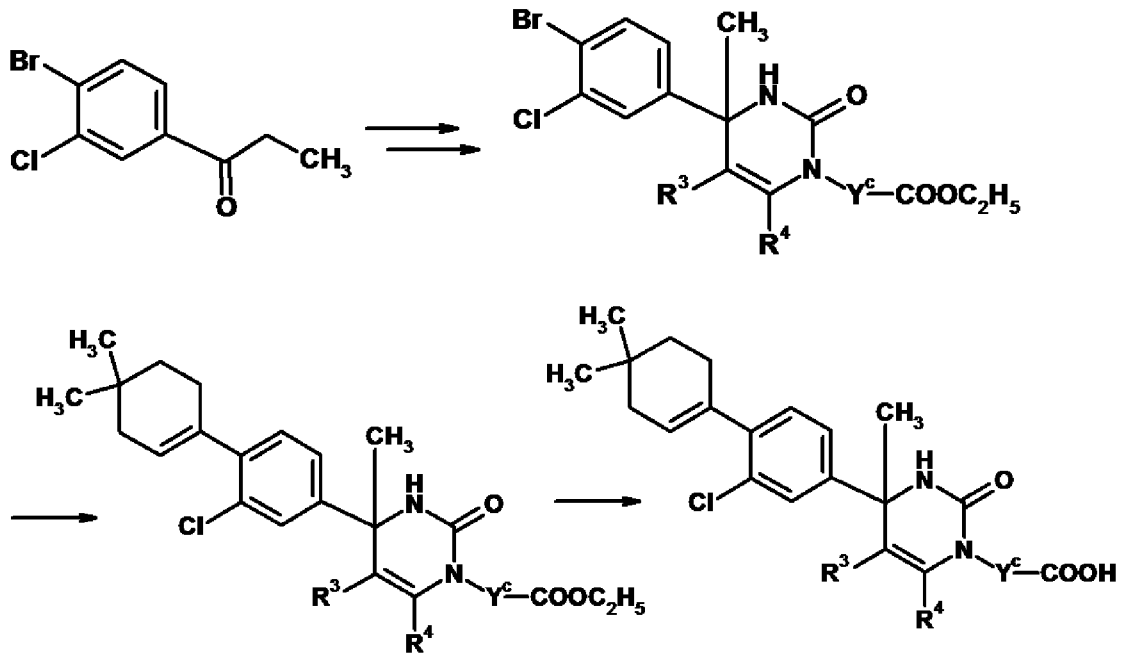
[0232] 一酸化炭素挿入反応では、式[Q-201b]の化合物をエタノール等のアルコール溶媒中にて反応させることにより、当該アルコールに対応するエステルに

変換することができる。

式[I]の化合物において、R^3またはR^5に水酸基を置換基としてもつ化合物、R^3にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物、又はR^5にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物は、製造方法2-1のステップ3に準じて製造することができる。

[0233] 製造方法2-2の例は以下の通りである。

[化89]

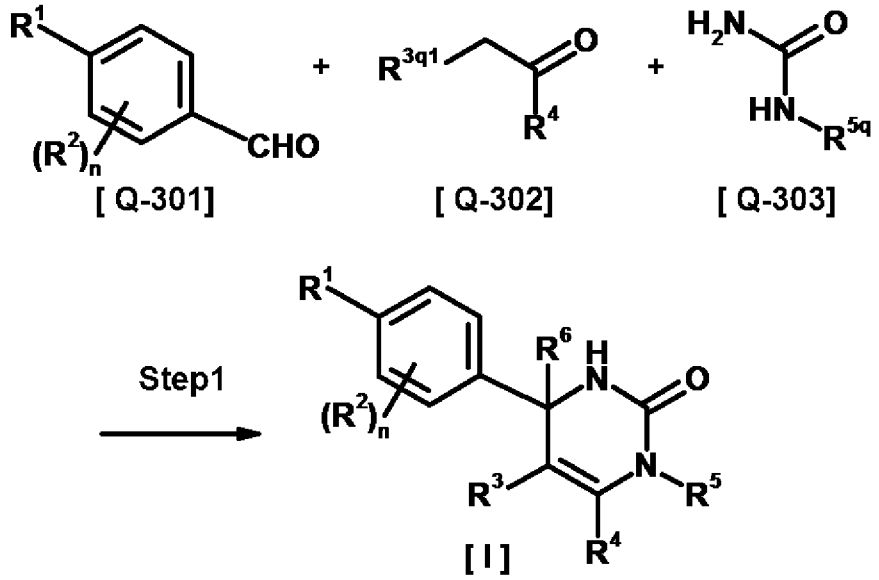


[0234] 製造方法３

ビギネリ反応（Biginelli Reaction）を用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法

式[I]の化合物においてR^6が水素である化合物は、ビギネリ反応により製造することができる。

[化90]



[式中、R^6は水素であり、各記号は前記記載の通りである。]

[0235] ステップ1

式[I]の化合物は、式[Q-301]の化合物、式[Q-302]の化合物および式[Q-303]の化合物を酸の存在下にて反応させることにより製造することができる。

酸は、塩酸、酢酸、トリメチルクロロシラン、p-トルエンスルホン酸等が例示される。好ましい酸はトリメチルクロロシランである。

溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、アセトニトリルとN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。

反応温度は、0℃から140℃が例示される。好ましい反応温度は、室温から120℃である。

式[Q-301]の化合物は、後述する製造方法6の方法により製造することができる。

式[Q-302]の化合物は、後述する製造方法7-2の方法により製造することができる。

式[Q-303]の化合物は、後述する製造方法8-3の方法により製造することができる。

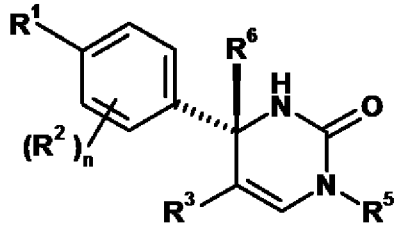
式[I]の化合物において、R^3またはR^5に水酸基を置換基としてもつ化合物、R^3にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物、又はR^5にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物は、製造方法2-1ステップ3に準じて製造することができる。

[0236] 製造方法4

光学活性スルフィニルアミドを用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法（その1）

式[I]の化合物において、R^4が水素である式[IV-D]：

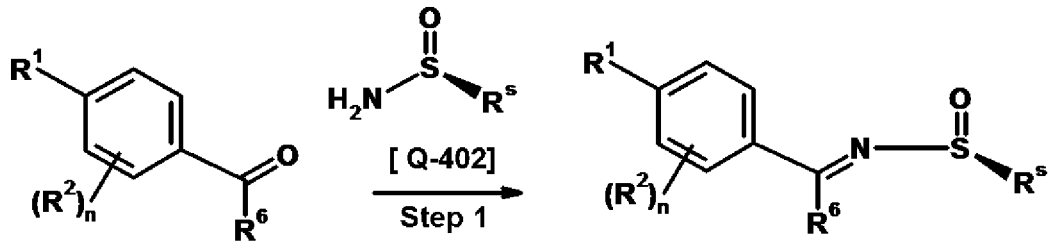
[化91]



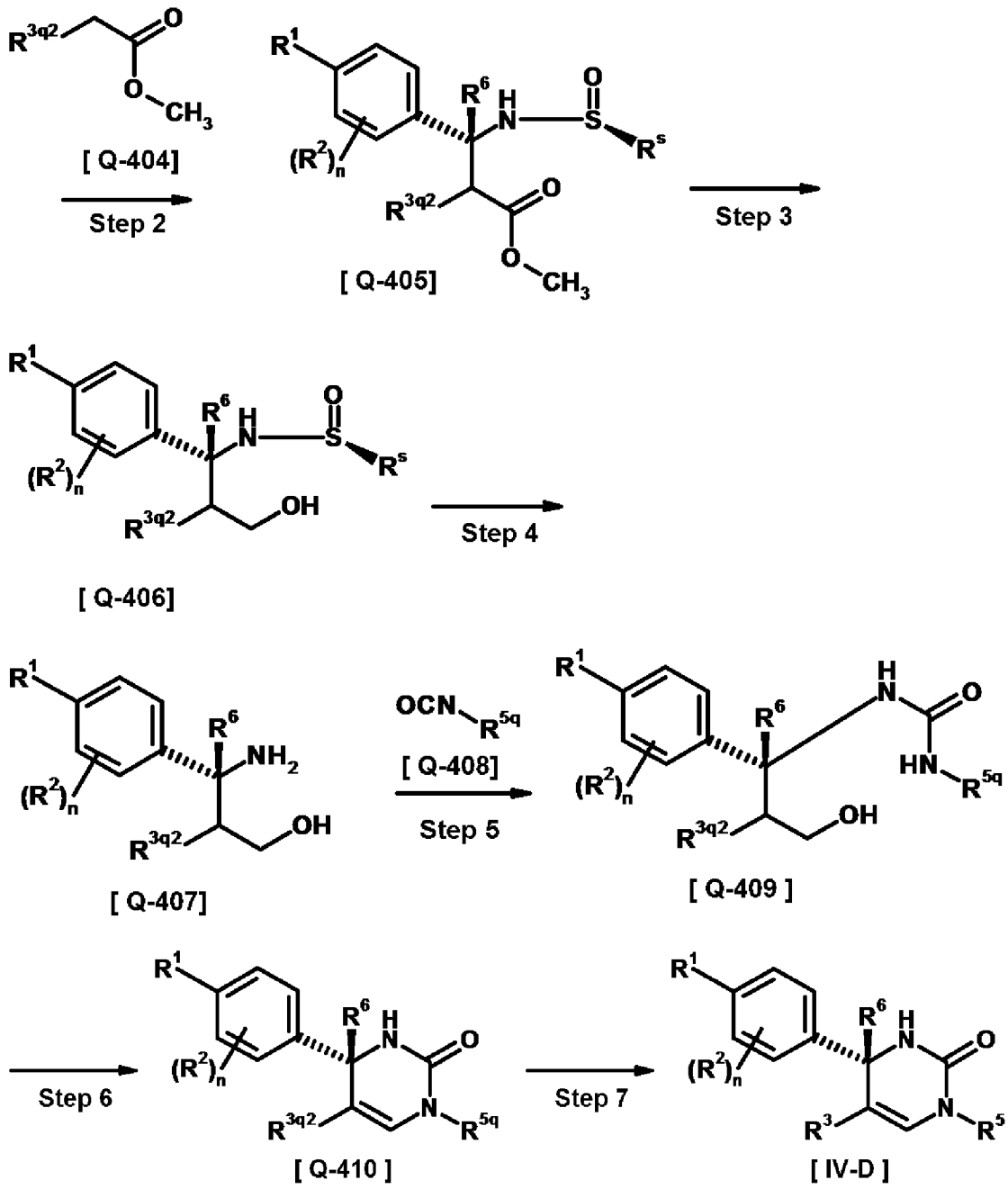
[IV-D]

の化合物は、光学活性スルフィニルアミドによる不斉合成法により製造することができる。

[化92]



[Q-401a] [Q-403]



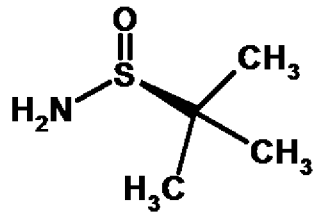
[式中、R^{3q2}は、例えば-Y^b-CH_2OP^3（ここで、P^3は、tert-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）、ベンジル等の保護基である。）、1個のP^3により保護された水酸基で置換されてもよいC_{1-6}アルキル、グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、4-テトラヒドロピラニル、または1-メタンスルホニル-3-アゼチジニルであり；R^sはtert-ブチル等であり；その他の記号は前記記載の通りである。]

[0237] ステップ1

式[Q-403]の化合物は、文献記載の方法（例えば、G. K. Datta; J. A. Ellman, J. Org. Chem. 2010, 75, 6283-6285記載の方法）に準じて、式[Q-401a]の化合物と式[Q-402]の化合物とをルイス酸存在下にて反応させることにより製造することができる。

式[Q-402]化合物の具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化93]



ルイス酸は、オルトチタン酸テトラアルキル等のルイス酸が例示される。好ましいルイス酸は、オルトチタン酸テトラエチルである。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等の溶媒が例示される。好ましい溶媒は、シクロペンチルメチルエーテルである。

反応温度は、室温から120℃が例示される。好ましい反応温度は、110℃である。

式[Q-401a]の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法または製造方法６記載の方法により製造することができる。

[0238] ステップ2

式[Q-405]の化合物は、文献記載の方法（例えば、T. P. Tang; J. A. Ellman, J. Org. Chem. 2002, 67, 7819-7832記載の方法）に準じて、式[Q-403]の化合物と式[Q-404]の化合物とを塩基存在下にて反応させることにより製造することができる。

塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド（LiTMP）等が例示される。好ましい塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）また

はリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、-78℃から室温が例示される。好ましい反応温度は、-78℃から0℃である。

ジアステレオ選択性を向上させるためには、さらにクロロトリイソプロポキシチタン（IV）等の添加剤を加えてもよい。

塩基の当量は、1当量から3当量が例示される。好ましい当量は2.1当量である。

式[Q-404]の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法または製造方法6の方法により製造することができる。

[0239] ステップ3

式[Q-406]の化合物は、式[Q-405]の化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

還元剤は、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等が例示される。好ましい還元剤は、水素化ジイソブチルアルミニウムである。

溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が例示される。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、-78℃から室温が例示される。好ましい反応温度は、-78℃から0℃である。

[0240] ステップ4

式[Q-407]の化合物は、式[Q-406]の化合物を酸性条件下にて、加水分解することにより製造することができる。

酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が例示される。好ましい酸は、塩酸である。

溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、0℃から60℃が例示される。好ましい反応温度は、0℃から室温である。

[0241] ステップ5

式[Q-409]の化合物は、式[Q-407]の化合物および式[Q-408]の化合物から製造することができる。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、0℃から80℃が例示される。好ましい反応温度は、0℃から室温である。

[0242] ステップ6

式[Q-410]の化合物は、式[Q-409]の酸化反応に続く環化反応により製造することができる。

酸化剤は、2-アザアダマンタン-N-オキシル(AZADO)、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)、デス-マーチン試薬(DMP)等が挙げられる。必要に応じて共酸化剤として、ジアセトキシヨードベンゼン、次亜塩素酸ナトリウム等を加えてもよい。本反応における好ましい酸化剤は、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)とジアセトキシヨードベンゼンの混合物である。

環化反応における酸は、塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が例示される。好ましい酸は、トリフルオロ酢酸である。

溶媒は、tert-ブタノール、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル等が例示される。本反応における好ま

しい溶媒は、ジクロロメタン又はクロロホルムである。

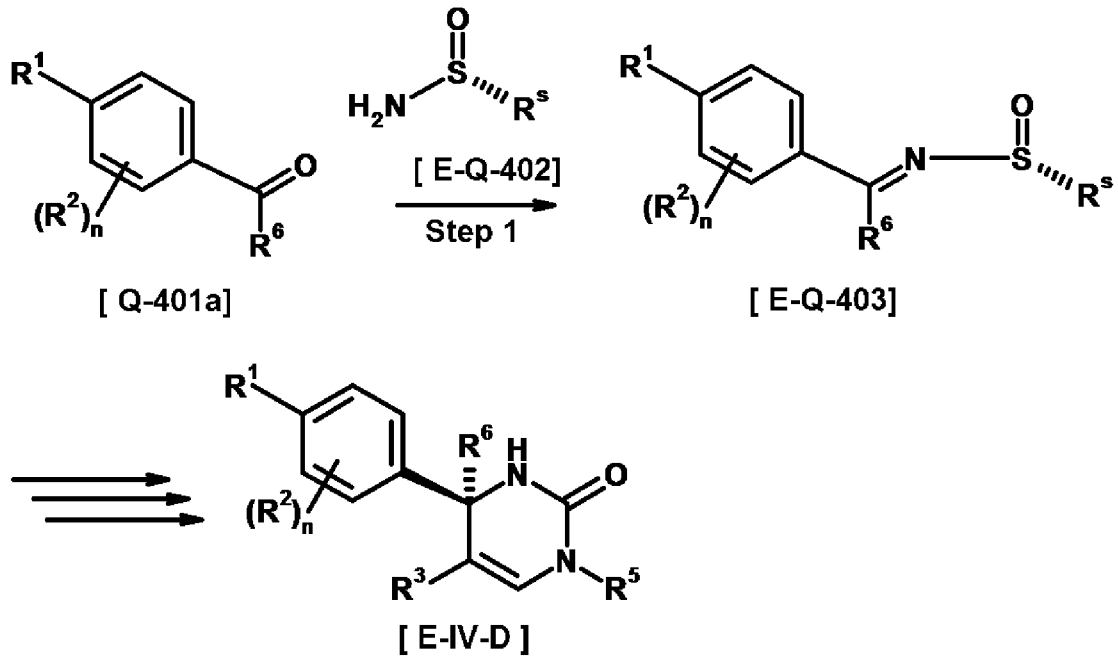
反応温度は、0℃から80℃が例示される。好ましい反応温度は、0℃から室温である。

ステップ7

式[IV-D]の化合物において、R^3またはR^5に水酸基を置換基としてもつ化合物、R^3にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物、又はR^5にカルボキシル基を置換基としてもつ化合物は、製造方法1ステップ8に準じて製造することができる。

[0243] また、製造方法4に準じて式[Q-402]化合物のエナンチオマー（すなわち、式[E-Q-402]の化合物）を用いることにより下記式[E-IV-D]の化合物を製造することができる。

[化94]



[0244] 製造方法5

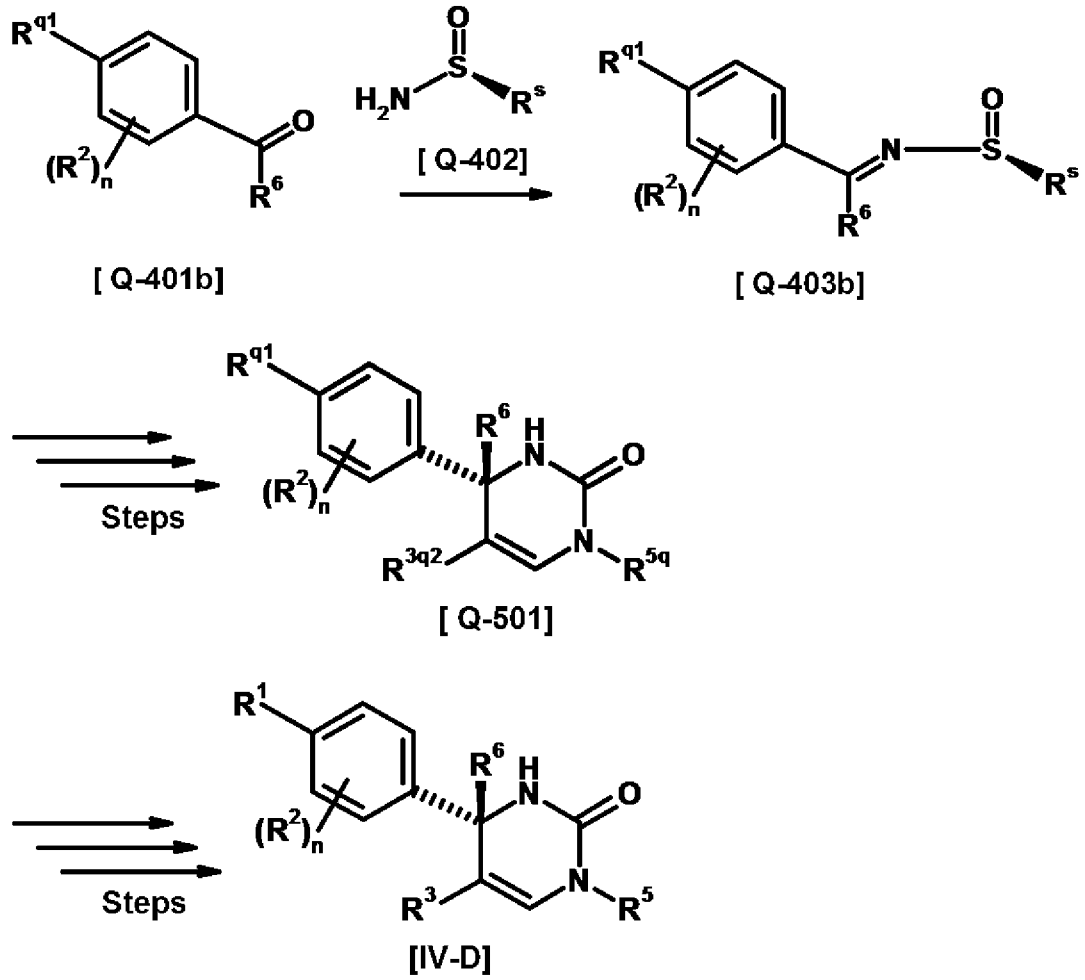
光学活性スルフィニルアミドを用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法（その2）

式[IV-D]の化合物の別の製造方法

式[Q-501]の化合物は、式[Q-401b]の化合物および式[Q-402]の化合物から

、製造方法4に準じて製造することができる。式[IV-D]の化合物は、式[Q-501]の化合物から、以下の製造方法5-1または5-2に準じて製造することができる。

[化95]



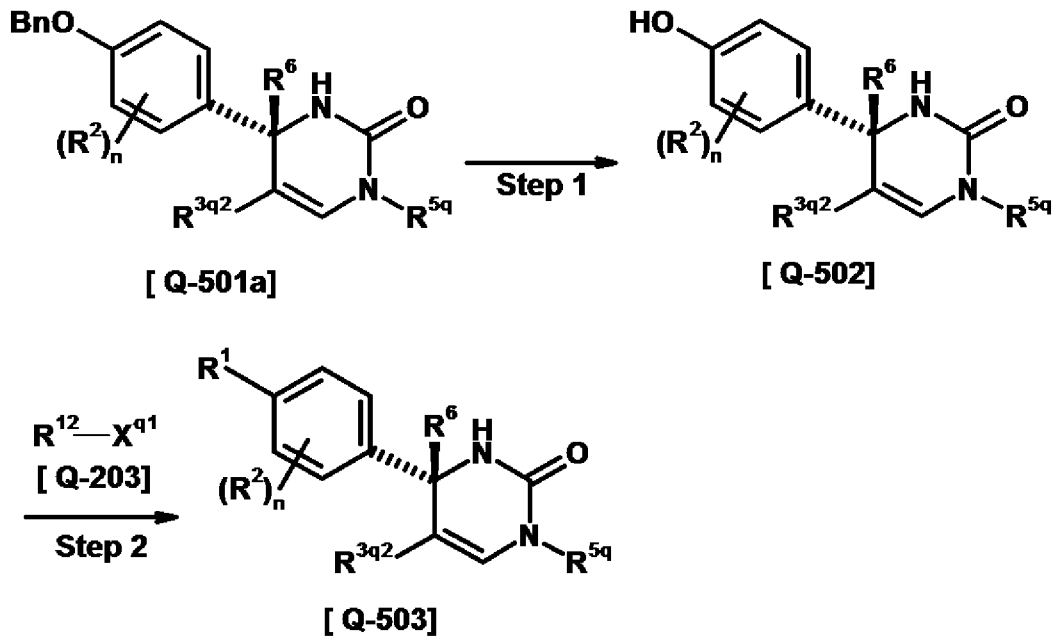
[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0245] 製造方法5-1

式[Q-501]の化合物においてR^{q1}が水酸基等の場合：

式[IV-D]において、例えば、R^1がC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシである式[Q-503]の化合物は、以下の方法により製造することができる。

[化96]



[式中、R^1はC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシであり、他の記号は前記記載の通りである。]

式[Q-501a]の化合物は、式[Q-401b]の化合物においてR^{q1}がベンジルエーテル基である化合物から製造方法４に準じて製造することができる。

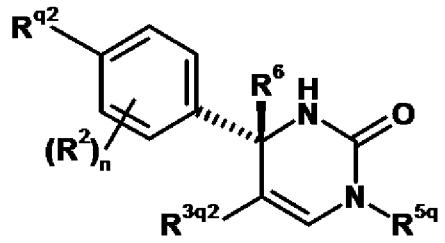
式[Q-503]の化合物は、式[Q-501a]の化合物から製造方法2-1に準じて製造することができる。

[0246] 製造方法5-2

式[Q-501]の化合物においてR^{q1}がブロモ、ヨードまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の場合：

式[IV-D]において、R^1が、C_{4-8}アルキル、またはグループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル等の置換基（但し、R^1はC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ以外である）である化合物は、以下の式[Q-501b]の化合物からクロスカップリング反応又は一酸化炭素挿入反応により製造することができる。

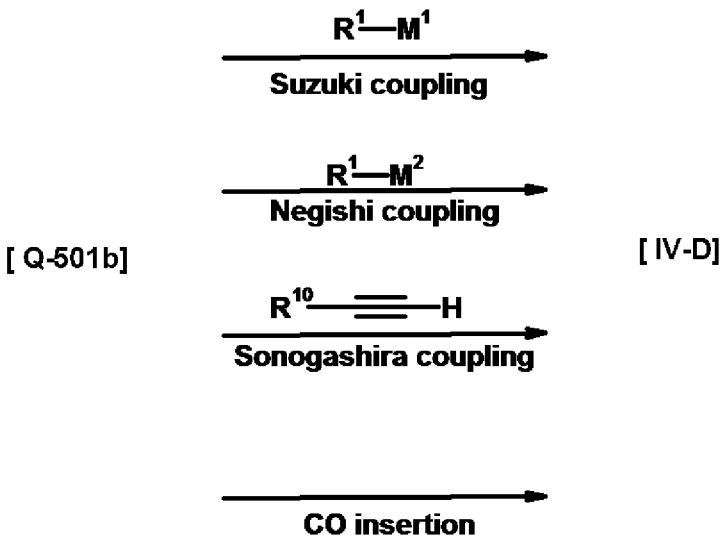
[化97]



[Q-501b]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[化98]



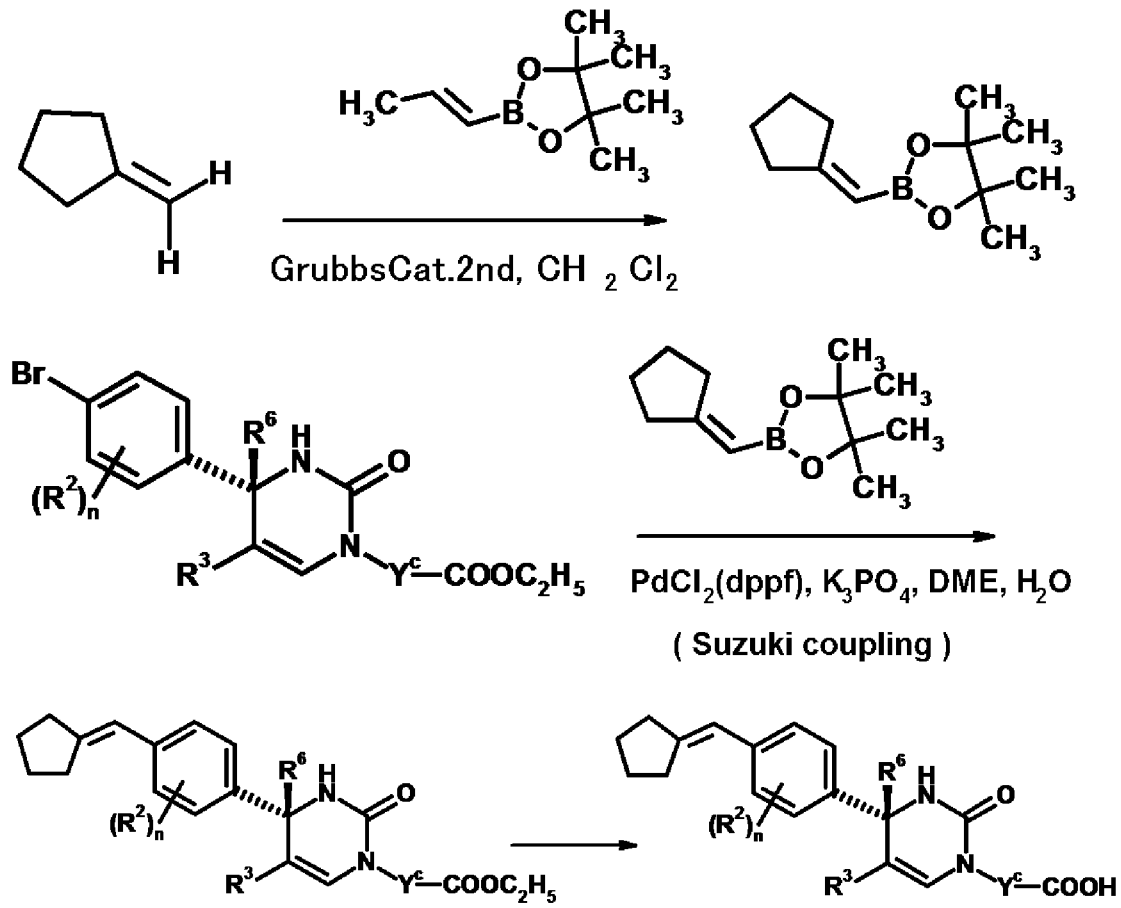
[Q-501b] [IV-D]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

式[IV-D]の化合物は、式[Q-501b]の化合物から製造方法2-2に準じて製造することができる。

[0247] 具体的には、製造方法5-2（鈴木カップリング/Suzuki coupling）は例えば以下に示される通りである。式[R^1-M^1]の化合物は常法により合成することができる。

[化99]



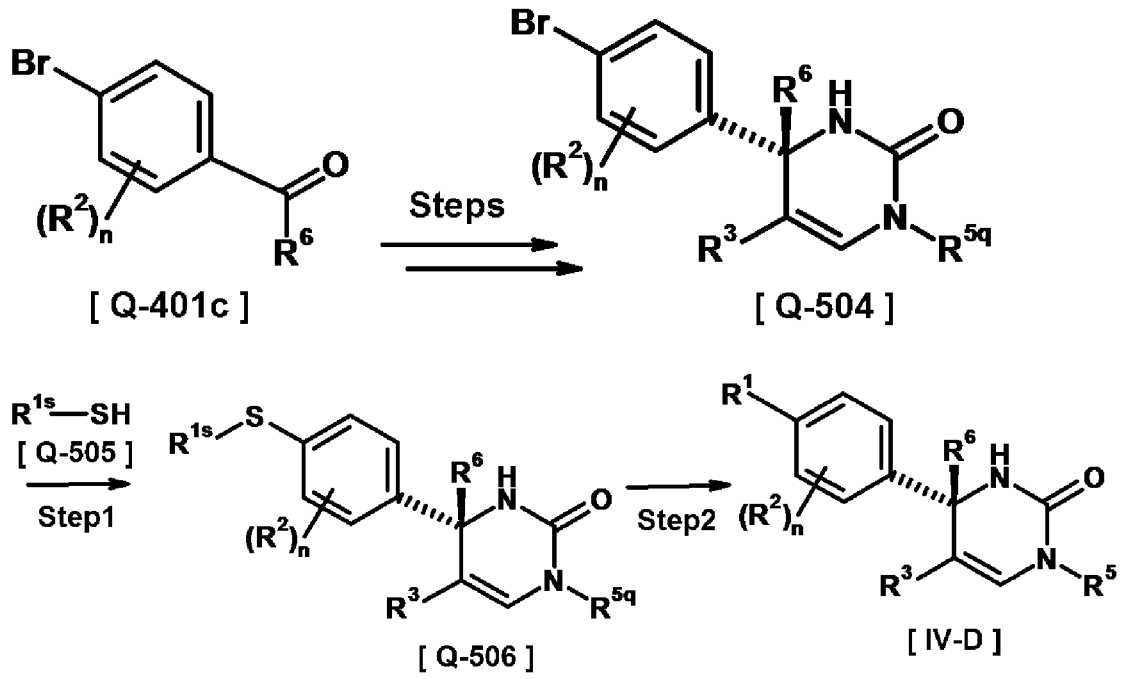
[式中、GrubbsCat.2nd（第2世代グラブス触媒）とは(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムであり、他の記号は前記記載の通りである。]

[0248] 製造方法5-3

式[Q-501]の化合物においてR^{q1}がブロモである場合（すなわち、式[Q-504]の化合物）：

式[IV-D]において、R^1が、C_{3-6}アルキルスルファニル、C_{3-6}アルキルスルフィニル、C_{3-6}アルキルスルホニル、C_{3-6}シクロアルキルスルファニル、C_{3-6}シクロアルキルスルフィニル、またはC_{3-6}シクロアルキルスルホニルである化合物は、以下の製法により製造することができる。

[化100]



[式中、

R^{1s}は、C_{3-6}アルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

R^{1}は、C_{3-6}アルキルスルファニル、またはC_{3-6}シクロアルキルスルファニルであり、

R^{5q}は、$-Y^{c}-COOR^{q50}$（ここで、Y^{c}は、1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレンであり、R^{q50}は、水素またはC_{1-4}アルキルである）であり、

R^{5}は、$-Y^{c}-COOH$であり、

R^{6}は、メチルであり、他の記号は前記記載の通りである。]

式[Q-504]の化合物は、式[Q-401c]の化合物から、製造方法5を用いて製造することができる。

ステップ１

式[Q-506]の化合物は、式[Q-504]の化合物と式[Q-505]の化合物を文献記載の方法（例えば、Org. Lett. 2004, 6, 4587-4590記載の方法）に準じてカップリング反応することにより製造することができる。

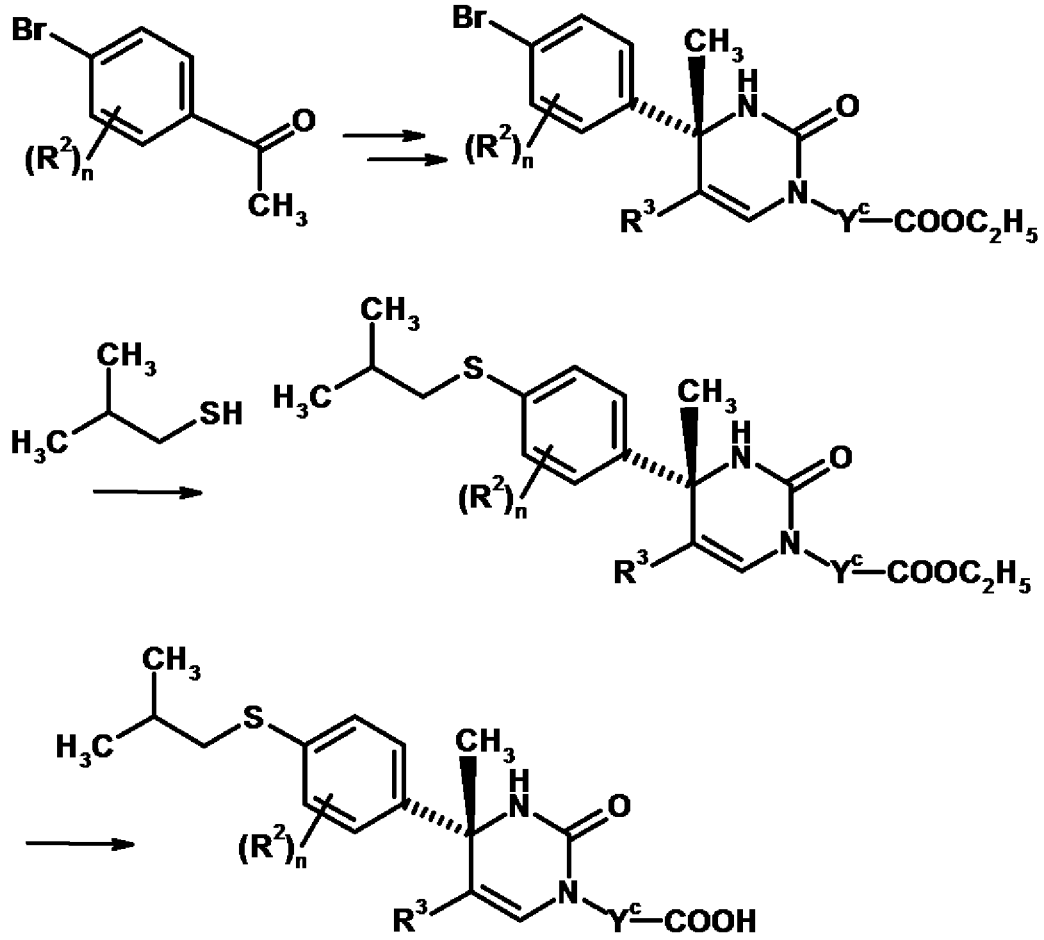
ステップ２

式[IV-D]の化合物は、式[Q-506]の化合物から製造方法１ステップ8に準じ

て製造することができる。

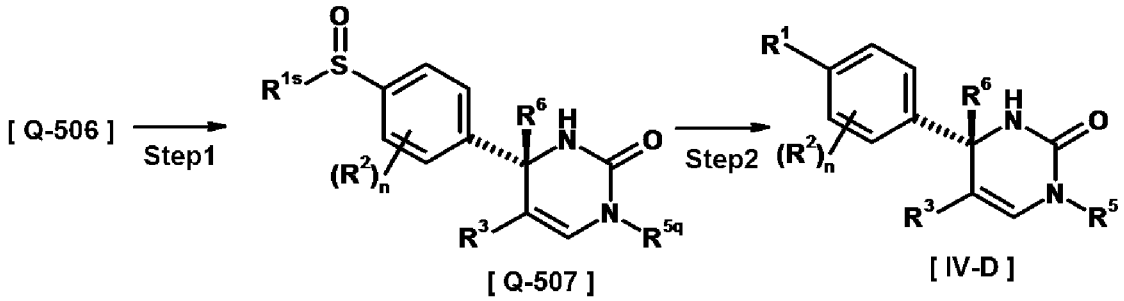
[0249] 例えば、製造方法5-3の例としては、以下の反応が挙げられる：

[化101]



[0250] 製造方法5-3-A

[化102]



[式中、

R^{1s}は、C_{3-6}アルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

R^{1}は、C_{3-6}アルキルスルフィニル、またはC_{3-6}シクロアルキルスルフィニルであ

り、

R^{5q}は、$-Y^c-COOR^{q50}$（ここで、Y^cは、1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレンであり、R^{q50}は、水素またはC_{1-4}アルキルである）であり、

R^5は、$-Y^c-COOH$であり、

R^6はメチルであり、他の記号は前記記載の通りである。]

ステップ１

式[Q-507]の化合物は、式[Q-506]の化合物のスルフィドの酸化反応により製造することができる。

酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、ヒドロペルオキシド、過マンガン酸塩、メタクロロ過安息香酸、次亜塩素酸ナトリウム等が例示される。好ましい酸化剤は、メタクロロ過安息香酸である。

溶媒は、ベンゼン、ジクロロメタン、アセトニトリル、水等が例示され、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

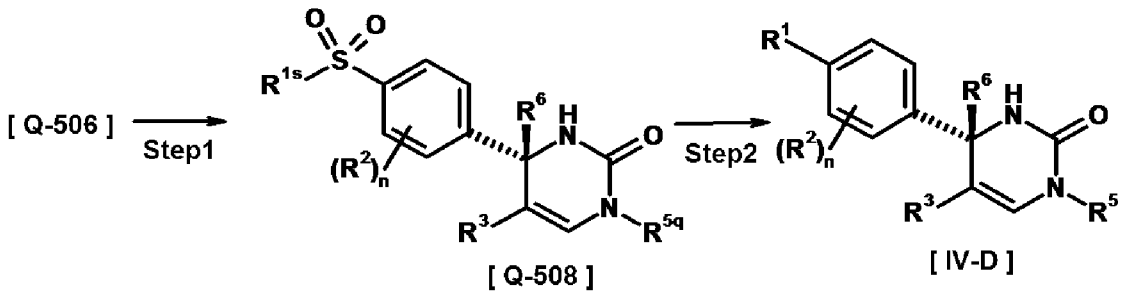
反応温度は、-78℃から室温が例示される。好ましい反応温度は、-78℃である。

ステップ２

式[IV-D]の化合物は、式[Q-507]の化合物から製造方法１ステップ8に準じて製造することができる。

[0251] 製造方法5-3-B

[化103]



[式中、

R^{1s}は、C_{3-6}アルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

R^1は、C_{3-6}アルキルスルホニル、またはC_{3-6}シクロアルキルスルホニルであり、

R^{5q}は、$-Y^c-COOR^{q50}$（ここで、Y^cは、1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレンであり、R^{q50}は、水素またはC_{1-4}アルキルである）であり、

R^5は、$-Y^c-COOH$であり、

R^6はメチルであり、他の記号は前記記載の通りである。]

ステップ１

式[Q-508]の化合物は、式[Q-506]の化合物のスルフィドの酸化反応により製造することができる。

酸化剤としては、オキソン、メタクロロ過安息香酸、過マンガン酸カリウム等が例示される。好ましい酸化剤は、メタクロロ過安息香酸である。

溶媒は、ベンゼン、ジクロロメタン、アセトニトリル、水等が例示され、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は、-78℃から室温が例示される。好ましい反応温度は、室温である。

ステップ２

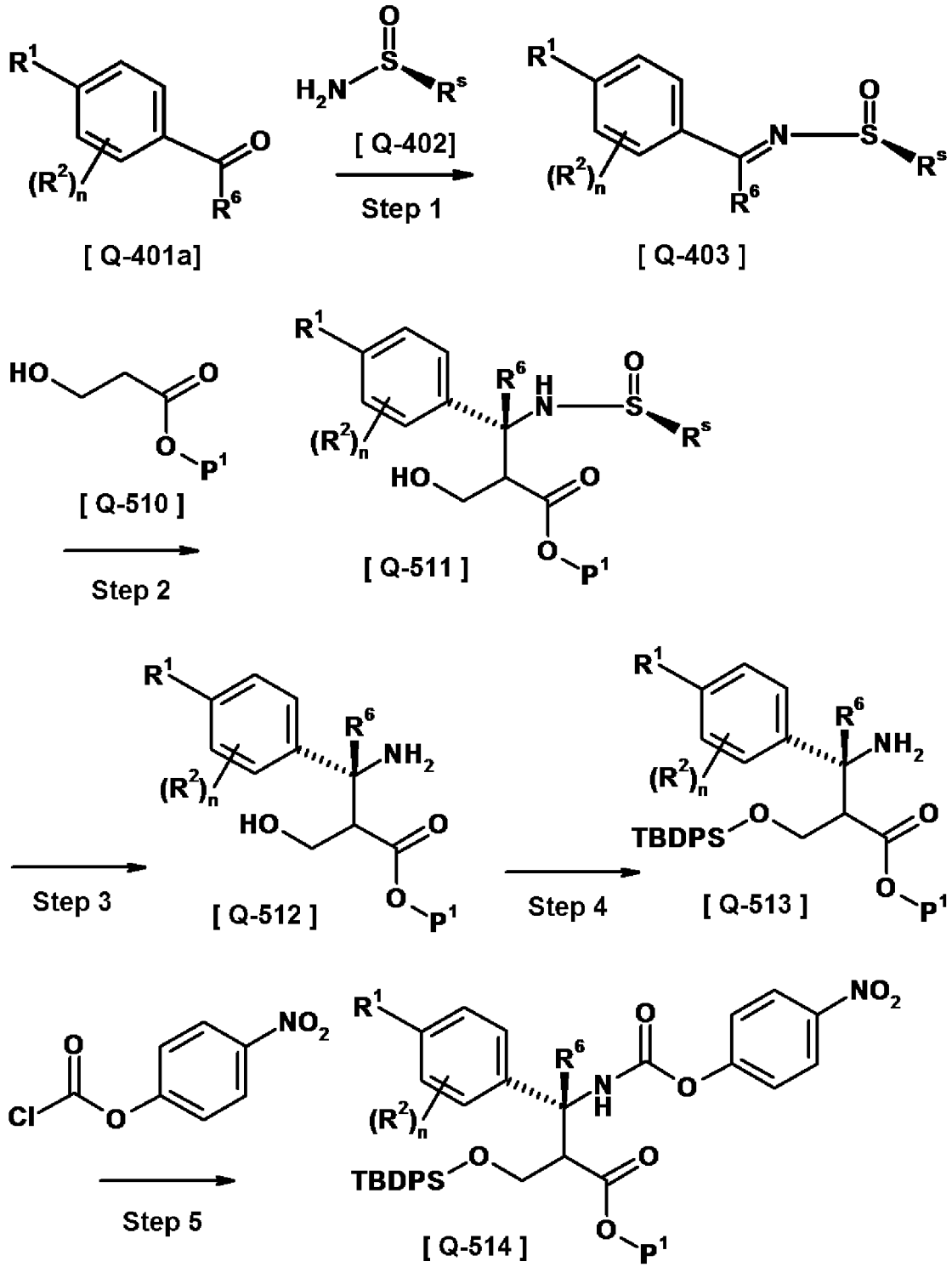
式[IV-D]の化合物は、式[Q-508]の化合物から製造方法１ステップ8に準じて製造することができる。

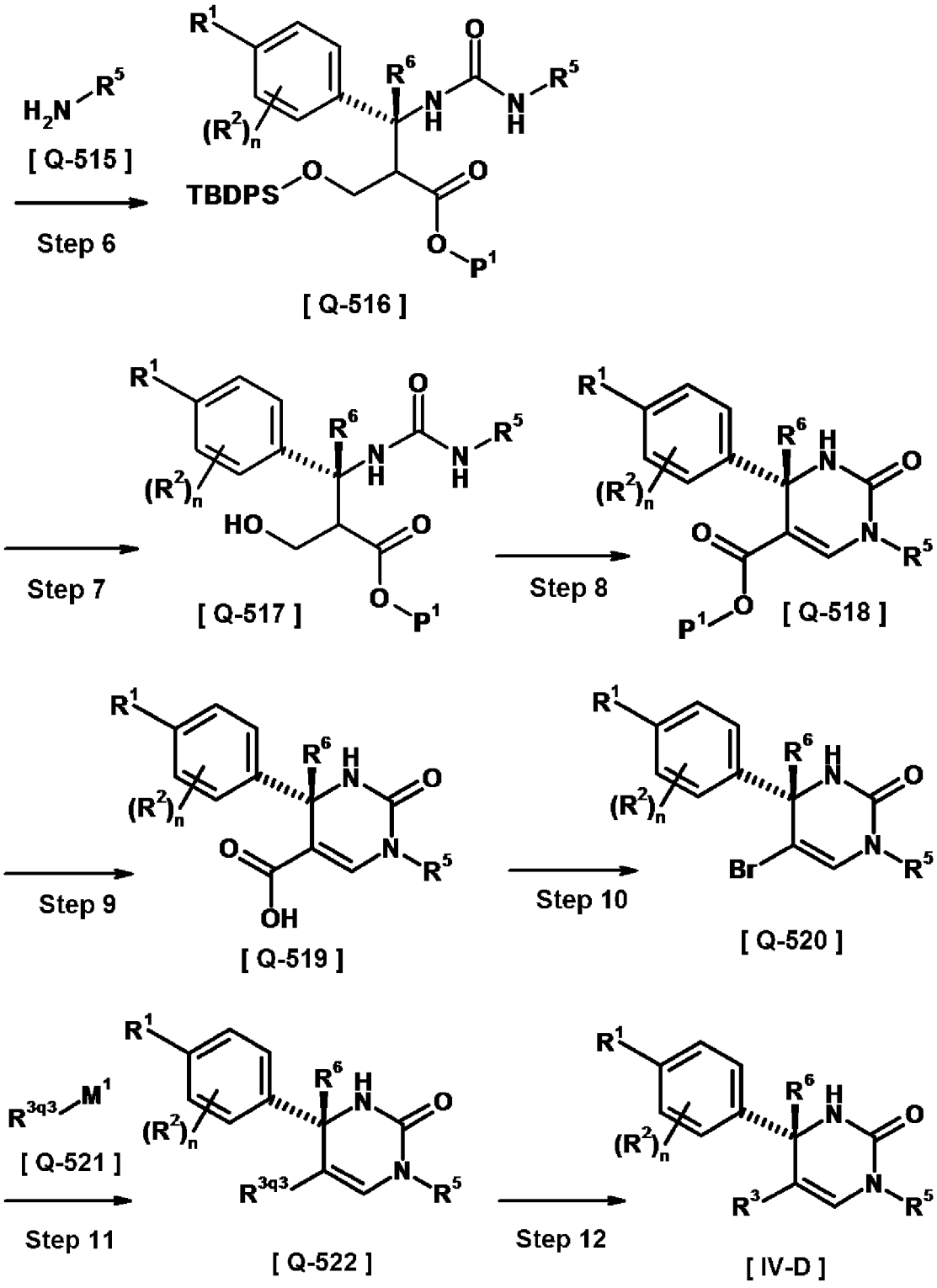
[0252] 製造方法5-4

光学活性スルフィニルアミドを用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法（その4）（クロロギ酸p-ニトロフェニルエステルを用いた式[IV-D]の化合物の別の製造方法）

式[Q-520]の化合物は、式[Q-401a]の化合物から、製造方法4を用いて製造することができる。式[IV-D]の化合物は、式[Q-520]の化合物から、クロスカップリング反応を用いて製造することができる。

[化104]


[Q-401a]
[Q-402]
Step 1
[Q-403]
[Q-510]
Step 2
[Q-511]
Step 3
[Q-512]
Step 4
[Q-513]
Step 5
[Q-514]



[式中、R^{3q3}は、$-Y^b-COOR^{q30}$（ここで、Y^bは、フェニルであり、R^{q30}は、水素またはC_{1-4}アルキルである）であり、R^6はメチルであり、その他の記号は前記記載の通りである。]

ステップ1

製造方法４のステップ１と同様に行う。

ステップ２

式［Q-511］の化合物は、式［Q-403］の化合物と式［Q-510］の化合物を塩基性条件下、反応させることにより製造することができる。

塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド（LiTMP）等が例示される。好ましい塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）またはリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、-78℃から室温が例示される。好ましい反応温度は、-78℃から0℃である。

ジアステレオ選択性を向上させるためには、さらにクロロトリイソプロポキシチタン（IV）等の添加剤を加えてもよい。

塩基の当量は、1当量から3当量が例示される。好ましい当量は2.1当量である。

式[Q-510]の化合物は、3-ヒドロキシ-プロピオン酸　メチルエステル、3-ヒドロキシ-プロピオン酸　エチルエステル、3-ヒドロキシ-プロピオン酸　t-ブチルエステル等の市販品を用いることができる。

ステップ３

式[Q-512]の化合物は、式[Q-511]の化合物を酸性条件下にて、加水分解することにより製造することができる。

酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が例示される。好ましい酸は、塩酸である。

溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の溶媒が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用する

ことができる。好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、0℃から60℃が例示される。好ましい反応温度は、0℃から室温である。

ステップ４

式［Q-513］の化合物は、式［Q-512］の化合物を文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 141-144記載の方法）に準じて、tert-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）で保護することにより製造することができる。

ステップ５

式［Q-514］の化合物は、式［Q-513］の化合物を塩基性条件下、クロロギ酸p-ニトロフェニルエステルと反応することにより製造することができる。

塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム等が例示される。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が例示される。好ましい溶媒は、クロロホルムである。

反応温度は、0℃から85℃が例示される。好ましい反応温度は、0℃である。

ステップ６

式［Q-516］の化合物は、式［Q-514］の化合物と式［Q-515］の化合物を塩基性条件下、反応させることにより製造することができる。

塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が例示される。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が例示される。好ましい溶媒は、クロロホルムである。

反応温度は、室温から60℃が例示される。好ましい反応温度は、60℃である。

ステップ７

式［Q-517］の化合物は、文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 142-143記載の方法）に準じて、式［Q-516］の化合物のtert-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）を脱保護することにより製造することができる。

ステップ８

式[Q-518]の化合物は、式[Q-517]から製造方法4のステップ6に準じて製造することができる。

ステップ９

式［Q-519］の化合物は、式［Q-518］から、例えばP^1がtert-ブチル基の場合、文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, Wiley-Interscience, 406-407記載の方法）に準じて、tert-ブチルエステルを脱保護反応することにより製造することができる。

ステップ１０

式［Q-520］の化合物は、式［Q-519］の化合物から文献記載の方法（例えば、A. J. Zych; H. Wang; S. A. Sakwa, Tetrahedron Lett. 2010, 51, 5103-5105記載の方法）に準じて、ブロモ化することにより製造することができる。

ステップ１１

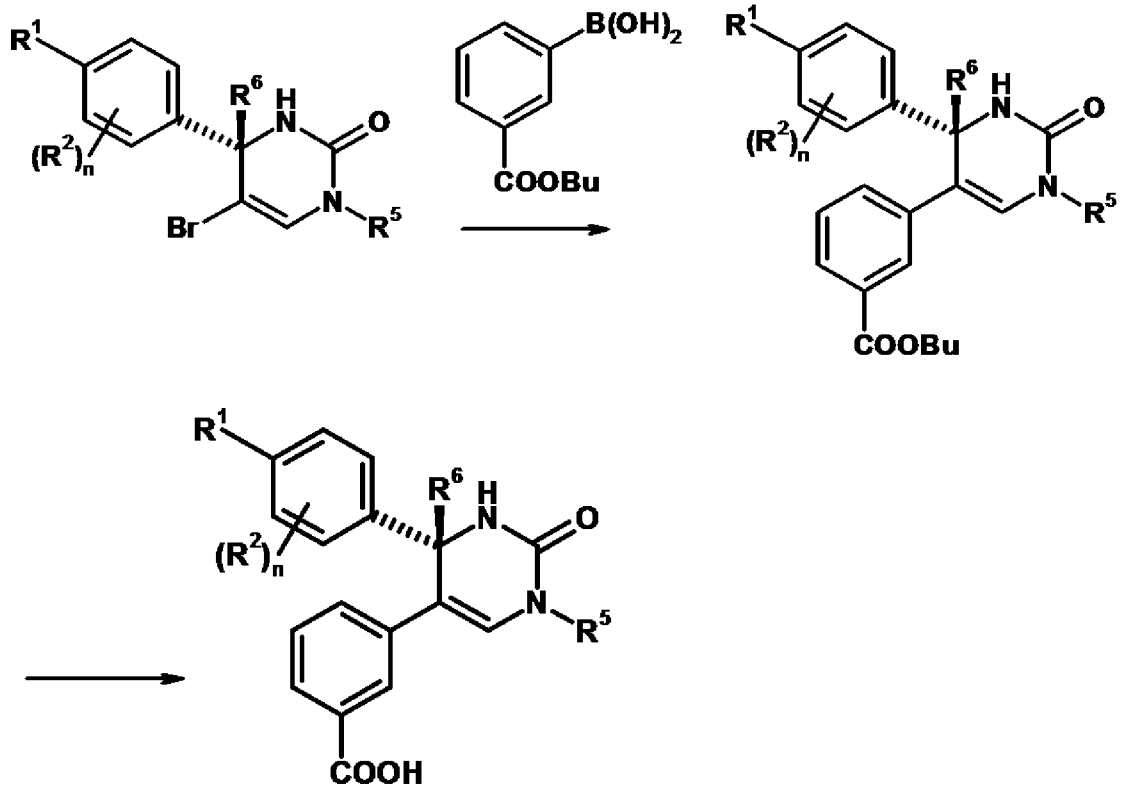
式［Q-522］の化合物は、式［Q-520］の化合物と式［Q-521］の化合物を用いた製造方法2-2（クロスカップリング等）に準じて製造することができる。

ステップ１２

式［IV-D］の化合物は、式［Q-522］の化合物を加水分解等により、製造することができる。

[0253] 製造方法5-4においてステップ１１(カップリング反応)およびステップ１２（加水分解反応）は以下の反応に例示される。

[化105]



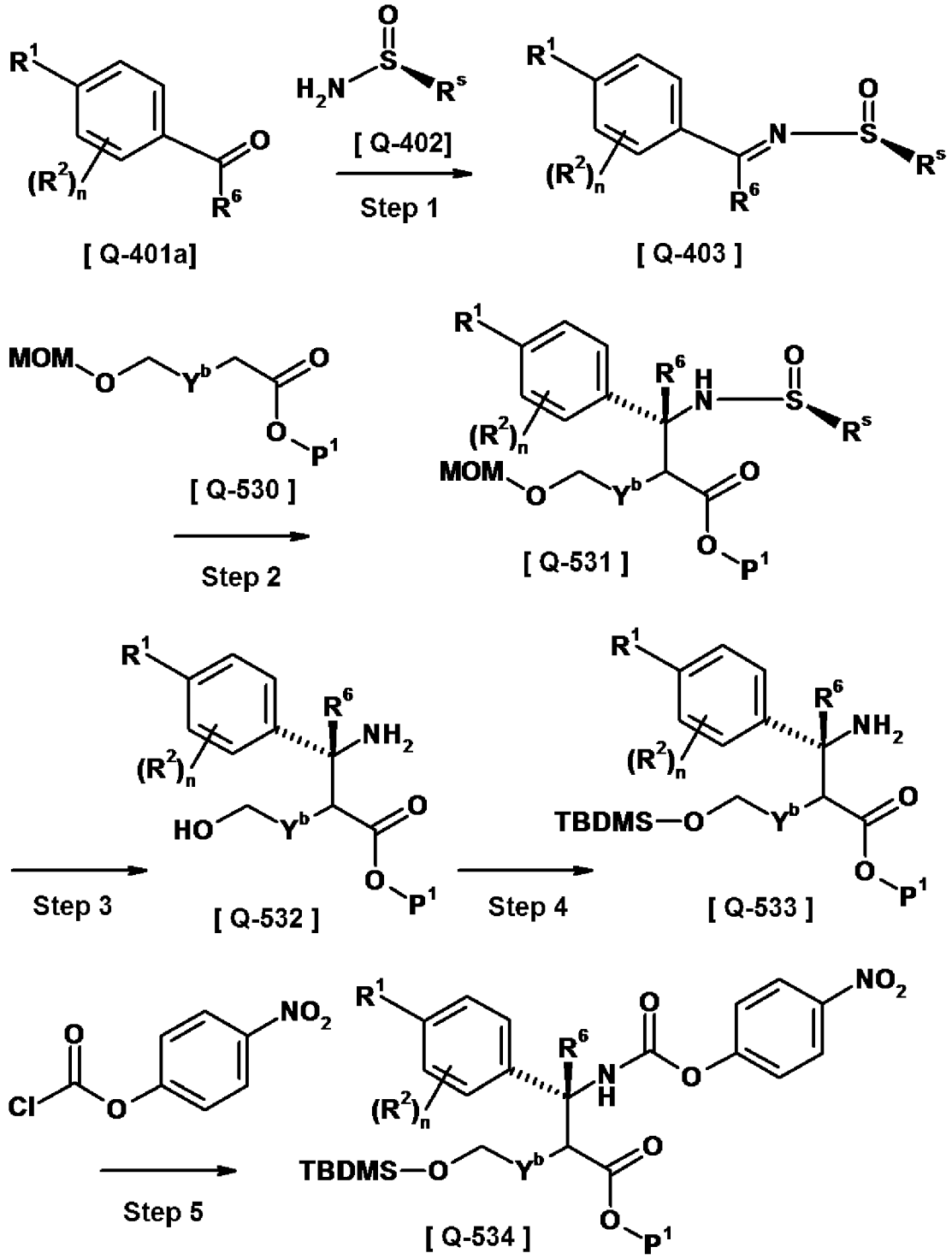
[式中、R6はメチルであり、他の記号は前記記載の通りである。]

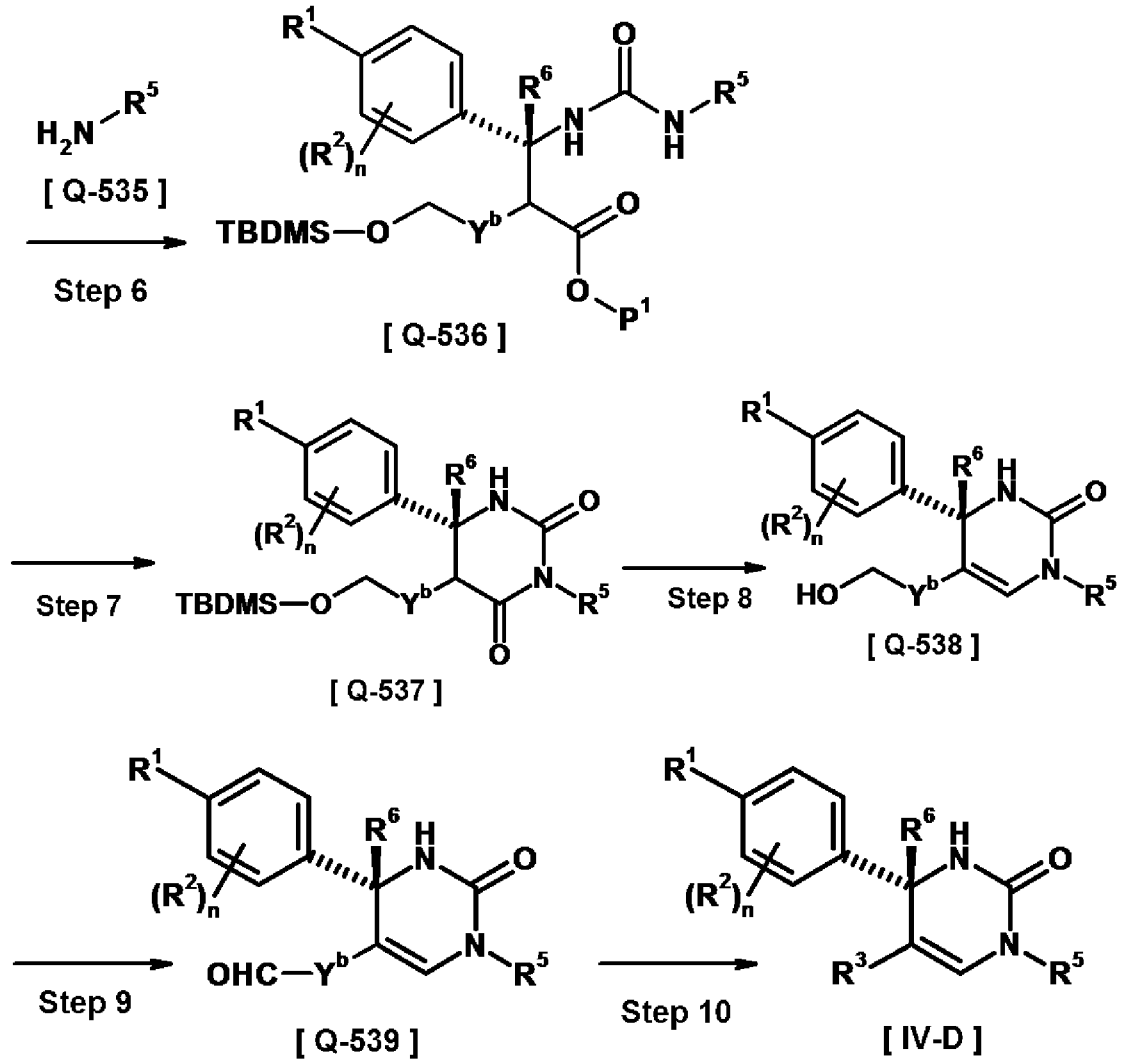
[0254] 製造方法5-5

光学活性スルフィニルアミドを用いたジヒドロピリミジン-2-オン化合物の製造方法（その5）（式[IV-D]の化合物の別の製造方法）

式[Q-536]の化合物は、式[Q-401a]の化合物から、製造方法4および5-4を用いて製造することができる。式[IV-D]の化合物は、式[Q-536]の化合物から、塩基性条件下での環化反応、シュワルツ試薬(Schwartz's reagent)を用いた還元反応、デス-マーチン試薬(Dess-Martin reagent)を用いたアルデヒド化合物への酸化反応、次いでカルボン酸化合物へのピニック酸化（Pinnic Oxidation）反応を用いて製造することができる。

[化106]


[Q-401a]
[Q-402]
Step 1
[Q-403]
[Q-530]
Step 2
[Q-531]
Step 3
[Q-532]
Step 4
[Q-533]
Step 5
[Q-534]



[式中、Y^bは、C_{3-6}シクロアルキレンであり、R^3は、$-Y^b-COOH$であり、R^6はメチルであり；その他の記号は前記記載の通りである。]

上記式中の保護基は適宜変更できる。例えば、TBDMS（tert-ブチルジメチルシリル）はTBDPS（tert-ブチルジフェニルシリル）に変更でき、MOM（メトキシメチル）はメチルに変更できる。

ステップ１

式[Q-403]の化合物は、式[Q-401a]の化合物から製造方法４のステップ１に準じて製造することができる。

ステップ２

式[Q-531]の化合物は、式[Q-403]の化合物と式[Q-530]の化合物から製造方法４のステップ2に準じて製造することができる。なお、式[Q-530]の化合物

は市販の化合物、または、文献記載の方法（例えば、WO2009/019174記載の方法）により合成することができる。

ステップ3

式[Q-403]の化合物は、式[Q-401a]の化合物から製造方法４のステップ4に準じて製造することができる。

ステップ4

式［Q-533］の化合物は、式［Q-532］の化合物から、文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, Wiley-Interscience, 127-131記載の方法）に準じて、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）で保護することにより製造することができる。

ステップ5

式[Q-534]の化合物は、式[Q-533]の化合物から製造方法5のステップ5に準じて製造することができる。

ステップ6

式[Q-536]の化合物は、式[Q-534]の化合物と式[Q-535]の化合物から製造方法5のステップ6に準じて製造することができる。

ステップ7

式［Q-537］の化合物は、式［Q-536］の化合物から、文献記載の方法（例えば、R. Patino-Molina; I. Cubero-Lajo; M. J. P. Vega; M. T. Garcia-Lopez, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3615-3616記載の方法）に準じて、環化反応することにより製造することができる。

ステップ8

式［Q-538］の化合物は、式［Q-537］の化合物から、シュワルツ試薬（Schwartz's reagent）を用いた還元反応（例えば、S. R. Dandepally; R. Elgoummadi; A. L. Williams, Tetrahedron Lett. 2013, 54, 925-928記載の方法）により製造することができる。

ステップ9

式［Q-539］の化合物は、式［Q-538］の化合物から、デス-マーチン試薬を

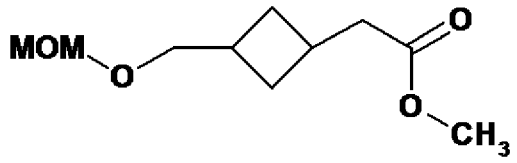
用いた酸化反応（例えば、E. Vedejs; D. W. Piotrowski; F. C. Tucci, J. Org. Chem. 2000, 65, 5498-5505記載の方法）により、製造することができる。

ステップ10

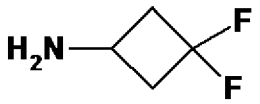
式［IV-D］の化合物は、式［Q-539］の化合物から、ピニック酸化（例えば、G. A. Kraus; B. Roth, J. Org. Chem. 1980, 45, 4825-4830記載の方法）により製造することができる。

[0255] 製造方法5-5は、式[Q-530]の化合物として化学名（3-メトキシメトキシメチル-シクロブチル）-酢酸　メチルエステル、式[Q-535]の化合物として化学名3,3-ジフルオロ-シクロブチルアミンを使用した場合、以下の反応に例示される。

[化107]

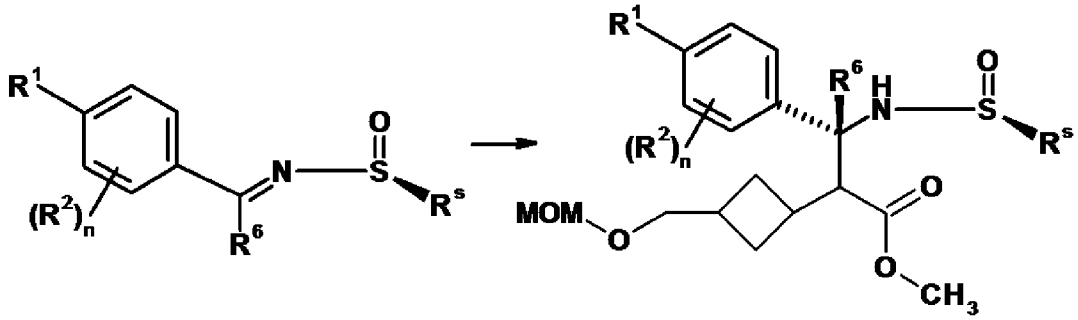


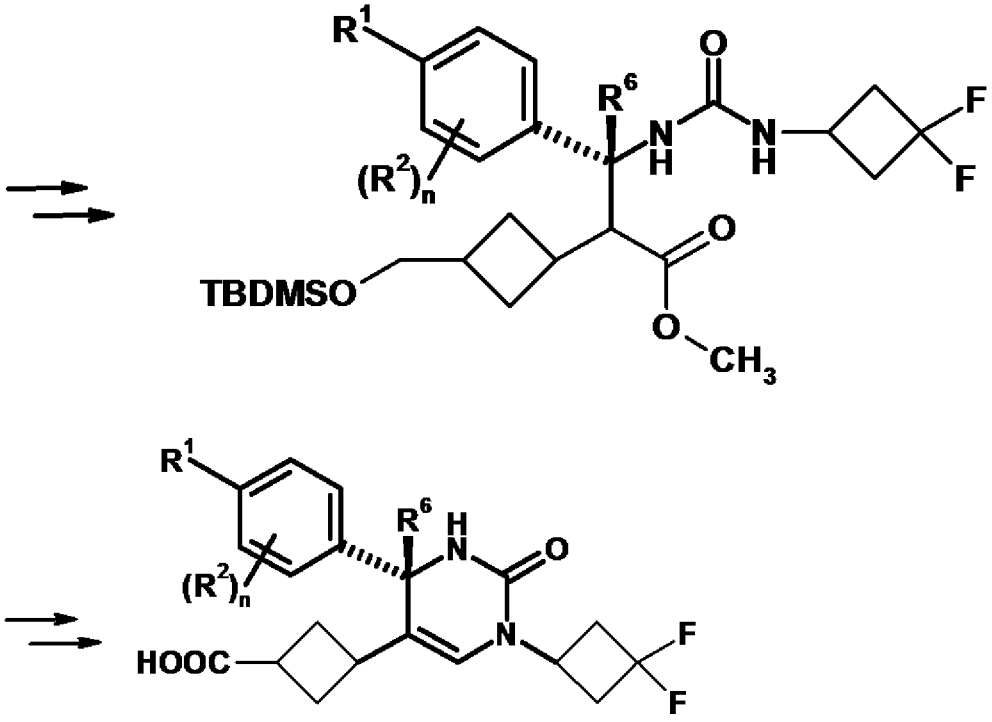
式[Q-530]



式[Q-535]

[化108]





[式中、R^6はメチルであり、他の記号は前記記載の通りである。]

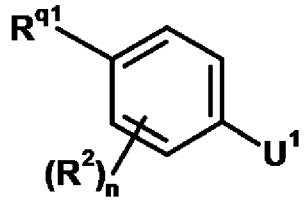
[0256] 製造方法6

製造方法1から5の出発原料の製造方法

製造方法6-1

製造方法2又は5の出発原料である式[Q-101b]、式[Q-301a]又は[Q-401b]の化合物は、以下の一般式：

[化109]



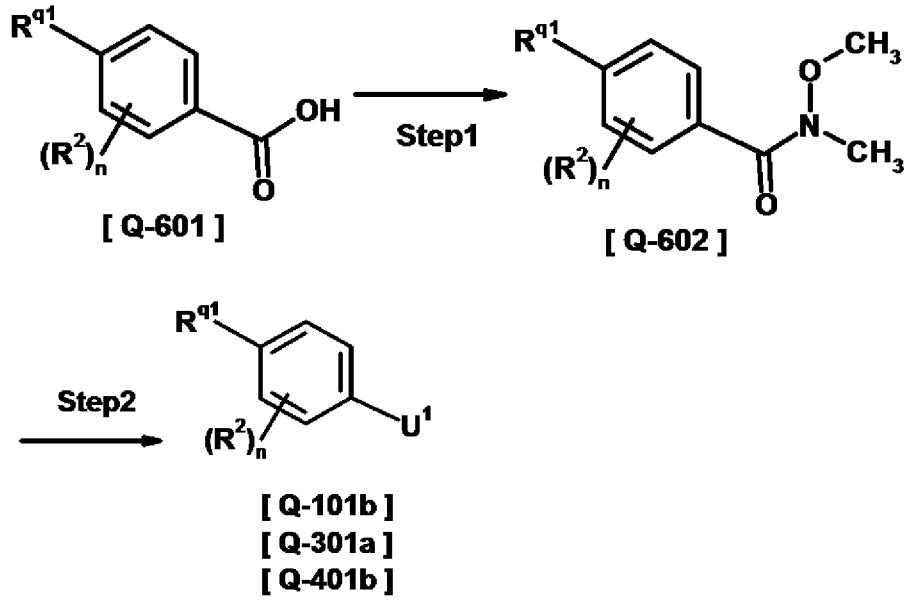
[式中、U^1は、ホルミル、アセチル又はエチルカルボニル（すなわち、-(C＝O)-H、-(C＝O)-R^6又は-(C＝O)-CH_2-R^6の各態様を意味し、ここで、R^6は水素またはメチルである。）である。その他の記号は前記記載の通りである。]

で表される。該化合物は、市販品（例えば、4-ブロモ-3-クロロ-ベンズアルデヒド、1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-エタノン、1-(4-ブロモ-3-クロロ

-フェニル)-プロパン-1-オン等）を用いてもよく、あるいは公知の方法によっても製造することができる。

例えば、以下のような方法により製造することができる。

[化110]



[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0257] ステップ1

式[Q-602]の化合物は、式[Q-601]の化合物をN,O-ジメチルヒドロキシルアミン、またはN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と縮合反応させることにより製造することができる。

縮合剤は、水溶性カルボジイミド(WSC・HCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等が例示される。必要に応じて、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物(HOBt・H_2O)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等を加えてもよい。本ステップにおける好ましい縮合剤は、水溶性カルボジイミド(WSC・HCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物(HOBt・H_2O)の混合物である。

溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン

、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルである。

[0258] ステップ２

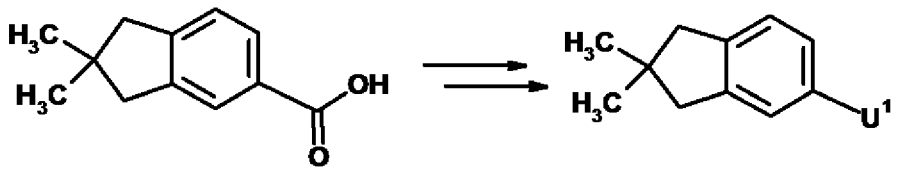
式[Q-101b]、又は式[Q-401b]の化合物は、式[Q-602]の化合物をMeMgX、EtMgX(ここで、Xはクロロ又はブロモである。)等のグリニャール試薬と反応させることにより製造することができる。

溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,2-ジメトキシエタン（DME）等のエーテル溶媒が例示される。好ましい溶媒は、THFである。

式[Q-301a]の化合物は、式[Q-602]の化合物を水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）等の還元剤と反応させることにより製造することができる。

式[Q-601]の化合物に代えて、例えば2,2-ジメチル-インダン-5-カルボン酸等の市販の化合物から、上記ステップ１とステップ２により、U^1がホルミル、又はケトンである化合物を製造することもできる。

[化111]



[式中、U^1は、ホルミル、アセチル又はエチルカルボニルである。各記号は前記記載の通りである。]

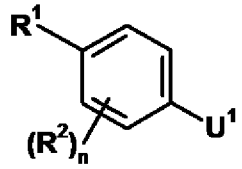
[0259] 製造方法6-2

製造方法6-2A

製造方法1、3又は4の出発原料の合成

製造方法1の出発原料である式[Q-101a]の化合物、製造方法3の出発原料である式[Q-301]の化合物および製造方法4の出発原料である式[Q-401a]の化合物は、以下の一般式：

[化112]

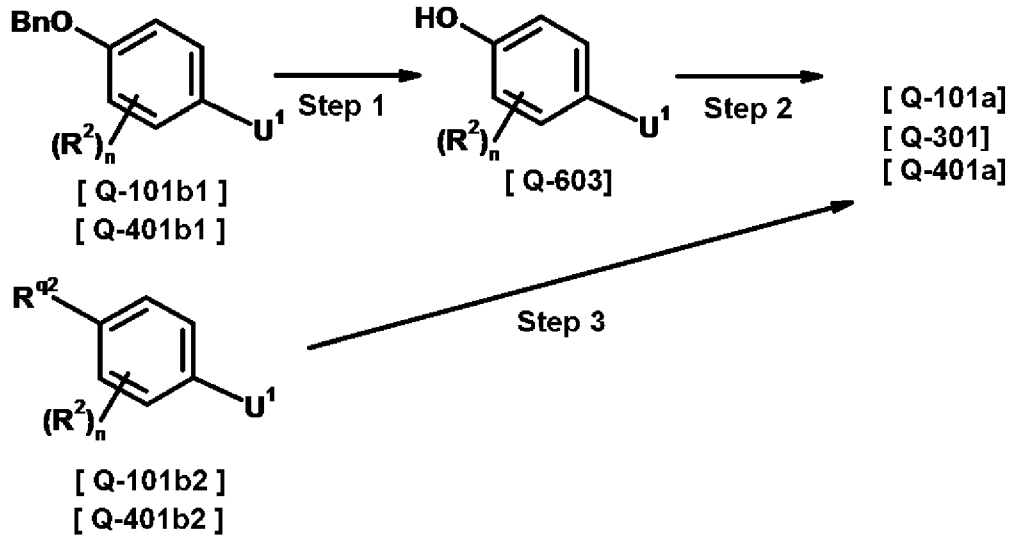


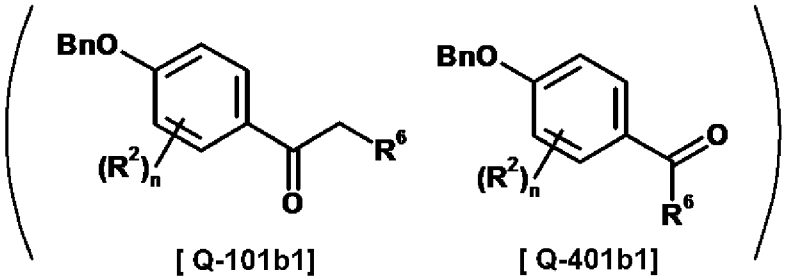
[式中、各記号は前記記載の通りである。]

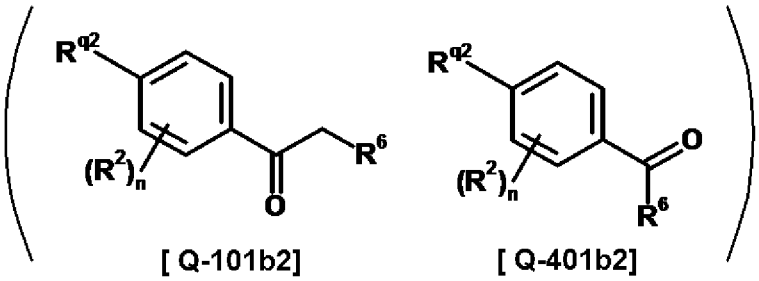
で表される。

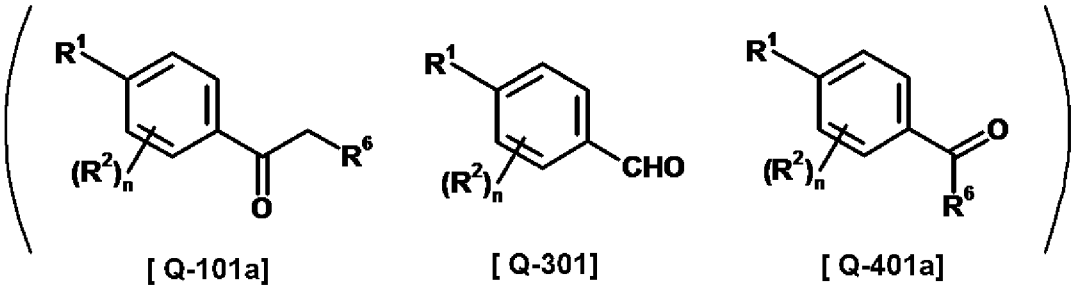
上記化合物は、例えば以下の方法に準じて、製造することができる。

[化113]









[Q-101a] [Q-301] [Q-401a]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0260] ステップ1からステップ2

例えば、R^1がC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシである式[Q-101a]、式[Q-301]又は式[Q-401a]の化合物は、式[Q-101b1]又は式[Q-401b1]の化合物から、式[Q-603]の化合物を経て製造することができる。

各ステップは、製造方法2-1のステップ1（ベンジル基の脱保護反応）とステップ2（式[Q-203]を用いる反応）を用いることができる。

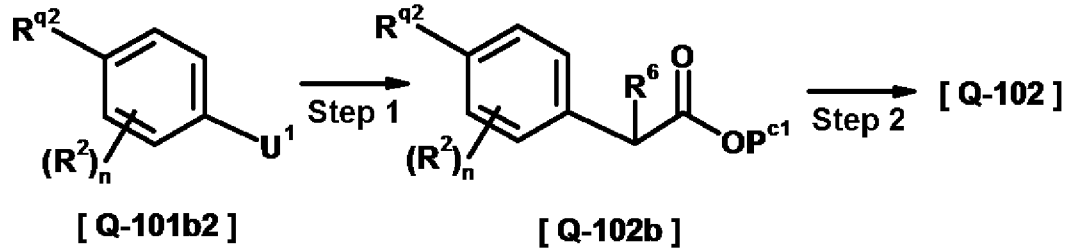
ステップ3

また、例えば、R^1が、C_{4-8}アルキル、またはグループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-4}アルキル等（ここに、R^1はC_{3-6}アルコキシ、1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、またはグループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ以外である）である式[Q-101a]、式[Q-301]又は式[Q-401a]の化合物は、式[Q-101b2]又は式[Q-401b2]の化合物から製造することができる。

該工程は、製造方法2-2に準じて、パラジウムを用いたクロスカップリング反応（鈴木反応等）を用いることができる。

[0261] 製造方法6-2B

[化114]



[式中、U1はアセチル又はエチルカルボニルである。各記号は前記記載の通りである。]

ステップ1

式[Q-102b]の化合物は、公知の2-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸-メチル-エステルから製造した2-(3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-フェニル)-プロピオン酸-メチル-エステル、又は以下の式[Q-101b2]の化合物から、製造方法１ステップ１に準じて製造することができる。

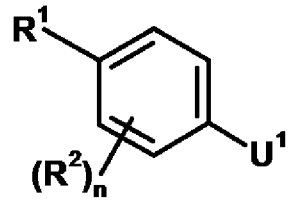
ステップ2

式[Q-102]の化合物は、式[Q-102b]の化合物から製造方法2-２に準じて製造することができる。

[0262] 製造方法6-3

製造方法1、3又は4の出発原料である式[Q-101a]、[Q-301]又は[Q-401a]：

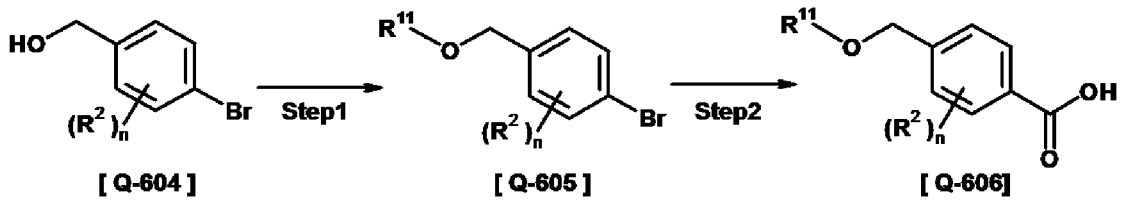
[化115]



[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物は、例えば以下の方法によっても製造することができる。

[化116]



[Q-604] [Q-605] [Q-606]

[式中、R^{11}は例えばC_{2-4}アルキルである。その他の記号は前記記載の通りである。]

[0263] ステップ1

式[Q-604]の化合物は、(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-メタノール、(4-ブロモ-3,5-ジメチル-フェニル)-メタノール、(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-メタノール等の市販の化合物を用いることができる。式[Q-605]の化合物は、式[Q-604]の化合物を、R^{11}-Br等の市販の化合物と水素化ナトリウム等の塩基存在下にて反応させることにより製造することができる。

溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド等が例示される。

R^{11}がtert-ブチルである式[Q-605]の化合物は、式[Q-604]の化合物を過塩素酸マグネシウムの存在下、二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させることにより製造することができる(例えばOrg. Lett., 2005, 7, 427-430記載の方法)。

[0264] ステップ2

式[Q-606]の化合物は、式[Q-605]の化合物から製造方法2-2の一酸化炭素挿入反応の方法に準じて製造することができる。

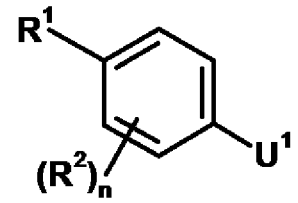
溶媒はトルエンと水の混合溶媒等が例示される。

式[Q-606]の化合物から、製造方法6-1に準じて対応する式[Q-101a]、[Q-301]又は[Q-401a]のホルミル、アセチル又はエチルカルボニル化合物を製造することができる。

[0265] 製造方法6-4

製造方法1、3又は4の出発原料である式[Q-101a]、[Q-301]又は[Q-401a]:

[化117]



[式中、各記号は前記記載の通りである。]

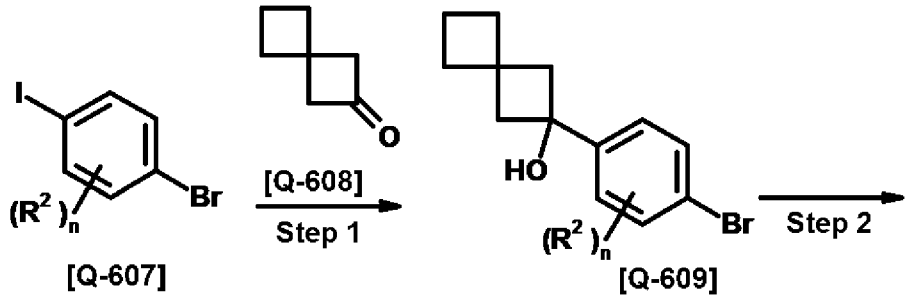
の化合物は、以下の式[Q-607]の化合物とケトン又はホルミルを有する化合物との炭素-炭素結合形成反応によっても製造することができる。

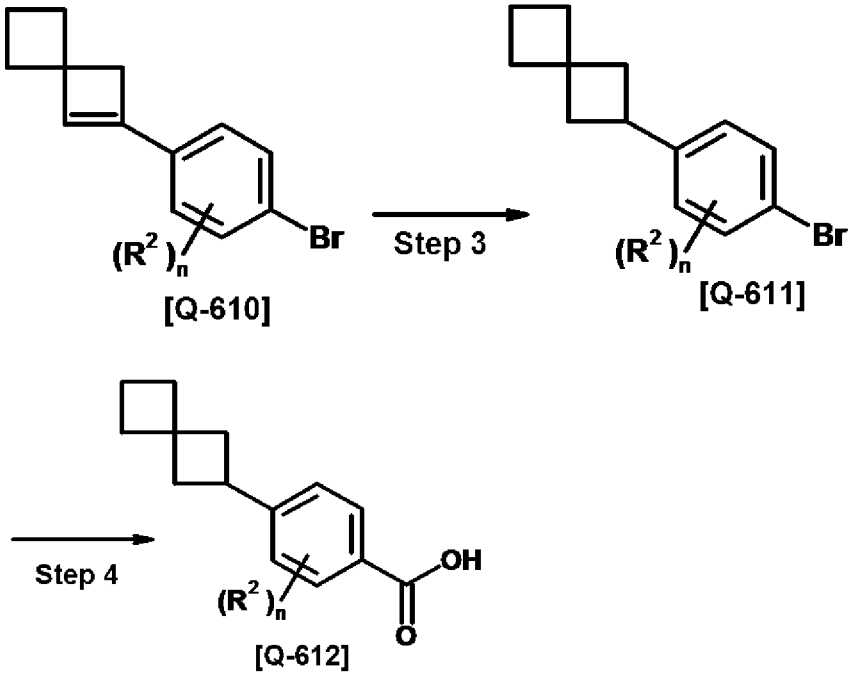
式[Q-607]の化合物としては、4-ブロモ-2-クロロ-1-ヨードベンゼン、5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン、4-ブロモ-2-エチルヨードベンゼン、5-ブロモ-2-ヨード-m-キシレン等の市販品を用いることができる。あるいは市販の5-ブロモ-2-ヨードフェノールを公知の方法によりベンジル化した2-ベンジルオキシ-4-ブロモ-1-ヨード-ベンゼン等が例示される。

ケトン又はホルミルを有する化合物は、スピロC_{6-11}シクロアルカノン、C_{4-6}シクロアルカノン等のケトンを有する化合物、又はC_{4-8}アルキルアルデヒド等のホルミルを有する化合物が例示される。

[0266] 例えば、ケトン又はホルミルを有する化合物としてのスピロC_{6-11}シクロアルカノンがスピロ[3.3]ヘプタン-2-オンである場合、式[Q-607]の化合物を以下のように反応させて以下の式[Q-612]の化合物を製造することができる。

[化118]





[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0267] ステップ1

式[Q-609]の化合物は、式[Q-607]の化合物をイソプロピルマグネシウムクロリド等によるハロゲン金属交換反応に付した後、式[Q-608]の化合物との付加反応により製造することができる。

溶媒は、THF、DME等が例示される。反応温度は-45℃から室温が例示される。

[0268] ステップ2

式[Q-610]の化合物は、塩基存在下、式[Q-609]の化合物のメシル化反応により製造することができる。

メシル化剤は、メタンスルホニルクロライド等が例示される。

塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が例示される。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。必要に応じて、トリメチルアミン塩酸塩等を触媒量加えてもよい。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン等が例示される。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、0℃から60℃が例示される。好ましい反応温度は0℃から室温である。

[0269] ステップ3

式[Q-611]の化合物は、触媒存在下、式[Q-610]の化合物を接触水素化反応させることにより製造することができる。

触媒は、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム炭素、ロジウム-アルミナ等が例示される。好ましい触媒は、ロジウム炭素である。

溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒は、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である。

式[Q-611]の化合物はまた、式[Q-609]の化合物をルイス酸存在下、還元することにより製造してもよい。

ルイス酸は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル等が例示される。

還元剤は、トリエチルシラン等が例示される。

溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が例示される。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は-78℃から室温が例示される。好ましい反応温度は、-78℃から室温である。

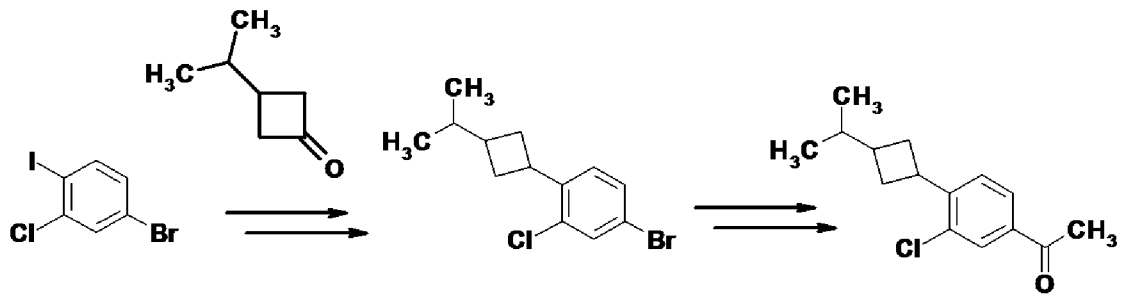
[0270] ステップ4

式[Q-612]の化合物は、式[Q-611]の化合物から製造方法6-3の一酸化炭素挿入反応の方法に準じて製造することができる。

式[Q-612]の化合物から、製造方法6-1に準じて対応する式[Q-101a]、[Q-301]又は[Q-401a]のホルミル、アセチル又はエチルカルボニル化合物を製造することができる。

[0271] 上記と同様にして、「同一または異なった1個から2個のC_{1-5}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル」のケトン体、例えば3-イソプロピル-シクロブタノンを用いて下記化合物を製造することができる。

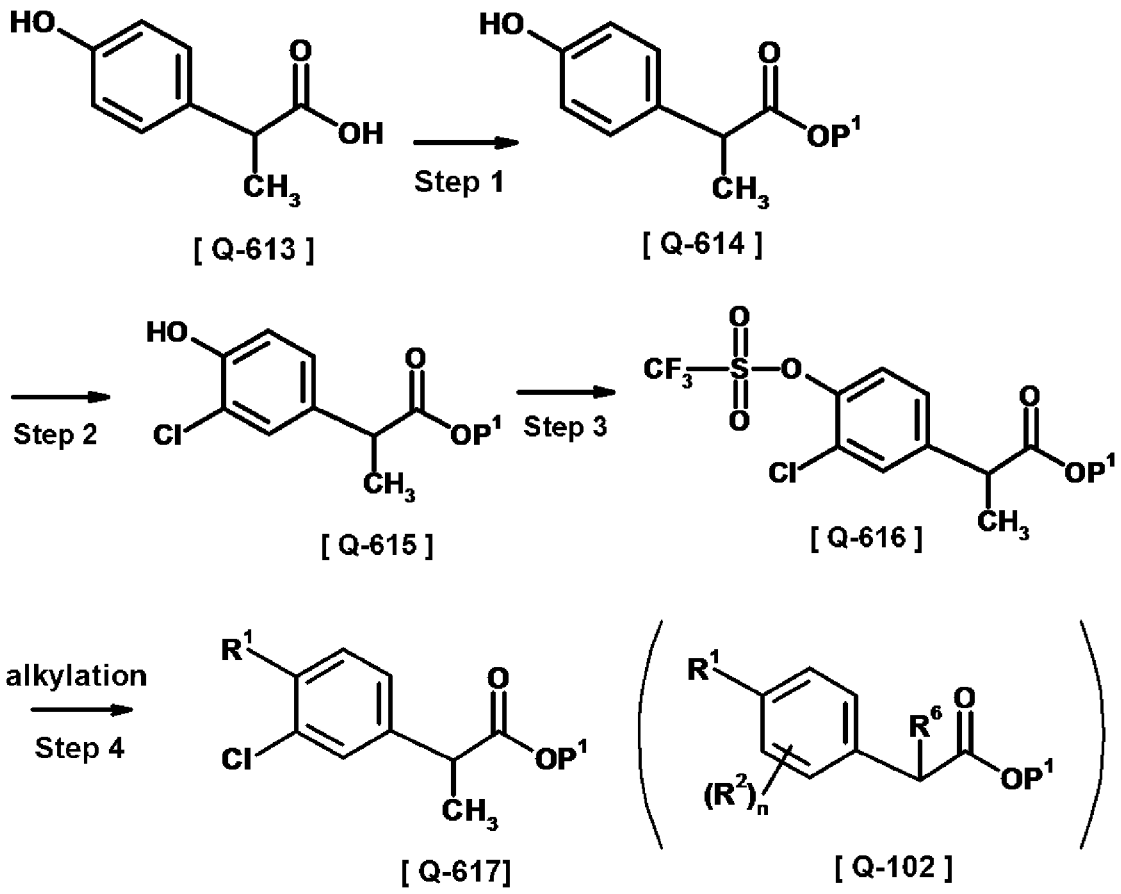
[化119]

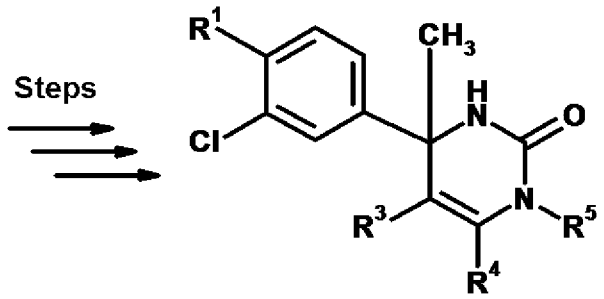


[0272] 製造方法6-5

製造方法1の中間体である式[Q-102]の化合物、例えば、R^2がクロロかつR^6がメチル等である式[Q-617]の化合物は、以下の方法によって製造することができる。

[化120]





[I-Ca]

[0273] ステップ1

式[Q-614]の化合物は、式[Q-613]の化合物をエステル化することにより製造することができる。例えば、塩化チオニルとメタノールを用いた場合、メチルエステルを得ることができる。式[Q-613]の化合物は、2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸等の市販品を用いることができる。

ステップ2

式[Q-615]の化合物は、式[Q-614]の化合物にN-クロロコハク酸イミド(NCS)等を用いたクロロ化反応により製造することができる。

溶媒はアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が例示される。好ましい溶媒はN,N-ジメチルホルムアミドである。

ステップ3

式[Q-616]の化合物は、式[Q-615]の化合物に塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いた反応により製造することができる。

塩基は、トリエチルアミン、ピリジン等が例示される。好ましい塩基は、ピリジンである。

溶媒はトルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が例示される。好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は、0℃から室温が例示される。好ましい反応温度は0℃である。

ステップ4

式[Q-617]の化合物は、式[Q-616]の化合物から製造方法2-2記載のクロスカップリング反応（例えば、鈴木反応や園頭反応等）することより製造することができる。

園頭反応を用いた場合、得られたアルキニレン化合物は、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム-アルミナ等の触媒による接触水素添加反応によりアルキレン化合物に変換することができる。

ステップ4以降の製造工程

R^2がクロロかつR^6がメチル等である式[I]の化合物（すなわち、式[I-Ca]の化合物）は、式[Q-617]を用いて、製造方法1記載の各種反応により製造することができる。

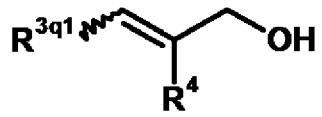
[0274] 製造方法7

出発原料等の製造方法（その1）

製造方法7-1

式[Q-104]：

[化121]

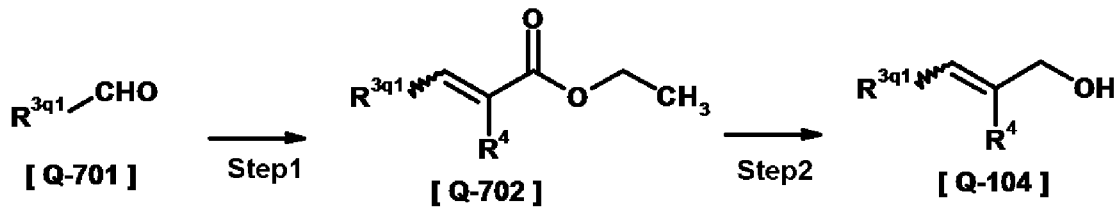


[Q-104]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物としては、4-メチル-2-ペンタン-1-オール、4-メチル-2-ヘキセン-1-オール、4,4-ジメチル-2-ペンテン-1-オール、2,4-ジメチル-2-ペンテン-1-オール等の市販の化合物等を用いてもよく、あるいは該化合物は以下の方法により製造することができる。

[化122]



[Q-701] Step1 [Q-702] Step2 [Q-104]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0275] ステップ1

式[Q-702]の化合物は、式[Q-701]の化合物およびホスホノ酢酸トリエチル

等のアルキルホスホン酸ジエステルから、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応（Horner-Wadsworth-Emmons Reaction）することにより製造することができる。

ステップ2

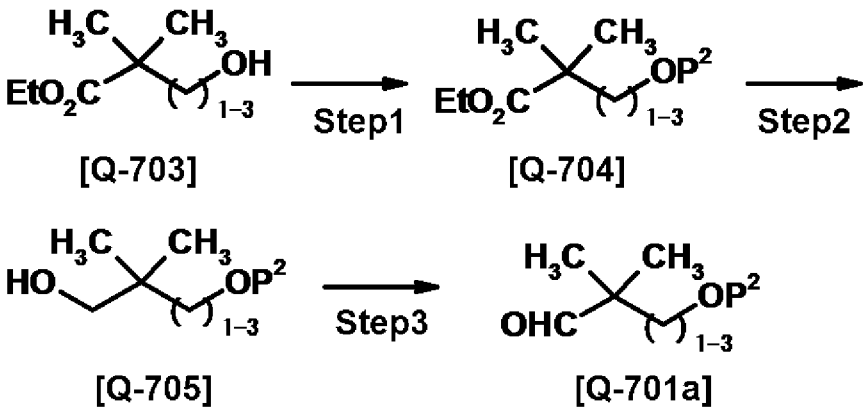
式[Q-104]の化合物は、式[Q-702]の化合物から製造方法6-1ステップ2に準じたDIBAL還元により製造することができる。

式[Q-701]の化合物としては、2-メチルプロピルアルデヒド、イソバレルアルデヒド、3,3-ジメチルブチルアルデヒド、4-メチルペンチルアルデヒド等の市販品のアルデヒドを用いてもよく、又は該化合物は公知の方法により製造することができる。

[0276] 式[Q-701]の化合物の製造（その1）

例えば、式[Q-701a]の化合物は式[Q-703]の化合物から製造することができる。

[化123]



[式中、各記号は前記記載の通りである。]

ステップ1

式[Q-704]の化合物は、式[Q-703]の化合物（例えば、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロパン酸メチルエステル、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブタン酸メチルエステル、5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ペンタン酸メチルエステル等の市販品の化合物）の水酸基を、文献記載の方法（例えば、Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition

, Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 165-215記載の方法）に準じて、トリメチルシリル（TMS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBS）等で保護することにより製造することができる。

ステップ2

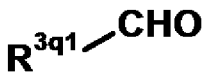
式[Q-705]の化合物は、式[Q-704]の化合物から、製造方法6-1のステップ２に準じたDIBAL還元により製造することができる。

ステップ3

式[Q-701a]の化合物は、式[Q-705]の化合物をSO_3・PyによるParikh-Doering酸化反応等により製造することができる。

[0277] 式[Q-701]の化合物の製造（その2）

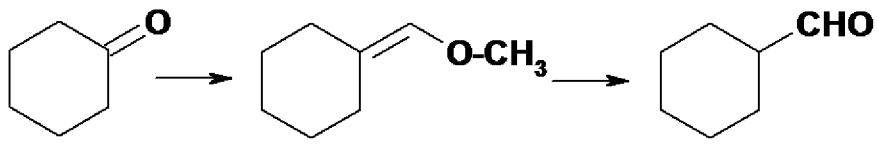
[化124]



[Q-701]

式[Q-701b]の化合物は、グループX^bより選択される同一または異なった1個から３個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルカノンとWittig試薬から文献記載の方法（例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14(20), 5199-5203記載の方法）によっても製造することができる。例えば、R^{3q1}がシクロヘキシルの場合、以下に例示される。

[化125]

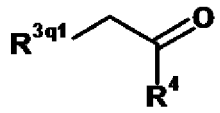


[Q-701b]

[0278] 製造方法7-2

式[Q-302]：

[化126]



[Q-302]

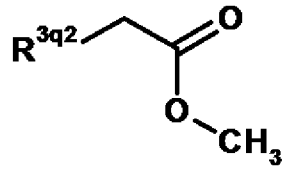
[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物としては、3,3-ジメチル-ブチルアルデヒド、4-メチル-ペンタナール、シクロヘキシル-アセトアルデヒド、2-ブタノン等の市販品のアルデヒド、又はケトンを用いてもよく、あるいは該化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、式[Q-302]の化合物においてR4がHである化合物（アルデヒド化合物）は、上記式[Q-701]の化合物から、文献記載の方法（例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14 (20), 5199-5203記載の方法）に準じて、増炭反応することにより製造することができる。また、例えば、式[Q-302]の化合物においてR4がメチルである化合物（ケトン化合物）は、上記式[Q-701]の化合物から、文献記載の方法（例えば、Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1276-1278記載の方法）に準じて、増炭反応することにより製造することができる。

[0279] 製造方法７－３

式[Q-404]：

[化127]



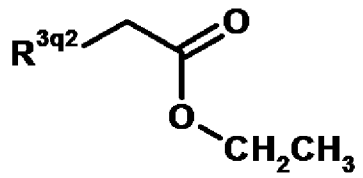
[Q-404]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物は、3-メチル-ブチル酸メチルエステル、4-メチルバレリル酸メチルエステル(すなわち、4-メチル-ペンタン酸メチルエステル)、5-メチルヘキサン酸メチルエステル等の市販品のエステルを用いてもよく、あるいは該化合物は公知の方法により製造することができる。

式[Q-404]の化合物のメチルエステルは、エチルエステルであってもよい。

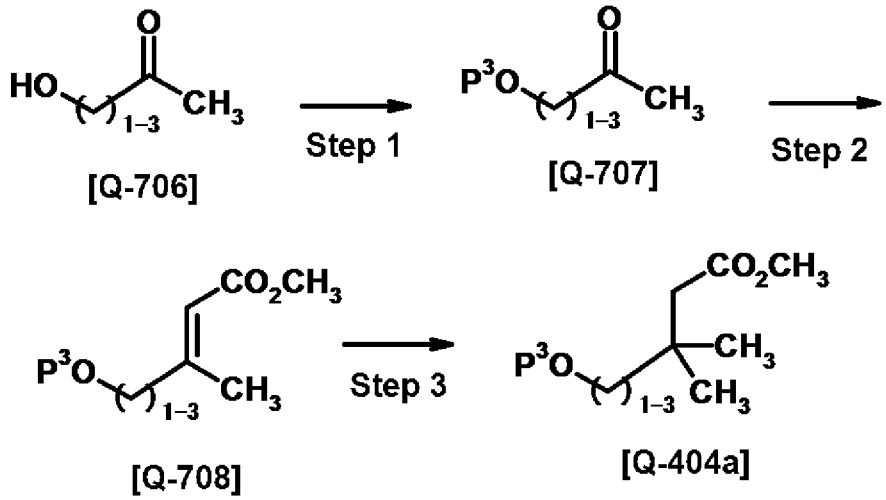
[化128]



[0280] 該エステル化合物は、例えば、グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルカノン、又は市販の1-ヒドロキシプロパン-2-オン、1-ヒドロキシブタン-2-オン、1-ヒドロキシペンタン-2-オン等の化合物の水酸基をTBDPS、ベンジル等で保護した化合物から、アルキルホスホン酸ジエステルを用いたホーナー・ワズワース・エモンズ反応等により製造することができる。

また、例えば式[Q-404a]の化合物は、以下の製造方法により合成することができる。

[化129]



[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0281] ステップ1

式[Q-707]の化合物は、式[Q-706]の化合物から、製造方法7-1に準じてアルコールの保護反応により製造することができる。

ステップ2

式[Q-708]の化合物は、式[Q-707]の化合物から、製造方法7-1ステップ1に準じてホーナー・ワズワース・エモンズ反応することにより製造することができる。

ステップ3

式[Q-404a]の化合物は、式[Q-708]の化合物から、銅触媒存在下、メチルリチウムを用いた1,4-付加反応（例えば、J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(44), 16016-16017記載の方法）により製造することができる。

[0282] 製造方法8

出発原料等の製造方法（その2）

製造方法8-1

式[Q-408]：

[化130]

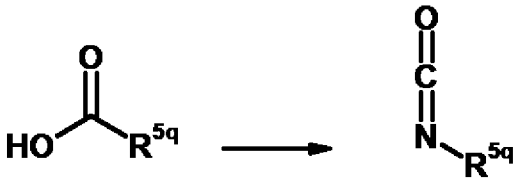
[Q-408]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物としては、6-イソシアネート-ヘキサン酸エチルエステル、2-イソシアネート-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル、3-イソシアネート-プロピオン酸メチルエステル、4-イソシアネート-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル、4-イソシアネート安息香酸エチルエステル等の市販品を用いてもよく、あるいは該化合物は公知の方法によっても製造することができる。

例えば、式[Q-408]の化合物は、以下のような方法により製造することができる。

[化131]



[Q-801] [Q-408]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

式[Q-408]の化合物は、式[Q-801]の化合物（例えば、3-(メトキシカルボニル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸、1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸、3-[1-(エトキシカルボニル)シクロプロピル]プロパン酸等の市販品）から製造方法1ステップ5に準じて、アジド化反応に続くCurtius転位反応により製造することができる。

[0283] 製造方法8-2

式[Q-108]：

[化132]

[Q-108]

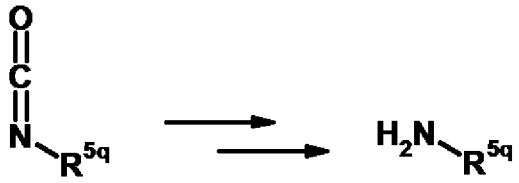
[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物としては、3-アミノプロパン酸メチル、3-アミノシクロペンタンカルボン酸メチル、2-(2-アミノエトキシ)酢酸-tert-ブチル、4-アミノ安息香酸エチルエステル、3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル塩酸塩等の市販品を用いてもよく、あるいは該化合物は公知の方法によっても製造することができる。

例えば、式[Q-108]の化合物は、式[Q-408]の化合物とベンジルアルコールまたはt-BuOHとを反応させてアミノ基を、tert-ブトキシカルボニル基（Boc基）、あるいはベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）により保護した化合物とし、次いで公知の方法（例えば、Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, Weinheim, Germany,

Wiley-VCH, 725-735, 748-756記載の方法）に準じて、Boc基あるいはCbz基を脱保護することにより製造することができる。

[化133]



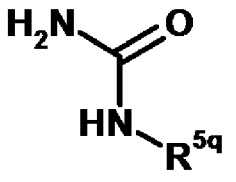
[Q-408] [Q-108]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

[0284] 製造方法８－３

式[Q-303]：

[化134]



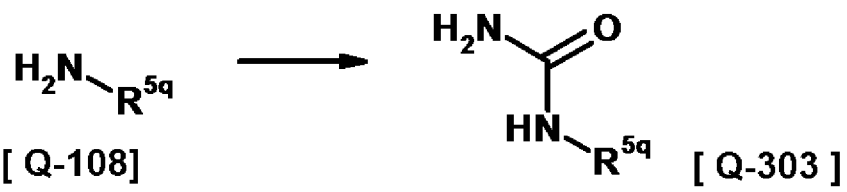
[Q-303]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

の化合物としては、ウレイド-酢酸エチルエステル、2,2-ジメチル-3-ウレイド-プロピオン酸エチルエステル、3-ウレイド-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル、4-ウレイド-安息香酸エチルエステル等の市販のウレア化合物を用いてもよく、あるいは該化合物は公知の方法によっても製造することができる。

例えば、式[Q-303]の化合物は、以下のような方法により製造することができる。

[化135]



[Q-108] [Q-303]

[式中、各記号は前記記載の通りである。]

式[Q-303]の化合物は、式[Q-108]の化合物およびイソシアン酸トリメチルシリルから製造することができる。

塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン(DMAP)等が例示され、これらは単独又は2種以上を混合して使用することができる。好ましい塩基は、トリエチルアミンとジメチルアミノピリジンの混合物である。

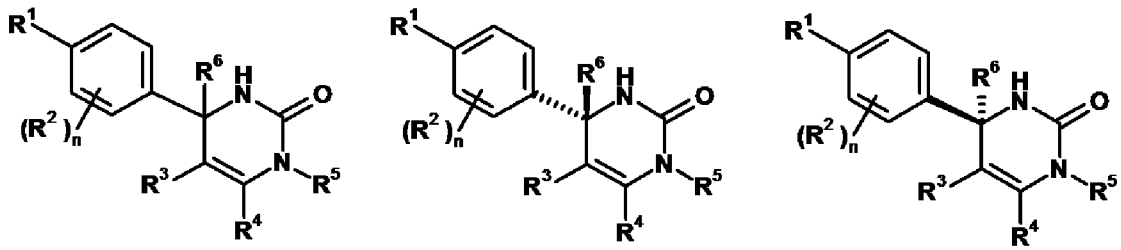
溶媒は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル等が例示される。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、氷冷下から120℃が例示される。好ましい反応温度は80℃である。

[0285] 製造方法9

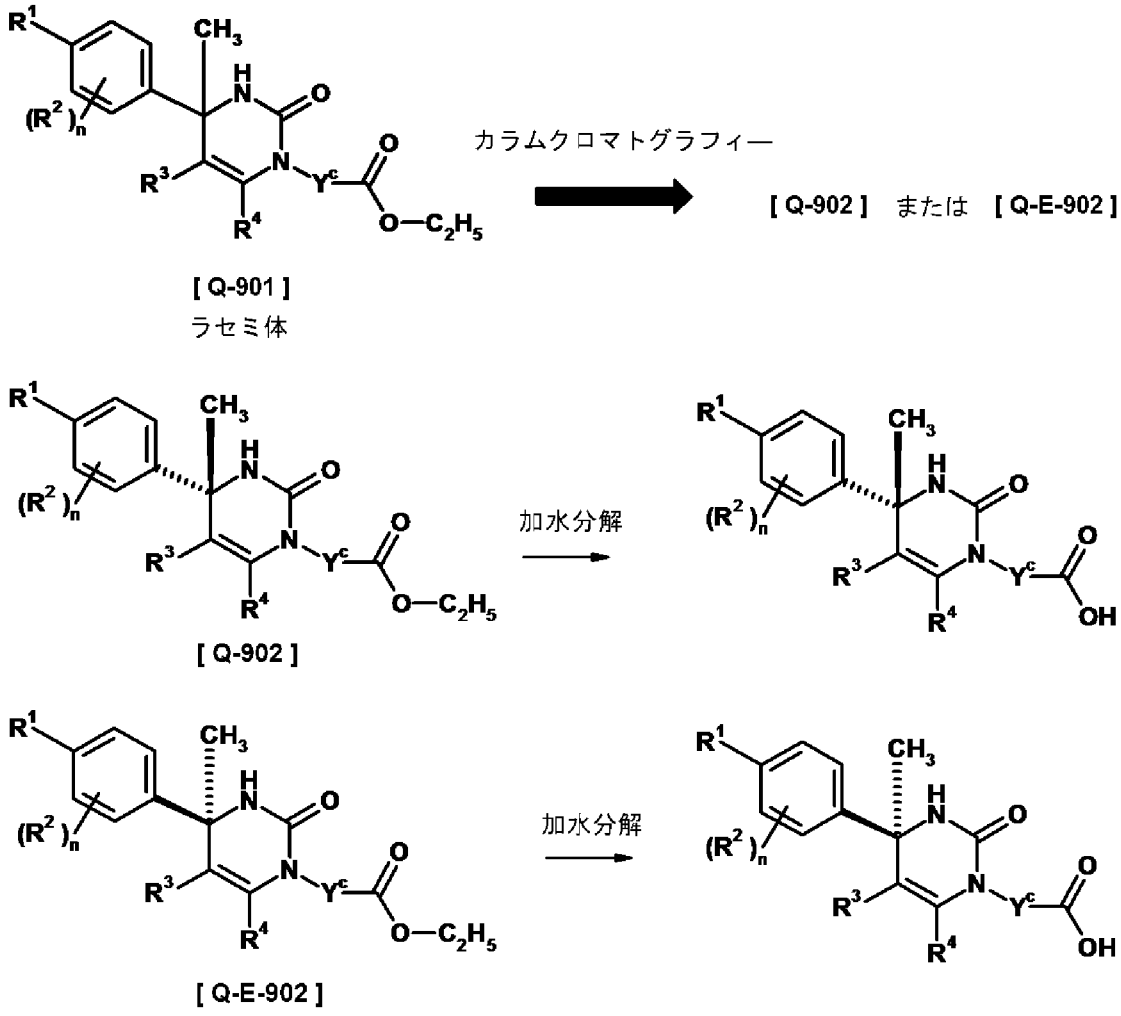
製造方法1、2、または3で得られた式[I]のラセミ体、または式[I]の化合物の中間体である式[Q-110]のラセミ体、または式[Q-201]のラセミ体は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーにより、目的とするエナンチオマーに分離することができる。

[化136]



例えば、下記式において、「R^6がメチル」、かつ、「R^5が-Y^c-COO-C_2H_5」であるラセミ体[Q-901]の場合、まず、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーにより、式[Q-902]の化合物と式[Q-E-902]の化合物に分離精製し、次いで、分離した各エナンチオマーを加水分解することにより、目的とする化合物を得ることができる。

[化137]



分取条件は、例えば以下のいずれかである。なお、移動相は化合物の極性に応じて、適宜調整することができ、各溶媒の混合比を変更してもよい。

分取条件A：

分取機器；リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分析工業株式会社

カラム；ダイセル CHIRALPAK IA 2.0cmφ×25cm

移動相；ヘキサン：2-プロパノール＝90：10

流速；10.0mL/min

検出；UV(254nm)

分取条件B：

分取機器；リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分

析工業株式会社

カラム; 日本分析工業 JAIGEL-ODS-AP, SP-120-10, 2.0cmφ×25cm

移動相; アセトニトリル：H_2O：ギ酸=90：10：0.1

流速; 10.0mL/min

検出; UV(220nm)

[0286] 本明細書において、例えば以下の略語も用いることがある：

DMF： ジメチルホルムアミド

TBAF： フッ化テトラブチルアンモニウム

NMP： N-メチルピロリドン

GrubbsCat.2nd： (1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム

$PdCl_2$(dppf)： ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム

実施例

[0287] 式[I]の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法を実施例によって、具体的に説明する。しかしながら、式[I]の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。

なお、例えば「シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：50→1：5)で精製する」とは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いる精製において、まず、混合比1：50（酢酸エチル：ヘキサン）の混合液で溶出し、ついで混合比1：5（酢酸エチル：ヘキサン）の混合液で溶出する作業を意味する。また、「d.r.」とは、ジアステレオマー比を表す。融点測定は、融点測定機器（Ｙａｎａｃｏ ＭＰ－５００Ｄ、柳本製作所製）を用いて測定した。

[0288] 実施例5

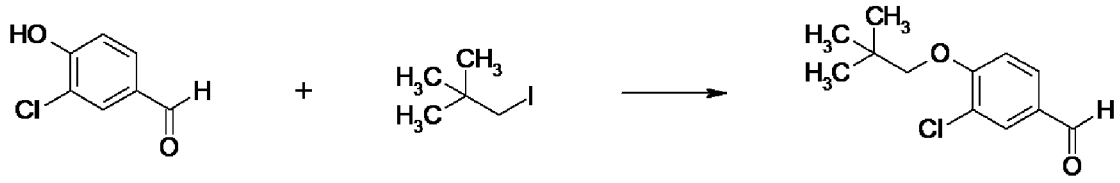
4-{5-tert-ブチル-4-[3-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-フェニル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ブタン酸（光学活性体）の製

造

第1工程

3-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-ベンズアルデヒド

[化138]

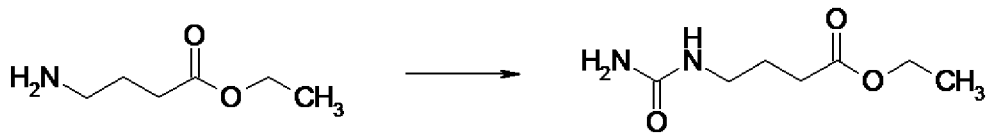


3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5g)および1-ヨード-2,2-ジメチルプロパン(8.5mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)に混合した。反応液に炭酸セシウム(4.43g)を加え、反応液を100℃で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(4.82g)を得た。

[0289] 第2工程

4-カルバモイルアミノブタン酸　エチルエステル

[化139]



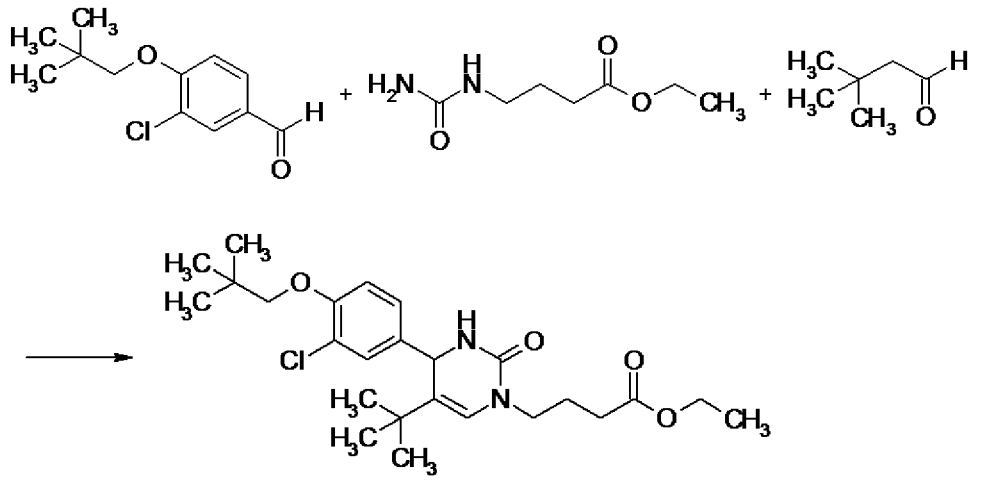
4-アミノ酪酸エチル塩酸塩(3.00g)、トリエチルアミン(2.49mL)および4-ジメチルアミノピリジン(218mg)をテトラヒドロフラン(40mL)に混合した。反応液にイソシアン酸トリメチルシリル(2.37mL)を加え、反応液を80℃で3.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸エチルを加えた。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えることで析出した固体を濾取することにより、表題化合物(2.48g)を得た。

[0290] 第3工程

4-{5-tert-ブチル-4-[3-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-フェニル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ブタン酸　エチルエステル（

光学活性体）

[化140]



3-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-ベンズアルデヒド(510mg)および4-カルバモイルアミノブタン酸　エチルエステル(261mg)をアセトニトリル(1.6mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.8mL)に混合した。反応液にトリメチルクロロシラン(0.19mL)を加え、反応液を30分攪拌した。反応液に3,3-ジメチルブチルアルデヒド(0.19mL)を加え、反応液を80℃で2.5時間攪拌した。室温にて反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：クロロホルム＝1：2)で精製し、ついで、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：クロロホルム＝1：2)で精製することにより、表題化合物のラセミ体(147.4mg)を得た。リサイクル分取液体クロマトグラフを用いて、このラセミ体を分離精製した。

リサイクル分取液体クロマトグラフ（分取条件A1）にて、先に溶出されたフラクションの化合物として表題化合物(64.5mg)を得た。本化合物を分析用カラムダイセル CHIRALPAK IA-3(分析条件B1)で分析したところ、保持時間6.6分、光学純度は>99%eeであった。

リサイクル分取液体クロマトグラフ（分取条件A1）にて、後に溶出されたフラクションの化合物として表題化合物のエナンチオマー（実施例6のエチル

エステル体）を得た。本化合物を分析用カラムダイセル CHIRALPAK IA-3で分析(分析条件B1)したところ、保持時間9.5分、光学純度は>99%eeであった。

分取条件を以下に示す。

（分取条件A1）

分取機器; リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分析工業株式会社

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA 2.0 cmφ×25 cm

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝70：30

流速; 10.0 mL/min

検出; UV(220nm)

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

（分析条件B1）

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ×15 cm

カラム温度; 40℃

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝80：20

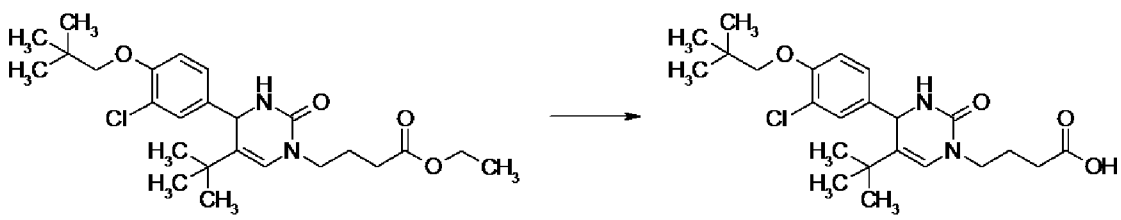
流速; 1.0mL/min

検出; UV(220nm)

[0291] 第4工程

4-{5-tert-ブチル-4-[3-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-フェニル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ブタン酸（光学活性体）

[化141]



第3工程で得られた4-{5-tert-ブチル-4-[3-クロロ-4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-フェニル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ブタン酸

エチルエステル(63mg)をエタノール(0.5 mL)に混合した。反応液に4M 水酸化リチウム水溶液(0.07mL)を加え、反応液を室温で3.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に2M 塩酸水溶液と水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン-ジイソプロピルエーテル混合溶媒(1：1)を加えることで析出した固体を濾取することにより、表題化合物(47.8mg)を得た。

キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られたエナンチオマー化合物の保持時間は13.5分であり、光学純度は>99%eeであった。なお、もう一方のエナンチオマーの保持時間は16.7分あった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AS-3R 0.46 cmφ×15 cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：トリフルオロ酢酸＝30：70：0.1

流速; 0.5mL/min

検出; UV(220nm)

[0292] 実施例87

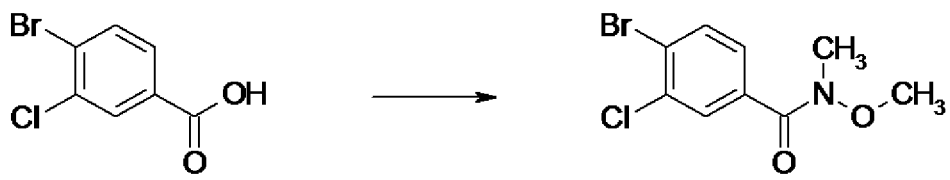
3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸の製造

（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）

第1工程

4-ブロモ-3-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド

[化142]



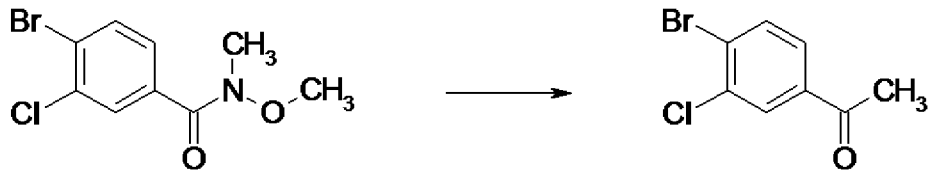
4-ブロモ-3-クロロ-安息香酸(100g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(49.7g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(13.0g)およびジイソプロピルエチルアミン(103.8mL)をアセトニトリル(800mL)に混合した。氷冷下、反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(97.6g)を4回に分けて加え、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液にトルエン(1L)、水(500mL)を加え分層した後、水層をトルエン(500ml)で2回抽出した。得られた有機層すべてまとめて1M 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(115.8g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.36 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 7.47 (dd, J＝8.32, 1.85Hz, 1H), 7.66 (d, J＝8.32Hz, 1H), 7.81 (d, J＝1.85Hz, 1H)

[0293] 第2工程

1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-エタノン

[化143]



4-ブロモ-3-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド(115g)をテトラヒドロフラン(575mL)に混合した。氷冷下、反応液に1M メチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(516mL)を滴下し、反応液を氷冷下2時間撹拌した。氷冷下、反応液に1M 塩酸(550mL)を滴下し、ついで酢酸エチル(500ml)を加えた。混合液を分層した後、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層をすべてまとめて水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルとヘキサンを加えることで析出した固体を濾取することにより、表題化合物(91.5g)を得た。

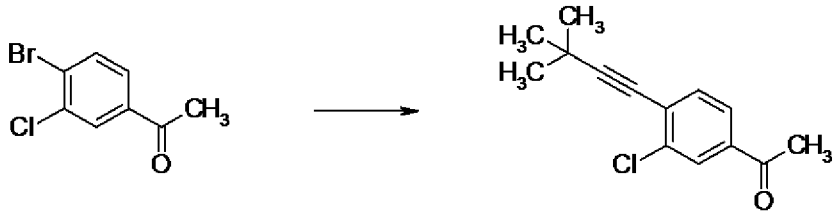
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.59 (s, 3H), 7.68 (dd, J＝8.32, 1.85Hz, 1H),

7.74 (d, J＝8.32Hz, 1H), 8.02 (d, J＝1.85Hz, 1H)

[0294] 第3工程

1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-エタノン

[化144]



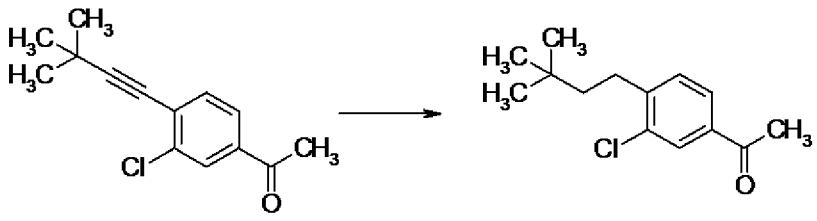
アルゴンガス雰囲気下、1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-エタノン(78g)、トリエチルアミン(390mL)、3,3-ジメチル-ブタ-1-イン(53.2mL)およびヨウ化銅(6.4g)をN,N-ジメチルホルムアミド(46mL)に混合した。反応液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(23.5g)を加え、反応液を90℃で2時間撹拌した。室温にて反応液に飽和塩化アンモニウム水、酢酸エチル-ヘキサン混合溶液(1：1)、セライトを加え、10分撹拌した。不溶物を濾去後、濾液を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液(1：1)で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、0.5M 塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：30→1：13)で精製することにより、表題化合物(75.37g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.35 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 7.49 (d, J＝7.97Hz, 1H), 7.74 (dd, J＝7.97, 1.69Hz, 1H), 7.95 (d, J＝1.69Hz, 1H)

[0295] 第4工程

1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-エタノン

[化145]



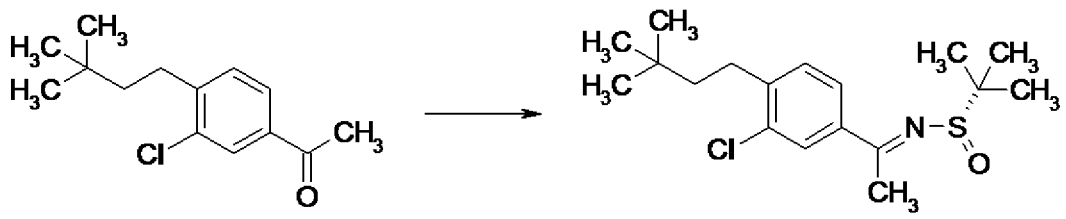
1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-エタノン(22.3g)をテトラヒドロフラン(112mL)およびメタノール(112mL)に混合した。反応液に5w/w%ロジウム/アルミナ(2.23g)を加え、常圧の水素ガス雰囲気下、反応液を8.5時間撹拌した。ロジウム/アルミナを濾去後、濾液を減圧濃縮した。この操作をさらに二回繰り返し得られた残渣をまとめてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：50)で精製することにより、表題化合物(58.0g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.45 - 1.48 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 7.31 (d, J＝7.92Hz, 1H), 7.76 (dd, J＝7.92, 1.79Hz, 1H), 7.92 (d, J＝1.79Hz, 1H)

[0296] 第5工程

(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-エタ-(E)-イリデン]-アミド

[化146]



1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-エタノン(56.1g)、(S)-(-)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸アミド(29.05g)をシクロペンチルメチルエーテル(234mL)に混合した。反応液にオルトチタン酸テトラエチル(98.3mL)を加え、反応液を110℃で4.5時間撹拌した。氷冷下、この溶液を10w/w% 塩化アンモニウム水溶液(300mL)-酢酸エチル(200mL)混合液に滴下し、混合液を室温で30分撹拌した。混合液にセライトを加え、混合液を更に30分室温で撹拌した。不溶物を濾去後、濾液を30w/w% 塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：50→1：33→1：20→1：10→

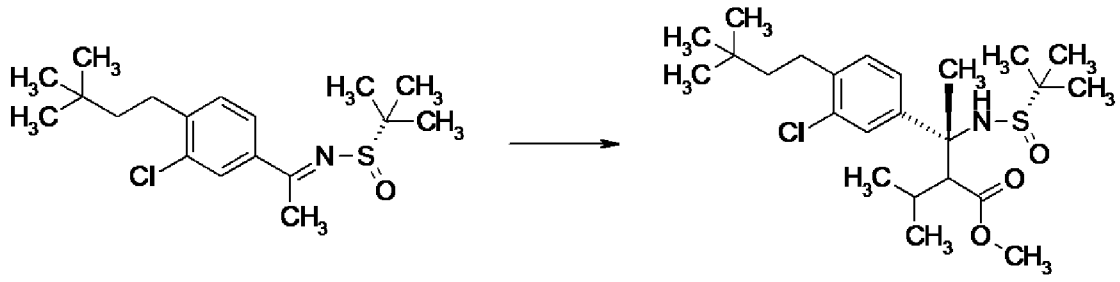
1：5)で精製することにより、表題化合物(69.86g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.45 - 1.47 (m, 2H), 2.70 - 2.75 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 7.26 (d, J＝8.09Hz, 1H), 7.68 (dd, J＝8.09, 1.74Hz, 1H), 7.84 (d, J＝1.74Hz, 1H)

[0297] 第6工程

(R)-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-3-((S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル

[化147]



アルゴンガス雰囲気下、ジイソプロピルアミン(52.7mL)をテトラヒドロフラン(341mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1.63M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(220mL)を滴下し、反応液を-78℃で40分撹拌した。反応液に3-メチル-ブチル酸メチルエステル(45mL)をテトラヒドロフラン(34mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-78℃でさらに1時間撹拌した。反応液に1M クロロチタン(IV)トリイソプロポキシド/ヘキサン溶液(682mL)を滴下し、反応液を-78℃でさらに30分撹拌した。反応液に(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-エタ-(E)-イリデン]-アミド(60.73g)をテトラヒドロフラン(34mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-78℃で10分間撹拌し、ついで、-40℃でさらに2時間撹拌した。-78℃に冷却した反応液を氷冷下、塩化アンモニウム水溶液に滴下した。得られた混合液を氷冷下1時間撹拌した後、不溶物を濾去した。濾液を分層し、有機層を塩化アンモニウム水、塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20→1：10→1：4

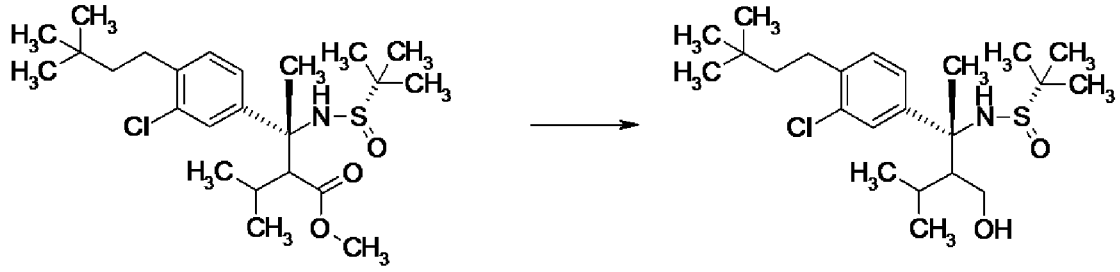
→1：3)で精製することにより、表題化合物(64.91g)をエステルのα位イソプロピル基によって生じるジアステレオマーの混合物として得た(d.r.＝90：10)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J＝6.82Hz, 0.3H), 0.92 (d, J＝2.31Hz, 2.7H), 0.93 (d, J＝2.31Hz, 2.7H), 0.98 (s, 8.1H), 0.99 (s, 0.9H), 1.01 (d, J＝6.82Hz, 0.3H), 1.25 (s, 8.1H), 1.34 (s, 0.9H), 1.44 - 1.49 (m, 2H), 1.86 (s, 0.3H), 1.89 (s, 2.7H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.46 (d, J＝3.93Hz, 0.1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 2.83 (d, J＝3.93Hz, 0.9H), 3.59 (s, 2.7H), 3.70 (s, 0.3H), 5.04 (brs, 0.9H), 5.42 (brs, 0.1H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 7.39 (d, J＝2.08Hz, 0.9H), 7.43 (d, J＝1.85Hz, 0.1H)

[0298] 第7工程

(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}アミド

[化148]



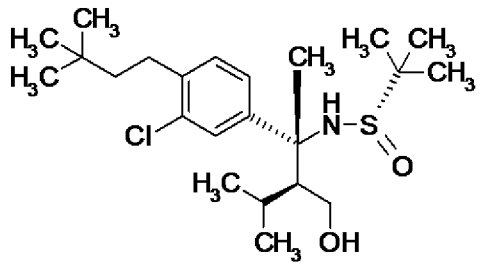
アルゴンガス雰囲気下、(R)-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-3-((S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-ブチル酸メチルエステル(54.9g)をトルエン(384mL)に混合した。-78℃にて反応液に1M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液(415mL)を滴下し、反応液を-78℃で50分間撹拌、ついで徐々に0℃へと昇温し3時間撹拌した。氷冷下、反応液にメタノールを滴下、ついで、ロッシェル塩水溶液を滴下した。この混合液に酢酸エチルを加えた後、室温で3時間撹拌した。得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次

洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えることで析出した固体を濾取することにより、表題化合物(42.0g, d.r.＝95：5)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J＝7.06Hz, 3H), 0.75 (d, J＝7.06Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 1.17 - 1.26 (m, 1H), 1.47 - 1.52 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.04 - 2.09 (m, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.17 (d, J＝8.04Hz, 1H), 7.23 (dd, J＝8.04, 1.91Hz, 1H), 7.40 (d, J＝1.91Hz, 1H)（メジャーアイソマーのみ記載）

表題化合物における4級不斉炭素の絶対立体配置は、表題化合物のメジャーアイソマー（下記化合物）を精製し、単結晶Ｘ線構造解析に付することにより確認した。

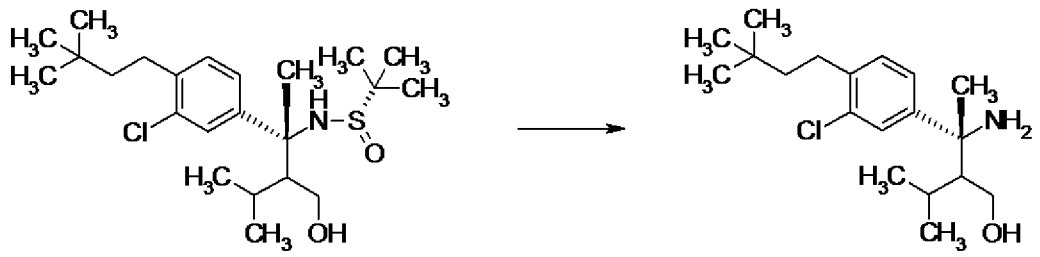
[化149]



[0299] 第8工程

(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール

[化150]



(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}アミド(41

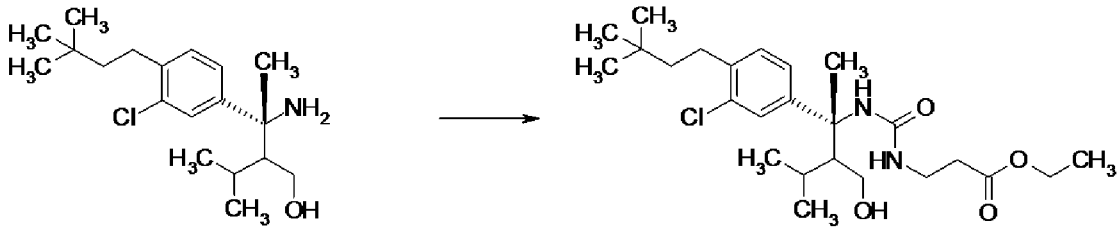
.4g)をメタノール(207mL)、テトラヒドロフラン(21ml)に混合した。氷冷下、反応液に2M 塩化水素/メタノール溶液(193mL)を滴下し、反応液を室温で三時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加えた。氷冷下、この混合液に炭酸ナトリウム水溶液を水層のpHが10になるまで加えた。この混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより表題化合物(29.0g, d.r.＝95：5)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.80 (d, J＝7.00Hz, 3H), 0.85 (d, J＝7.00Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.35 - 1.42 (m, 1H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 3.70 (dd, J＝11.59, 3.38Hz, 5H), 3.92 (dd, J＝11.59, 9.18Hz, 1H), 7.21 - 7.22 (m, 2H), 7.36 (d, J＝1.69Hz, 1H) (メジャーアイソマーのみ記載)

[0300] 第9工程

3-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-プロピオン酸　エチルエステル

[化151]



(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール(29.0g)をテトラヒドロフラン(203mL)に混合した。氷冷下、この反応液に3-イソシアネートプロピオン酸エチルエステル(11.8mL)を加え、反応液を室温で100分間撹拌した。氷冷下、反応液に3-イソシアネートプロピオン酸エチルエステル(1.18mL)を加え、反応液を室温で75分間撹拌した。室温で反応液に3-イソシアネートプロピオン酸エチルエステル(0.59mL)を加え、反応液を室温で2時間撹拌した。この混合液にN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン(1.73mL)を加え、室温で40分撹拌した。反応液に0.1M 塩酸

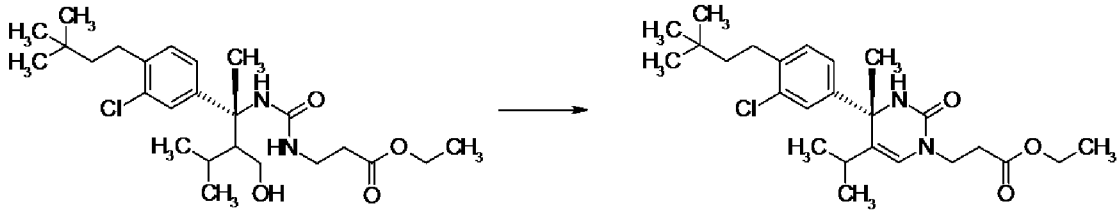
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：クロロホルム＝1：10→1：5→1：3)で精製することにより、表題化合物(41.6g, d.r.＝95：5)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.77 (d, J＝6.94Hz, 3H), 0.83 (d, J＝6.94Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.25 (t, J＝7.03Hz, 3H), 1.48 (dt, J＝9.02, 4.05Hz, 2H), 1.52 - 1.58 (m, 1H), 1.71 - 1.74 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.82 (brs, 1H), 3.31 (q, J＝6.17Hz, 2H), 3.80 (d, J＝11.10Hz, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 4.12 (q, J＝7.03Hz, 2H), 4.49 (t, J＝6.01Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.16 (d, J＝8.15Hz, 1H), 7.25 (dd, J＝8.15, 2.03Hz, 1H), 7.38 (d, J＝2.03Hz, 1H) (メジャーアイソマーのみ記載)

[0301] 第10工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル

[化152]



3-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-プロピオン酸エチルエステル(17.1g)、ヨードベンゼンジアセタート(13.3g)をジクロロメタン(143mL)に混合した。氷冷下、反応液に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル フリーラジカル(17.5mg)をジクロロメタン(2ml)に混合した溶液を加え、反応液を室温で18時間撹拌した。氷冷下、反応液にトリフルオロ酢酸(10.78mL)を加え

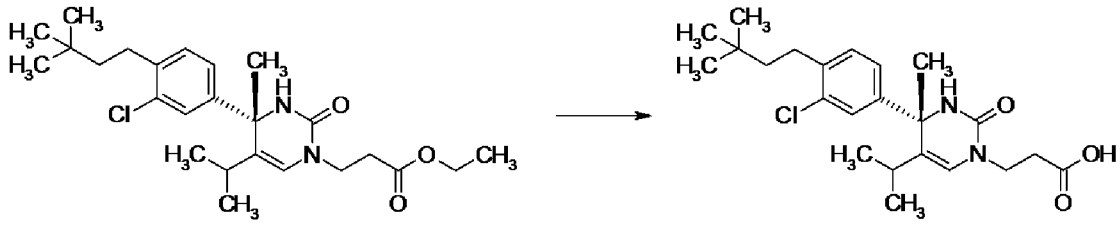
た後、反応液を室温で1時間撹拌した。氷冷下、反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、ついで、炭酸水素カリウム水溶液を加えた。得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20→1：9→1：7→1：4→1：3)で精製することにより、表題化合物(18.3g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J＝6.94Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.04 (d, J＝6.94Hz, 3H), 1.28 (t, J＝7.17Hz, 4H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 4H), 3.78 (t, J＝6.59Hz, 2H), 4.16 (q, J＝7.17Hz, 3H), 4.61 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.16 (d, J＝8.04Hz, 1H), 7.24 (dd, J＝7.94, 2.02Hz, 1H), 7.38 (d, J＝2.02Hz, 1H)

[0302] 第11工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化153]



実施例87(光学活性スルフィンアミドを用いた製造法)第1から第10工程を繰り返し実施して得た3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸エチルエステル(34.8g)をエタノール(350mL)に混合した。氷冷下、反応液に4M 水酸化ナトリウム水溶液(38.7mL)を滴下し、反応液を室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に水を加えた。氷冷下、混合溶液に6M 塩酸(25.8mL)を加えた。析出した固体を酢酸エチルで溶かした後、酢酸

エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール(500mL)を加え、再度減圧濃縮した。得られた残渣を水(600mL)に混合した。氷冷下、反応液に4M 水酸化ナトリウム水溶液(26.85mL)を加えた。ついで、氷冷下、反応液に6M 塩酸(17.9mL)を加え、氷冷下、反応液を30分間撹拌した。さらに6M 塩酸を反応液のpHが2になるまで加え、氷冷下、反応液を30分間撹拌した。析出した固体を濾取し、乾燥させることにより表題化合物(28.9g)を得た。

得られた化合物の比旋光度は、$[\alpha]_D^{25}$＝＋１１２．６°(c＝1.00、メタノール)であった。

キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物(S体)の保持時間は9.0分であり、このときの光学純度は>99%eeであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

流速; 0.5mL/min

検出; UV(220nm)

得られた固体(20mg)を2-プロパノール-水混合溶媒(1：20, 0.21mL)に混合し、懸濁液を60℃で1.5時間撹拌した。懸濁液を1時間かけて室温まで冷却した後、析出している固体を濾取することにより、標題化合物の結晶(18mg)を得た。この結晶の融点は117.5-118.7℃であった。

[0303] 実施例87

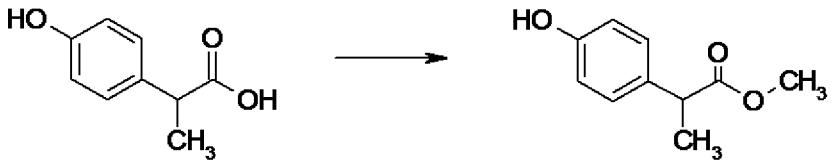
3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸の製造

（クライゼン反応を用いた製造法）

第1工程

2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸　メチルエステル

[化154]



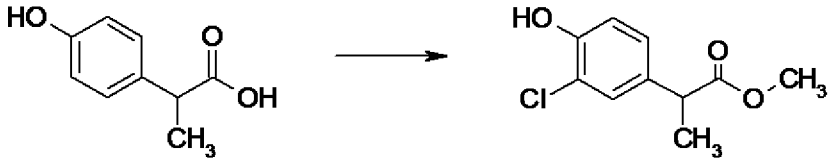
2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(75g)をメタノール(750mL)に混合した。反応液に塩化チオニル(49mL)を滴下し、反応液を60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(97g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (d, J＝7.40Hz, 3H), 3.64 - 3.66 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 6.75 - 6.78 (m, 2H), 7.14 - 7.15 (m, 2H)

[0304] 第2工程

2-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸　メチルエステル

[化155]



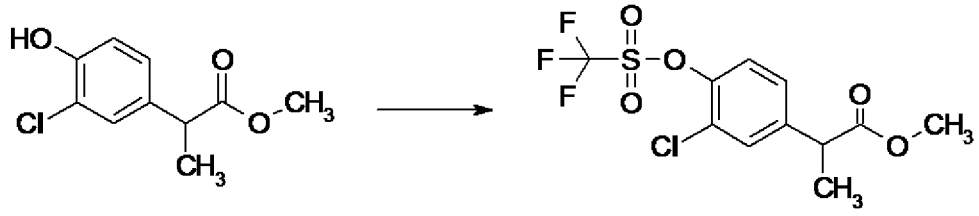
2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸　メチルエステル(97.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(450mL)に混合した。反応液にN-クロロスクシンイミド(60.1g)を加え、反応液を80℃で4時間撹拌した。反応液に水を加えた後、トルエンで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(101.5g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.45 (d, J＝7.17Hz, 3H), 3.61 - 3.66 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 6.95 (d, J＝8.55Hz, 1H), 7.09 (dd, J＝8.44, 1.97Hz, 1H), 7.25 (d, J＝8.55Hz, 1H)

[0305] 第3工程

2-(3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル

[化156]



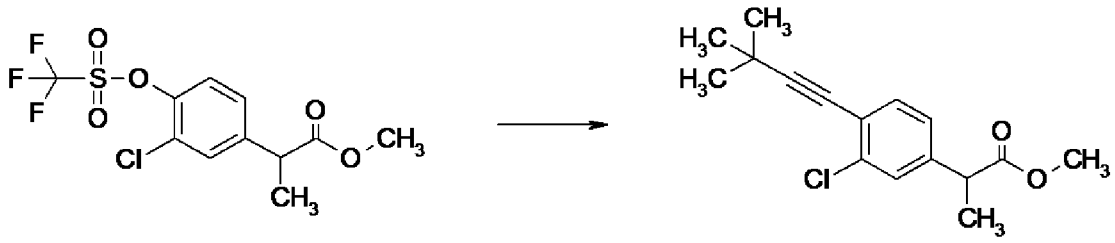
アルゴンガス雰囲気下、2-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-プロピオン酸　メチルエステル(101.5g)を塩化メチレン(600mL)、ピリジン(73mL)に混合した。氷冷下、反応液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(91mL)を滴下し、反応液を室温で6.5時間撹拌した。その後、反応液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(11.4mL)を追加し、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を1M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(156.69g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.50 (d, J＝7.17Hz, 3H), 3.67 - 3.71 (m, 4H), 7.27 - 7.28 (m, 1H), 7.46 (d, J＝1.85Hz, 1H)

[0306] 第4工程

2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-プロピオン酸　メチルエステル

[化157]



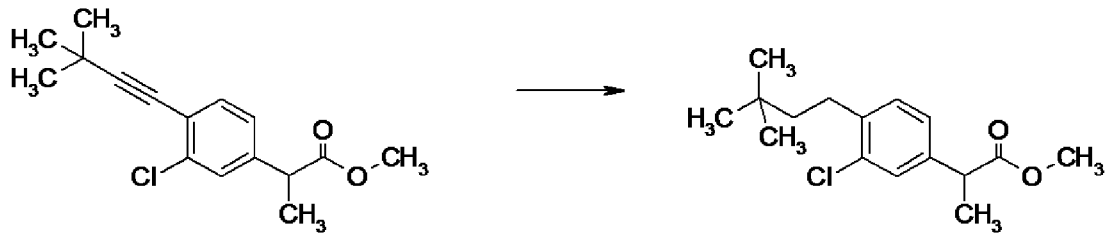
アルゴンガス雰囲気下、2-(3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)プロピオン酸　メチルエステル(60g)、テトラブチルアンモニウムヨージド(128g)、3,3-ジメチル-ブタ-1-イン(42.4mL)、トリエチルアミン(60mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(12.2g)、ヨウ化銅(9.88g)をN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)に混合した。反応液を70℃で1時間撹拌した。反応液に水を加えた後、トルエンで抽出した。有機層を1M 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：30→1：20)で精製することにより、表題化合物(37.15g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.31 (s, 9H), 1.45 (d, J＝7.17Hz, 3H), 3.62 - 3.67 (m, 4H), 7.08 (dd, J＝7.86, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J＝1.62Hz, 1H), 7.34 (d, J＝8.09Hz, 1H)

[0307] 第5工程

2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸　メチルエステル

[化158]



2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル(18.5g)をメタノール(185mL)に混合した。混合液に5w/w% 白金/活性炭(1.85g)を加え、4気圧の水素ガス雰囲気下、反応液を9時間撹拌した。反応液から白金/活性炭を濾去後、濾液（以下、濾液A）を得た。

また、2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-プロピオン酸　メチルエステル(18.5g)を上記還元反応操作に準じて濾液（以下、濾液B）を得た。

濾液Aと濾液Bを合わせ、減圧濃縮することにより残渣(34.08g/以下、残渣C）を得た。

残渣Cを分析（^{1}H-NMR測定）したところ、上記還元反応が完結していなかった（原料が残っていた）ので、再度還元反応を行った。

残渣C(34g)を残渣D(17g)および残渣E(17g)に2分割した。残渣D(17g)をメタノール(185mL)に混合した。混合液に5w/w% 白金/活性炭(1.85g)を加え、4気圧の水素ガス雰囲気下、反応液を5時間撹拌した。その後、反応液から白金/活性炭を濾去し、濾液（以下、濾液F）を得た。

また、残渣E(17g)についても、上記還元反応操作に準じて濾液（以下、濾液G）を得た。

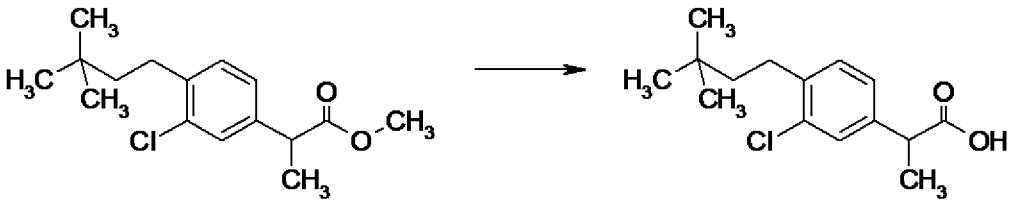
得られた濾液Fと濾液Gを合わせて、減圧濃縮し、表題化合物(35.06g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.42 - 1.48 (m, 5H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 3.65 - 3.66 (m, 4H), 7.10 (dd, J＝7.85, 1.81Hz, 1H), 7.16 (d,J＝7.97Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 1H)

[0308] 第6工程

2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸

[化159]



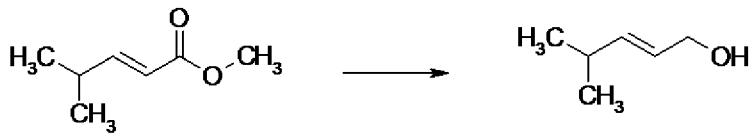
2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸　メチルエステル(35.0g)をテトラヒドロフラン(110mL)、メタノール(110ml)に混合した。氷冷下、反応液に4M 水酸化ナトリウム水溶液(93mL)を滴下し、反応液を室温で2時間撹拌した。その後、氷冷下、反応液に2M 塩酸(186mL)を滴下し、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン-ジイソプロピルエーテル混合溶液(10：1)を加えることで析出した固体を濾取した。また、得られた濾液を減圧濃縮し、残渣に再度ヘキサン-ジイソプロピルエーテル混合溶液(10：1)を加えることで析出した固体を濾取した。得られたすべての固体を合わせることにより、表題化合物(30.4g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.42 - 1.44 (m, 2H), 1.48 (d, J＝7.17Hz, 3H), 2.63 - 2.65 (m, 2H), 3.67 (q, J＝7.17Hz, 1H), 7.11 (dd, J＝7.98, 1.73Hz, 1H), 7.15 (d, J＝8.09Hz, 1H), 7.28 (d, J＝1.85Hz, 1H)

[0309] 第7工程

(E)-4-メチル-ペンタ-2-エン-1-オール

[化160]



(E)-4-メチル-ペンタ-2-エン酸　メチルエステル(16.72g)をジクロロメタン(50mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1M 水素化ジイソブチルアルミニウム/ジクロロメタン溶液(300mL)を滴下し、反応液を-78℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷下、1.5M 硫酸水溶液(350mL)に滴下後、混合液を氷冷下、1.5時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、有機層を1M 硫酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物

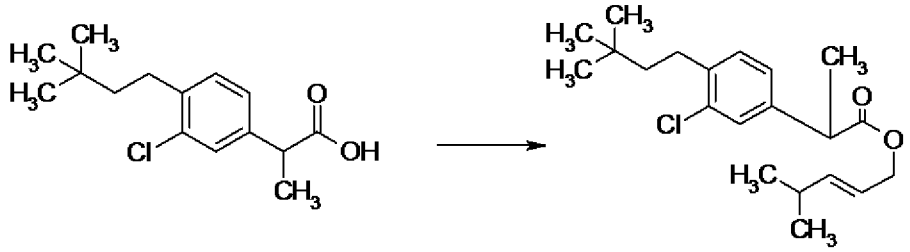
をジクロロメタン溶液(73.3w/w%、18.81g)として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, J＝6.94Hz, 6H), 1.25 (s, 1H), 2.31 (td, J＝13.58, 6.78Hz, 1H), 4.09 (d, J＝5.78Hz, 2H), 5.59 (tdd, J＝10.63, 5.20, 0.89Hz, 1H), 5.67 (ddt, J＝15.26, 6.17, 0.90Hz, 1H)

[0310] 第8工程

2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸 (E)-4-メチル-ペンタ-2-エニル エステル

[化161]



73.3w/w% (E)-4-メチル-ペンタ-2-エン-1-オール/ジクロロメタン溶液(5.33g)、2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸(10.0g)、4-ジメチルアミノピリジン(1.36g)をクロロホルム(150mL)に混合した。氷冷下、反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.7g)を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと1M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(13.0g)を粗生成物として得た。

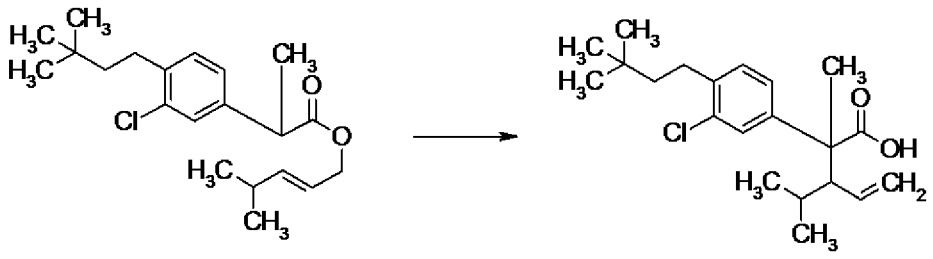
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.92 - 1.04 (m, 10H), 1.37 - 1.51 (m, 5H), 1.56 (s, 3H), 2.22 - 2.33 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 4.42 - 4.60 (m, 2H), 5.45 (tt, J＝10.87, 3.38Hz, 1H), 5.65 (dd, J＝15.45, 6.52Hz, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.27 - 7.30 (m, 1H)

[0311] 第9工程

2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-イソプロピル-2-メチル

-ペンタ-4-エン酸

[化162]



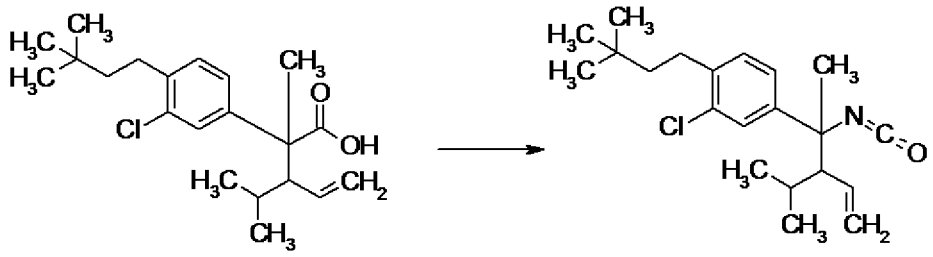
ジイソプロピルアミン(10.9mL)をテトラヒドロフラン(130mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1.64M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(45.2mL)を滴下し、反応液を-78℃で20分撹拌した。-78℃にて、反応液に2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸 (E)-4-メチル-ペンタ-2-エニル エステル(13.0g)をテトラヒドロフラン(130mL)に混合した溶液を30分かけて滴下し、反応液を氷冷下60分攪拌した。-78℃にて、クロロトリメチルシラン(9.87mL)を滴下し、反応液を-78℃で30分攪拌した。その後、氷冷下で130分、ついで室温にて150分撹拌した。氷冷下、反応液に1M 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：30→1：15→1：7)で精製することにより、表題化合物(14.49g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 (d, J＝6.94Hz, 2H), 0.74 (d, J＝6.70Hz, 2H), 0.83 (d, J＝6.70Hz, 1H), 0.95 (t, J＝4.05Hz, 10H), 1.39 - 1.47 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.79 - 2.83 (m, 1H), 4.69 (dd, J＝16.88, 2.08Hz, 0.3H), 4.83 (dd, J＝10.17, 2.08Hz, 0.3H), 5.12 (dd, J＝7.86, 2.31Hz, 0.7H), 5.16 (s, 0.7H), 5.31 (dt, J＝19.34, 8.44Hz, 0.3H), 5.65 - 5.74 (m, 0.7H), 7.09 (d, J＝8.09Hz, 0.3H), 7.15 (d, J＝8.32Hz, 0.3H), 7.19 (dd, J＝8.21, 1.97Hz, 0.3H), 7.31 (dt, J＝12.10, 4.28Hz, 0.3H), 7.43 (d, J＝2.08Hz, 0.3H)

[0312] 第10工程

2-クロロ-1-(3,3-ジメチル-ブチル)-4-(1-イソシアネート-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル)-ベンゼン

[化163]



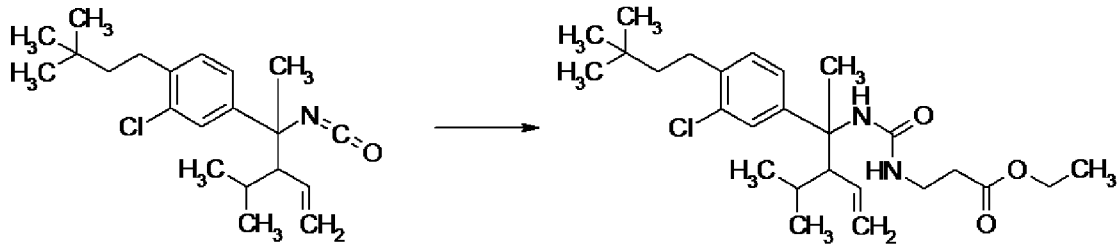
2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-イソプロピル-2-メチル-ペンタ-4-エン酸(12.0g)およびトリエチルアミン(7.2mL)をトルエン(120mL)に混合した。反応液にジフェニルホスホリルアジド(11.1mL)を加え、反応液を120℃で7.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：30)で精製することにより、表題化合物(9.6g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.64 (d, J＝6.70Hz, 2H), 0.67 (d, J＝6.94Hz, 1H), 0.82 (d, J＝6.94Hz, 1H), 0.84 (d, J＝6.70Hz, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.99 - 2.01 (m, 0.65H), 2.17 - 2.20 (m, 1H), 2.35 (brs, 0.35H), 2.64 - 2.70 (m, 2H), 4.88 - 4.93 (m, 0.65H), 5.12 - 5.17 (m, 1H), 5.34 - 5.36 (m, 0.35H), 5.60 - 5.64 (m, 0.65H), 5.81 - 5.88 (m, 0.35H), 7.15 - 7.15 (m, 1H), 7.17 - 7.18 (m, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 0.65H), 7.35 - 7.36 (m, 0.35H)

[0313] 第11工程

3-{3-[1-(3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル)-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル]-ウレイド}-プロピオン酸　エチルエステル

[化164]



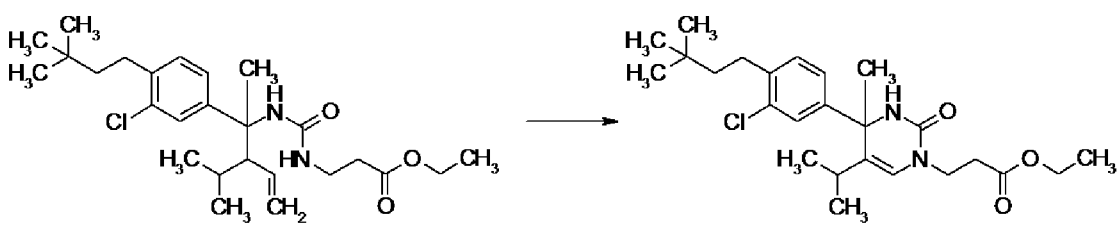
2-クロロ-1-(3,3-ジメチル-ブチル)-4-(1-イソシアネート-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル)-ベンゼン(400mg)および3-アミノ-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩(194mg)を1,4-ジオキサン(4mL)に混合した。反応液にトリエチルアミン(0.18mL)を加え、反応液を60℃で40分程撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：99→2：98→4：96)で精製することにより、表題化合物(478mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.21 - 0.26 (m, 0.33H), 0.54 - 0.60 (m, 0.67H), 0.70 - 0.75 (m, 0.67H), 0.80 - 0.84 (m, 0.33H), 0.97 - 0.99 (m, 9H), 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.66 - 1.69 (m, 2H), 1.79 - 1.82 (m, 1H), 1.64 - 1.83 (m, 3H), 1.84 - 2.04 (m, 1H), 2.25 - 2.45 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 2H), 3.22 - 3.38 (m, 2H), 4.01 - 4.14 (m, 2H), 4.35 - 4.59 (m, 1H), 4.87 - 5.41 (m, 1H), 5.53 - 5.88 (m, 1H), 7.10 - 7.43 (m, 2H)

[0314] 第12工程

3-{4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸 エチルエステル

[化165]



3-{3-[1-(3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル)-2-イソプロピル-

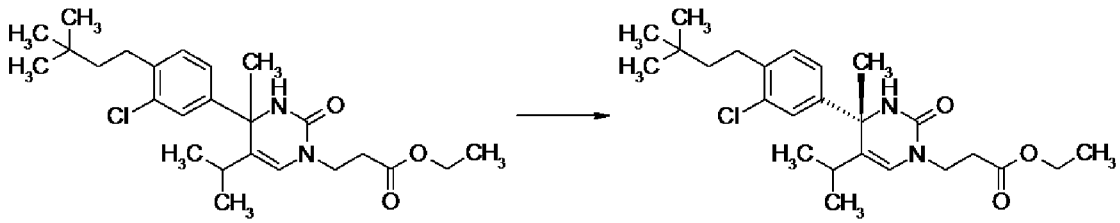
1-メチル-ブタ-3-エニル]-ウレイド}-プロピオン酸　エチルエステル(478mg)をメタノール(8mL)に混合した。オゾンを吹き込みながら反応液を-78℃で30分撹拌した。ついで、窒素を吹き込みながら反応液を-78℃で3分撹拌した。その後-78℃にて反応液にメチルスルフィド(0.76mL)を、室温にてメタノール(4mL)を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に2M 塩化水素/メタノール溶液(1mL)を加え、反応液を室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝4：96)で2回精製することにより、表題化合物(191mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 1H)

[0315] 第13工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸 エチルエステル

[化166]



3-{4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸 エチルエステル（ラセミ体/191mg)をリサイクル分取液体クロマトグラフを用いて精製し、後から溶出されたフラクションの化合物（分析用カラムダイセル CHIRALPAK IA-3、保持時間7.1分）として61mgを得、先に溶出されたフラクションの化合物（分析用カラムダイセル CHIRALPAK IA-3、保持時間4.9分）とし

て58mgを得た。

リサイクル分取液体クロマトグラフによる分取条件を以下に示す。

分取機器; リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分析工業株式会社

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA 2.0cmφ×25cm

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝90：10

流速; 10.0mL/min

検出; UV(254nm)

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA-3 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝90：10

流速; 1.0mL/min

検出; UV(254nm)

後から溶出されたフラクションとして得られたエチルエステル化合物を、次工程（第14工程・加水分解反応）によりカルボン酸化合物とした。このカルボン酸化合物のキラルカラムの保持時間とＮＭＲスペクトルは、前述の光学活性スルフィンアミドを用いた製造方法で得られたカルボン酸化合物（S体）のキラルカラムの保持時間とＮＭＲスペクトルと一致した。

このため、後から溶出されたフラクションとして得られたエステル化合物をS体と推定した。

(S体)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 1H)

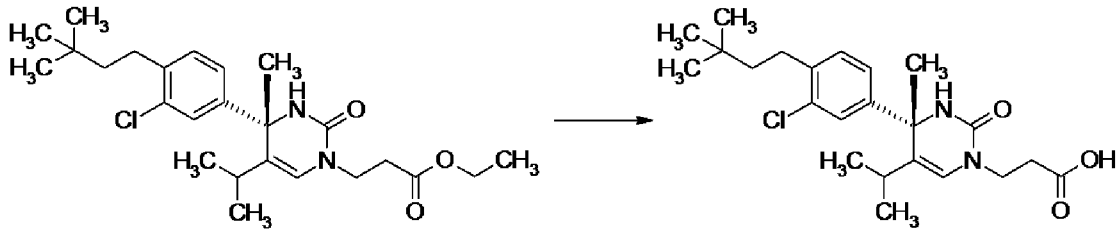
(R体)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 4.11 - 4.18 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 1H)

[0316] 第14工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化167]



3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸 エチルエステル(57mg)をメタノール(2mL)に混合した。反応液に2M 水酸化ナトリウム水溶液(0.25 mL)を加え、反応液を60℃で撹拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加えた。得られた混合液に2M 塩酸(0.25 mL)を加えた後、室温で撹拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(49mg)を得た。

キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物(S体)の保持時間は9.0分であり、光学純度は>99%eeであった。キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

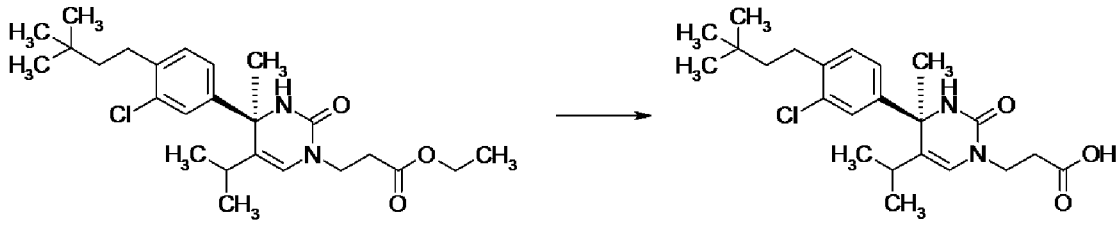
流速; 0.5mL/min

検出; UV(220nm)

[0317] 実施例86（実施例87のエナンチオマー）

3-{(R)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化168]



実施例87の第13工程で得られた3-{(R)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸 エチルエステルを実施例87の第14工程の反応に準じて処理し表題化合物(36mg)を得た。得られたエナンチオマー(R体)の保持時間は6.0分であった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

流速; 1.0mL/min

検出; UV(220nm)

[0318] 実施例116

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸の製造

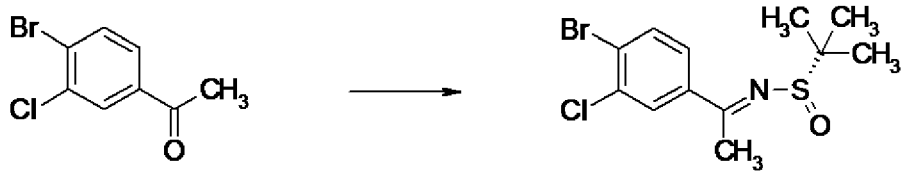
（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）

第1工程

(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-

エト-(E)-イリデン]-アミド

[化169]



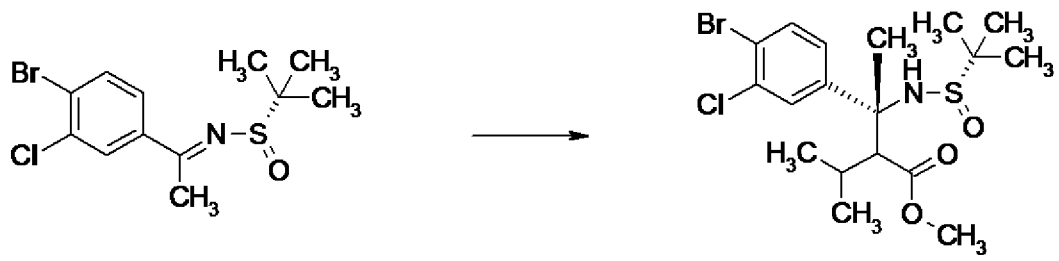
実施例87（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）の第1から第2工程に準じて製造した1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-エタノン(20g)、(S)-(-)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸アミド(11.4g)をシクロペンチルメチルエーテル(100mL)に混合した。反応液にオルトチタン酸テトラエチル(23.3mL)を加え、反応液を100℃で5時間撹拌した。氷冷下、反応液に25w/w% クエン酸水溶液を加え、混合液を室温で撹拌した。不溶物を濾去後、濾液をトルエンで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20→1：10→1：5)で精製することにより、表題化合物(23g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.30 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.66 (d, J＝8.55Hz, 1H), 7.91 (d, J＝2.08Hz, 1H)

[0319] 第2工程

(R)-3-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-3-((S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル

[化170]



アルゴンガス雰囲気下、ジイソプロピルアミン(21.1mL)をTHF(138mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1.63M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(88mL)

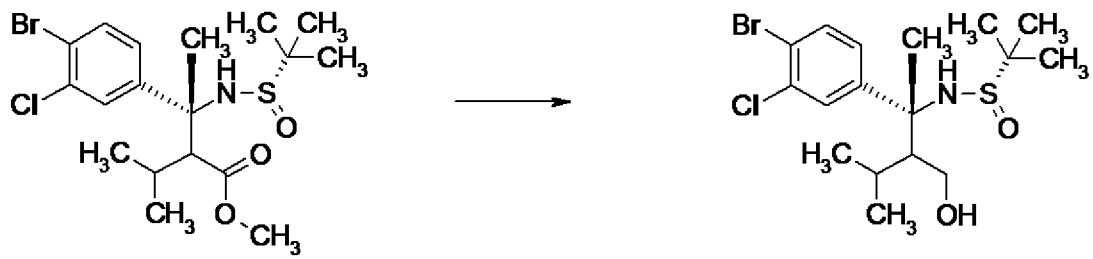
を滴下し、反応液を-78℃で20分撹拌した。反応液に3-メチル-ブチル酸メチルエステル(18mL)を滴下し、反応液を-78℃で30分間撹拌した。反応液に1Mクロロチタン(IV)トリイソプロポキシド/ヘキサン溶液(100mL)を滴下し、ついで、クロロチタン(IV)トリイソプロポキシド(48.7g)をテトラヒドロフラン(80mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-78℃で30分撹拌した。反応液に(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-エタ-(E)-イリデン]-アミド(23g)をTHF(138mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-78℃で75分間撹拌し、ついで、-45℃で2時間撹拌した。反応液を飽和ロッシェル塩水溶液に滴下した。混合液ををを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：10)で精製することにより、表題化合物(16g)をエステルのα位イソプロピル基によって生じるジアステレオマーの混合物として得た(d.r.＝72：28)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.75 - 1.01 (m, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.87 - 1.88 (m, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.46 (d, J＝4.11Hz, 0.3H), 2.80 (d, J＝3.86Hz, 0.7H), 3.60 (t, J＝6.64Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 5.13 (s, 0.7H), 5.42 (s, 0.3H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.57 - 7.59 (m, 1H)

[0320] 第3工程

(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(R)-1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル]アミド

[化171]



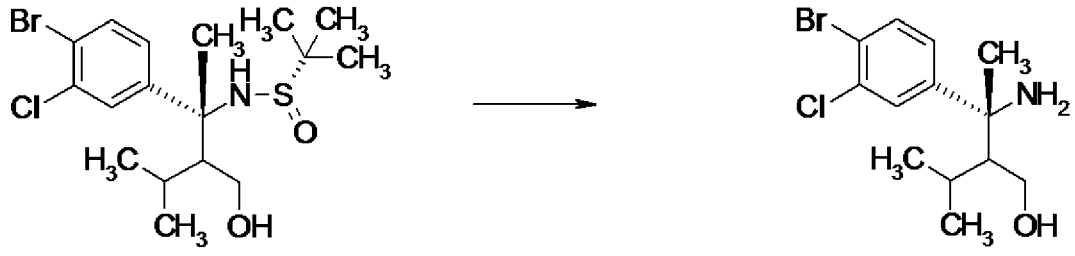
アルゴンガス雰囲気下、(R)-3-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-3-((S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル(16g)をトルエン(160mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1.01M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液(140mL)を滴下し、反応液を-78℃で30分間撹拌し、ついで、0℃へと徐々に昇温した後、1時間撹拌した。氷冷下、反応液にメタノール、ついでロッシェル塩水溶液を滴下した後、混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：5→1：3→1：1、ついで酢酸エチルのみ、ついでメタノール：クロロホルム＝1：20)で精製することにより、表題化合物(11.5g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.66 - 0.85 (m, 6H), 1.13 (s, 7H), 1.29 (s, 2H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 3H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 3.83 - 4.12 (m, 2H), 5.06 - 5.28 (m, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 2H)

[0321] 第4工程

(R)-3-アミノ-3-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-ブタン-1-オール

[化172]



(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(R)-1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル]アミド(11.5g)をメタノール(66mL)に混合した。氷冷下、反応液に2M 塩化水素/メタノール溶液(54mL)

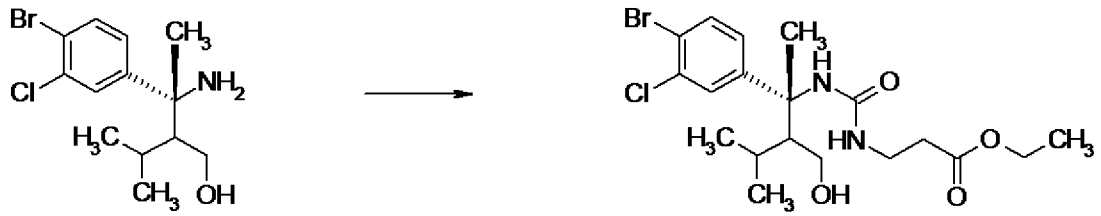
を滴下し、反応液を室温で終夜静置した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を水層のpHが10になるまで加えたのち、反応液をクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(14g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.66 - 0.89 (m, 6H), 1.34 - 1.49 (m, 1H), 1.58 - 1.61 (m, 3H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.88 (m, 1H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 3.87 - 4.00 (m, 1H), 7.12 - 7.25 (m, 3H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 1H)

[0322] 第5工程

3-{3-[(R)-1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル]-ウレイド}-プロピオン酸　エチルエステル

[化173]



(R)-3-アミノ-3-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-ブタン-1-オール(14g)をテトラヒドロフラン(50mL)に混合した。氷冷下、反応液に3-イソシアネート-プロピオン酸エチルエステル(3.56mL)をテトラヒドロフラン(50mL)に混合した溶液を加え、反応液を氷冷下で、1.5時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1M 塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：10→1：5→1：3→1：1、ついでメタノール：クロロホルム＝1：20)で精製することにより、表題化合物(13.7g)を得た。

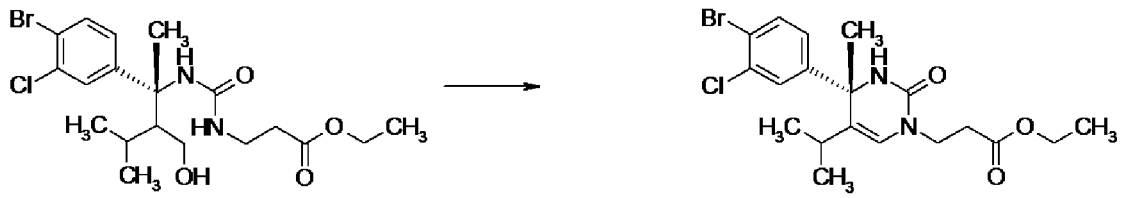
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.26 - 0.80 (m, 3H), 0.80 - 0.97 (m, 3H), 1.23

- 1.31 (m, 3H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 3H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 3.28 - 3.39 (m, 2H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.88 - 3.99 (m, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 2H), 4.55 - 4.71 (m, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 7.43 - 7.58 (m, 2H)

[0323] 第6工程

3-[(S)-4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステル

[化174]



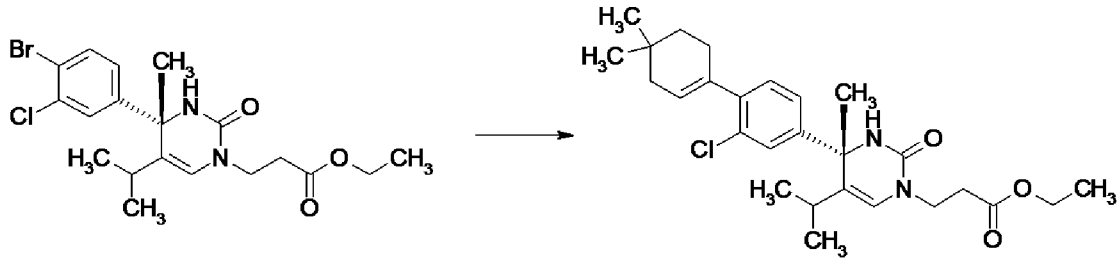
3-{3-[(R)-1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル]-ウレイド}-プロピオン酸　エチルエステル(9.49g)、ヨードベンゼンジアセタート(7.26g)をジクロロメタン(95mL)に混合した。氷冷下、反応液に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル フリーラジカル(319mg)を加え、反応液を室温で3.5時間撹拌した。氷冷下、反応液にTFA(6.1mL)を加え、反応液を室温で3.5時間撹拌した。反応液に20w/w% 亜硫酸ナトリウム水溶液、25w/w% 炭酸水素カリウム水溶液を加えた後、混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を25w/w% 炭酸水素カリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：6→1：3→1：2)で精製することにより、表題化合物(7.77g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 4.82 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H)

[0324] 第7工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル

[化175]



アルゴンガス雰囲気下、実施例116(光学活性スルフィンアミドを用いた製造法)第1から第6工程に準じて製造した3-[(S)-4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステル(58.1g)と、先の第6工程で得られた3-[(S)-4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステル(2.9g)、2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(48.9g)およびリン酸三カリウム(87.7g)とを1,2-ジメトキシエタン(777mL)および水(194mL)に混合した。反応液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.6g)を加え、反応液を100℃で4時間撹拌した。室温にて反応液に酢酸エチルを加えた後、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで2回精製することにより、表題化合物(48.3g)を得た。

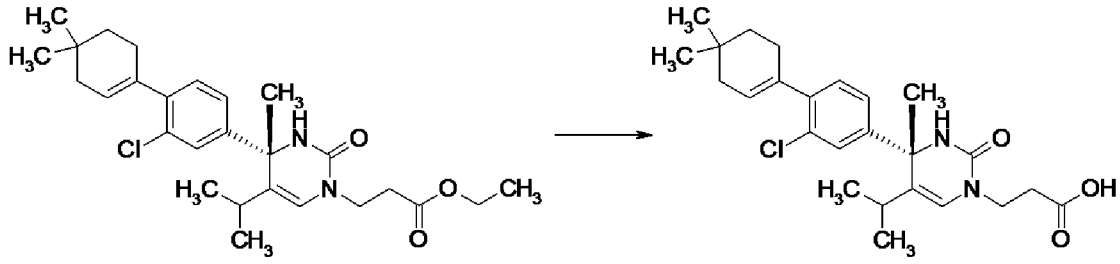
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.73 (d, J＝6.76Hz, 3H), 1.00 (s, 6H), 1.05 (d, J＝7.00Hz, 3H), 1.27 (t, J＝7.00Hz, 2H), 1.50 (t, J＝6.52Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 2H), 2.28 - 2.32 (m

, 2H), 2.67 (t, J＝6.64Hz, 2H), 3.78 (t, J＝6.64Hz, 2H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.58 - 5.61 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.11 (d, J＝7.97Hz, 1H), 7.25 (dd, J＝7.97, 1.93Hz, 1H), 7.38 (d, J＝1.93Hz, 1H)

[0325] 第8工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化176]



3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル(48.3g)をエタノール(480mL)に混合した。氷冷下、反応液に4M 水酸化ナトリウム水溶液(51mL)を加え、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水(960mL)を加えた。氷冷下、反応液に2M 塩酸(102mL)を加え、反応液を氷冷下3時間撹拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(41g)を結晶として得た。得られた化合物の比旋光度は、$[\alpha]_D^{25}$＝＋１０６．１°(c＝1.00、メタノール)であった。得られた結晶の融点は90-95℃であった。

キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物(S体)の保持時間は9.2分であり、このときの光学純度は>99%eeであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

流速; 1.0mL/min

検出; UV(220nm)

[0326] 実施例116

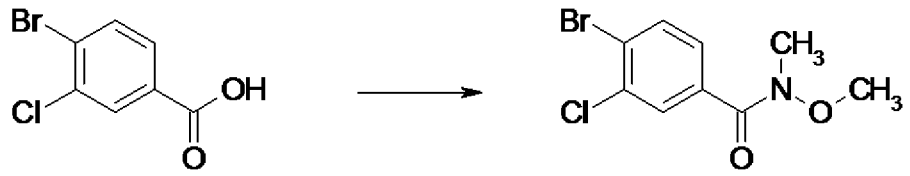
3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸の製造

（クライゼン反応を用いた製造法）

第1工程

4-ブロモ-3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

[化177]



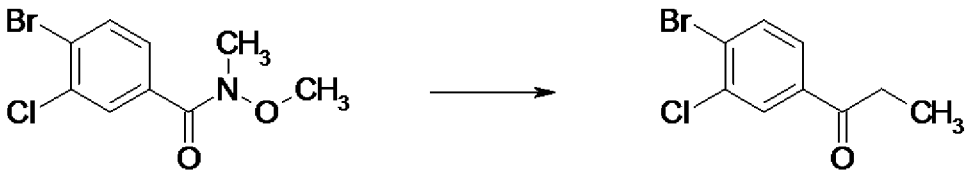
4-ブロモ-3-クロロ安息香酸(25.0g)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(12.4g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(19.5g)、トリエチルアミン(22.2mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に混合した。氷冷下、反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(24.4g)を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液に5w/v% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(31g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.36 (d, J＝1.16Hz, 3H), 3.55 (d, J＝0.92Hz, 3H), 7.47 (dt, J＝8.17, 1.50Hz, 1H), 7.66 (dd, J＝8.32, 1.16Hz, 1H), 7.81 (t, J＝1.50Hz, 1H)

[0327] 第2工程

1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オン

[化178]



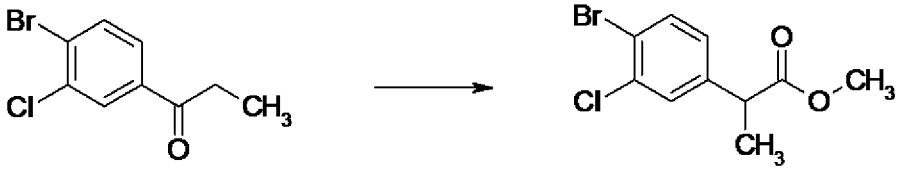
4-ブロモ-3-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(31g)をテトラヒドロフラン(60mL)に混合した。氷冷下、反応液に0.97M 臭化エチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液(141mL)を滴下し、反応液を室温で1時間半撹拌した。氷冷下、反応液に2M 塩酸(140mL)を加えた後、トルエンで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(26.80g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.22 (t, J＝7.17Hz, 3H), 2.96 (q, J＝7.17Hz, 2H), 7.68 (dd, J＝8.44, 1.97Hz, 1H), 7.72 (d, J＝8.32Hz, 1H), 8.02 (d, J＝1.85Hz, 1H)

[0328] 第3工程

2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸　メチルエステル

[化179]



1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オン(26.80g)およびヨードベンゼンジアセタート(36.9g)をオルトギ酸トリメチル(250mL)に混合した。水冷下、反応液に濃硫酸(11.1mL)をゆっくり加え、反応液を60℃で３時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネ

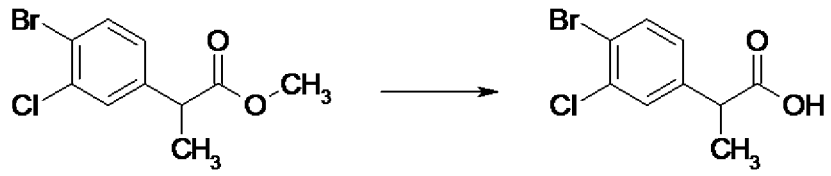
シウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(55.3g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.48 (d, J＝7.17Hz, 3H), 3.23 (dd, J＝7.40, 0.46Hz, 1H), 3.67 (d, J＝0.46Hz, 3H), 7.06 (dd, J＝8.32, 2.08Hz, 1H), 7.40 (d, J＝2.08Hz, 1H), 7.55 (d, J＝8.32Hz, 1H)

[0329] 第4工程

2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸

[化180]



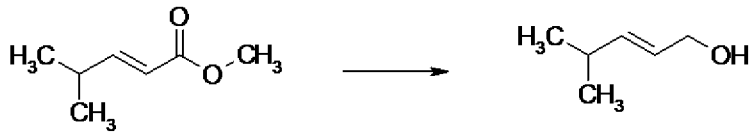
2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸　メチルエステル(55.3g)をテトラヒドロフラン(100mL)、メタノール(100mL)に混合した。反応液に2M水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を加え、反応液を60℃で1.5時間攪拌した。反応液に2M 水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を追加し、さらに反応液を3.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にヘキサン(150mL)を加え分層した。再度水層をヘキサン(150mL)で洗浄した後に、2M 塩酸 (200mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液にトルエンを加えた混合液を減圧濃縮することにより、表題化合物(21.6g)を粗生成物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.51 (d, J＝7.17, 3H), 3.70 (q, J＝7.17Hz, 1H), 7.08 (dd, J＝8.21, 2.20Hz, 1H), 7.42 (d, J＝2.08Hz, 1H), 7.57 (t, J＝6.01Hz, 1H), 10.63 (s, 1H)

[0330] 第5工程

(E)-4-メチル-ペンタ-2-エン-1-オール

[化181]



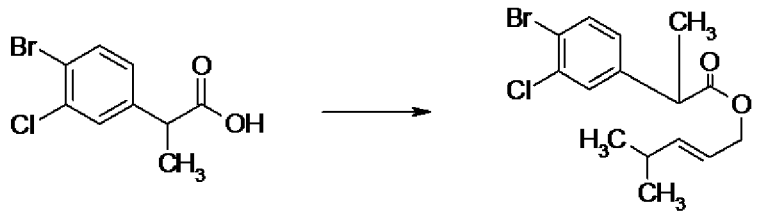
(E)-4-メチル-ペンタ-2-エン酸　メチルエステル(20.7g)をジクロロメタン(50mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1M 水素化ジイソブチルアルミニウム/ジクロロメタン溶液(300mL)を滴下し、反応液を-78℃で1時間攪拌した。反応液にメタノール(45mL)を加えた後、反応液を室温にまで昇温した。反応液を1M 硫酸水溶液(150mL)に滴下後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物をジクロロメタン溶液(35.1w/w%、57.3g)として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, J＝6.94Hz, 6H), 1.25 (s, 1H), 2.31 (td, J＝13.58, 6.78Hz, 1H), 4.09 (d, J＝5.78Hz, 2H), 5.59 (tdd, J＝10.63, 5.20, 0.89Hz, 1H), 5.67 (ddt, J＝15.26, 6.17, 0.90Hz, 1H)

[0331] 第6工程

2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸 (E)-4-メチル-ペンタ-2-エニルエステル

[化182]



35.1w/w% (E)-4-メチル-ペンタ-2-エン-1-オール/ジクロロメタン溶液(28.8g)および4-ジメチルアミノピリジン(11.4g)をジクロロメタン(200mL)に混合した。氷冷下、反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(17.9g)を加え、反応液を30分攪拌した。反応液に、2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸(22.0g)をジクロロメタン(100mL)に混

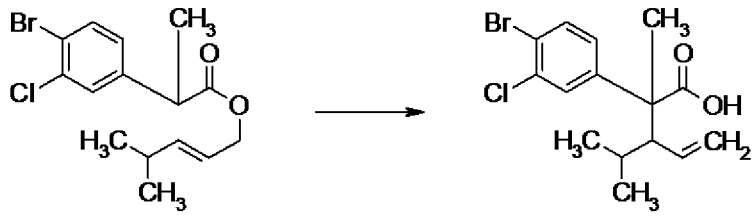
合した溶液を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液に水(200mL)を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を1M 塩酸水溶液、5w/v% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン：ヘキサン＝1：2)で精製することにより、表題化合物 (20.8g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (d, J＝6.47Hz, 6H), 1.48 (d, J＝7.17Hz, 3H), 2.28 (td, J＝13.35, 6.70Hz, 1H), 3.66 (q, J＝7.24Hz, 1H), 4.51 (dd, J＝6.59, 3.35Hz, 2H), 5.44 (dtd, J＝15.45, 6.36, 1.35Hz, 1H), 5.66 (ddt, J＝15.49, 6.47, 1.18Hz, 1H), 7.07 (dd, J＝8.32, 2.08Hz, 1H), 7.41 (d, J＝2.08Hz, 1H), 7.55 (d, J＝8.09Hz, 1H)

[0332] 第7工程

2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-ペンタ-4-エン酸

[化183]



2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸 (E)-4-メチル-ペンタ-2-エニルエステル(17.5g)をテトラヒドロフラン(200mL)に混合した。-41℃にて、反応液に1.17M ヘキサメチルジシラザンリチウム/テトラヒドロフラン溶液(45.3mL)を滴下し、反応液を-41℃で1時間攪拌した。反応液にクロロトリメチルシラン(12.8 mL)を滴下した後、反応液を-41℃で30分攪拌、ついで、室温で終夜攪拌した。反応液に1M 塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することにより、表題化合物(18.0g)を粗生成物として得た。

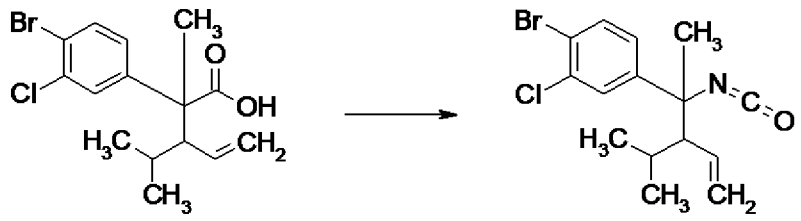
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J＝6.70Hz, 2.01H), 0.76 (d, J＝6.70Hz

, 2.01H), 0.86 (d, J＝6.70Hz, 0.99H), 0.96 (d, J＝6.70Hz, 0.99H), 1.57 (ddd, J＝13.47, 6.65, 3.99Hz, 0.67H), 1.60 (s, 2.01H), 1.61 (s, 0.99H), 1.78 (ddd, J＝13.47, 6.65, 3.99Hz, 0.33H), 2.78 (dd, J＝9.13, 2.89Hz, 0.33H), 2.81 (dd, J＝10.06, 2.66Hz, 0.67H), 4.71 (dd, J＝16.88, 1.62Hz, 0.33H), 4.87 (dd, J＝10.17, 2.08Hz, 0.33H), 5.15 (dd, J＝13.87, 2.31Hz, 0.67H), 5.18 (dd, J＝7.28, 2.20Hz, 0.67H), 5.31 (dt, J＝19.42, 8.50Hz, 0.33H), 5.70 (dt, J＝19.19, 8.38Hz, 0.67H), 7.17 (dd, J＝8.32, 2.31Hz, 0.33H), 7.28 (dd, J＝8.67, 2.43Hz, 0.67H), 7.48 (d, J＝2.31Hz, 0.33H), 7.50 (d, J＝8.55Hz, 0.33H), 7.57 (d, J＝8.55Hz, 0.67H), 7.59 (d, J＝2.31Hz, 0.67H), 10.3 (s, 1H)

[0333] 第8工程

1-ブロモ-2-クロロ-4-(1-イソシアネート-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル)-ベンゼン

[化184]



2-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-ペンタ-4-エン酸(18.0g)およびトリエチルアミン(10.6mL)をトルエン(300mL)に混合した。反応液にジフェニルホスホリルアジド(16.3mL)を加え、反応液を70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、表題化合物(15.5g)を得た。

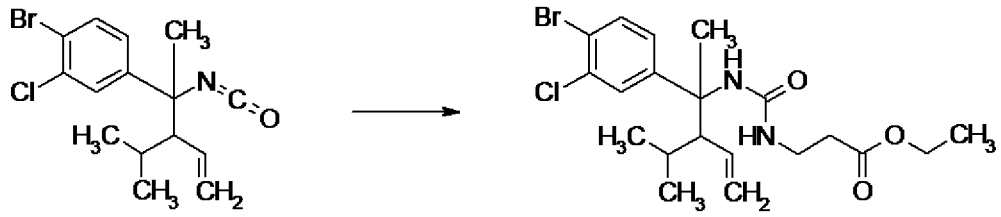
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J＝6.47Hz, 1.05H), 0.70 (d, J＝6.94Hz, 1.95H), 0.83 (d, J＝6.94Hz, 1.05H), 0.86 (d, J＝6.94Hz, 1.95H), 1.40 - 1.48 (m, 0.35H), 1.63 (s, 1.05H), 1.76 (s, 1.95H), 1.99 - 2.06 (m, 0.65H), 2.16 (dd, J＝10.17, 2.31Hz, 0.65H), 2.20 (dd, J＝9.94, 2.54

Hz, 0.35H), 4.88 (dd, J＝16.99, 1.97Hz, 0.65H), 5.13 (dd, J＝10.29, 1.97Hz, 0.65H), 5.18 (dd, J＝16.88, 2.08Hz, 0.35H), 5.38 (dd, J＝10.29, 1.97Hz, 0.35H), 5.60 (dt, J＝19.27, 8.50Hz, 0.65H), 5.84 (dt, J＝19.03, 8.44Hz, 0.35H), 7.10 (dd, J＝8.55, 2.31Hz, 0.65H), 7.14 (dd, J＝8.55, 2.31Hz, 0.35H), 7.45 (d, J＝2.31Hz, 0.65H), 7.51 (d, J＝2.31Hz, 0.35H), 7.55 (d, J＝8.32Hz, 0.65H), 7.59 (d, J＝8.32Hz, 0.35H)

[0334] 第9工程

3-{3-[1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル]-ウレイド}-プロピオン酸　エチルエステル

[化185]



1-ブロモ-2-クロロ-4-(1-イソシアネート-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル)-ベンゼン(13.76g)およびトリエチルアミン(11.2mL)をテトラヒドロフラン(100mL)に混合した。氷冷下、反応液に3-アミノ-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩(7.4g)を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液に1M 塩酸水溶液(100mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M 塩酸、5 w/v% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮することにより、表題化合物(18.5g)を粗生成物として得た。

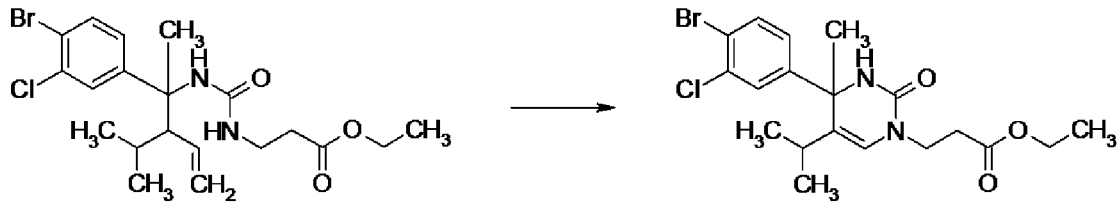
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.32 (d, J＝6.70Hz, 1.02H), 0.59 (d, J＝6.70Hz, 1.98H), 0.76 (d, J＝6.70Hz, 1.98H), 0.84 (d, J＝6.94Hz, 1.02H), 1.25 (t, J＝7.05Hz, 1.98H), 1.25 (t, J＝7.17Hz, 1.02H), 1.45 - 1.53 (m, 1H), 1.71 (s, 1.98H), 1.83 (s, 1.02H), 1.98 (dd, J＝10.52, 1.97Hz, 0.66H), 1.99 (dd, J＝10.52, 1.50Hz, 0.34H), 2.38 (td, J＝5.84, 1.77Hz, 1.32H), 2.42 (t, J＝5.90Hz, 0.68H), 3.25 - 3.41 (m, 2H), 4.11 (q, J＝

7.17Hz, 1.32H), 4.11 (q, J＝7.17Hz, 0.68H), 4.57 (t, J＝6.01Hz, 0.66H), 4.66 (t, J＝6.13Hz, 0.34H), 4.93 (s, 1H), 5.07 (dd, J＝16.88, 1.85Hz, 0.34H), 5.22 (dd, J＝17.34, 2.54Hz, 0.66H), 5.26 (dd, J＝10.87, 2.31Hz, 0.34H), 5.37 (dd, J＝10.06, 1.97Hz, 0.66H), 5.59 (dt, J＝19.50, 8.44Hz, 0.34H), 5.79 (dt, J＝19.42, 8.50Hz, 0.66H), 7.09 (dd, J＝8.55, 2.31Hz, 0.34H), 7.20 (dd, J＝8.32, 2.31Hz, 0.66H), 7.41 (d, J＝2.31Hz, 0.34H), 7.51 (d, J＝2.31Hz, 0.66H), 7.53 (d, J＝8.32Hz, 0.34H), 7.56 (d, J＝8.32Hz, 0.66H)

[0335] 第10工程

3-[4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステル

[化186]



3-{3-[1-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-1-メチル-ブタ-3-エニル]-ウレイド}-プロピオン酸 エチルエステル(18.5g)をメタノール(100 mL)およびジクロロメタン(50 mL)に混合した。オゾンを吹き込みながら反応液を-78℃で3時間撹拌した。ついで、窒素を吹き込みながら反応液を-78℃で30分撹拌した。-78℃にて反応液にメチルスルフィド(15mL)を加え、反応液を室温まで昇温した。反応液にエタノール(50mL)を加え、混合液を減圧濃縮した。得られた残渣に2M 塩化水素/エタノール溶液(50mL)を加え、反応液を室温で1時間撹拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：クロロホルム＝1：4)で精製した後、ヘキサン-ジイソプロピルエーテル混合溶液(1：1)から再結晶することにより、表題化合物(6.19 g)を得た。

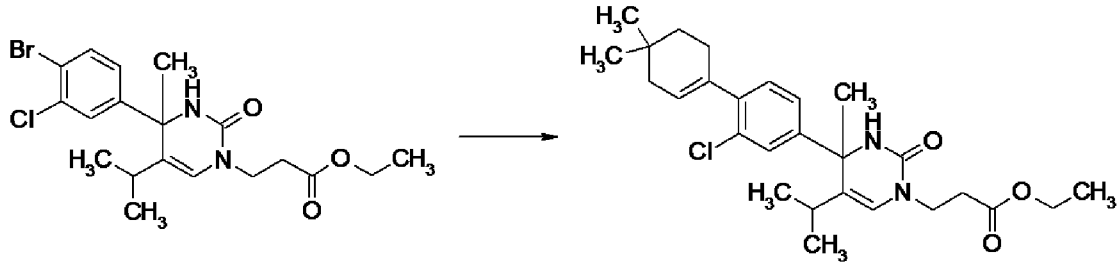
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.26

(s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 4.82 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H)

[0336] 第11工程

3-{4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル

[化187]



アルゴンガス雰囲気下、3-[4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステル(200mg)、2-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキセニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(160mg)およびリン酸三カリウム(287mg)を1,2-ジメトキシエタン(4mL)および水(1mL)に混合した。反応液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(16mg)を加え、反応液を100℃で終夜撹拌した。室温にて反応液に酢酸エチルを加えた後、不溶物を濾去した。濾液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3)で精製し、ついで、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：30)で精製することにより、表題化合物(180mg)を得た。

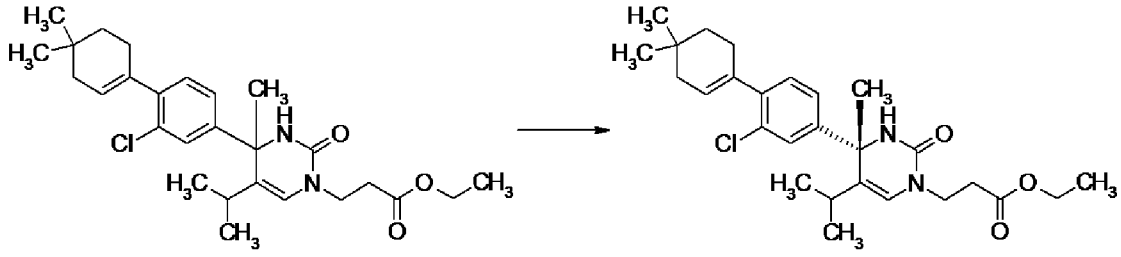
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.73 (d, J＝6.76Hz, 3H), 1.00 (s, 6H), 1.05 (d, J＝7.00Hz, 3H), 1.27 (t, J＝7.00Hz, 2H), 1.50 (t, J＝6.52Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 2H), 2.28 - 2.32 (m

, 2H), 2.67 (t, J＝6.64Hz, 2H), 3.78 (t, J＝6.64Hz, 2H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.58 - 5.61 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.11 (d, J＝7.97Hz, 1H), 7.25 (dd, J＝7.97, 1.93Hz, 1H), 7.38 (d, J＝1.93Hz, 1H)

[0337] 第12工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル

[化188]



3-{4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル(ラセミ体/190mg)を、リサイクル分取液体クロマトグラフを用いて精製し、後から溶出されたフラクションの化合物（分析用カラムダイセル CHIRALPAK IA-3、保持時間6.4分）として71mgを得、先に溶出されたフラクションの化合物（分析用カラムダイセル CHIRALPAK IA-3、保持時間4.1分）として75mgを得た。

リサイクル分取液体クロマトグラフによる分取条件を以下に示す。

分取機器; リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分析工業株式会社

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA 2.0cmφ×25cm

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝90：10

流速; 10.0mL/min

検出; UV(254nm)

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA-3 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝90：10

流速; 1.0mL/min

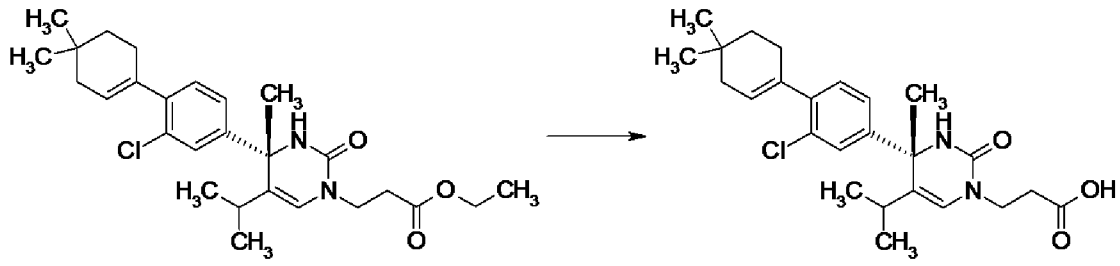
検出; UV(254nm)

次工程において、後から溶出されたフラクションの化合物を加水分解して得られた化合物のキラルカラムの保持時間と、光学活性スルフィンアミドを用いた製造方法による実施例116工程8で得られた化合物のキラルカラムの保持時間が一致したことから、後から溶出されたフラクションの化合物をS体と推定した。

[0338] 第13工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化189]



3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステル(25mg)をテトラヒドロフラン(0.5mL)、メタノール(1mL)に混合し、室温にて、1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.16 mL)を加えた。反応液を50℃で8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えた。氷冷下、この混合液に1M 塩酸(0.2 mL)を加えた後、混合液を室温で撹拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(19mg)を得た。キラ

ルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物(S体)の保持時間は9.2分であり、このときの光学純度は>99%eeであった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

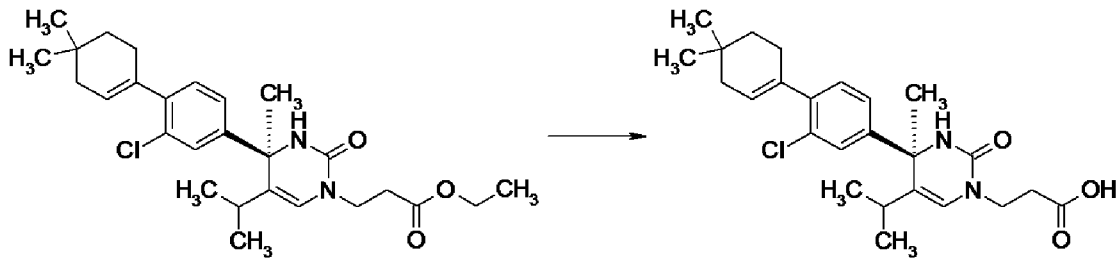
流速; 1.0mL/min

検出; UV(220nm)

[0339] 実施例115（実施例116のエナンチオマー）

3-{(R)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化190]



実施例116の第12工程で得られた3-{(R)-4-[3-クロロ-4-(4,4-ジメチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸　エチルエステルを実施例116の第13工程の反応に準じて処理し表題化合物(25mg)を得た。得られたエナンチオマー(R体)の保持時間は6.0分であった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

流速; 1.0mL/min

検出; UV(220nm)

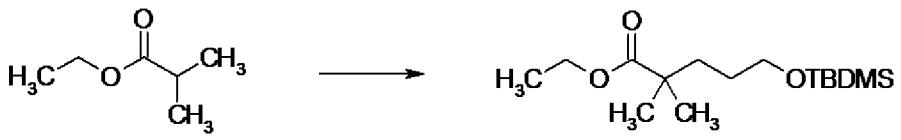
[0340] 実施例130

4-{4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル}-4-メチル-ペンタン酸（光学活性体）の製造

第1工程

5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン酸　エチルエステル

[化191]



アルゴンガス雰囲気下、ジイソプロピルアミン(14.3mL)とテトラヒドロフラン(70mL)を混合した。-78℃にて反応液に1.55M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(65.8mL)を滴下し、反応液を氷冷下10分間攪拌した。-78℃にて反応液にイソブチル酸　エチルエステル(13.6mL)をテトラヒドロフラン(70mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-78℃で1.5時間攪拌した。-78℃にて反応液に3-ブロモプロポキシ-tert-ブチルジメチルシラン(23.9mL)をテトラヒドロフラン(30mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-78℃で5.5時間攪拌し、ついで、室温で3日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20)で精製することにより、表題化合物(26.4g)を得た。

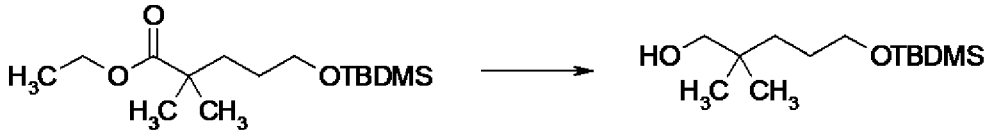
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.17 (s, 6H), 1.24 (t, J＝7.25Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 3.58 (t, J

＝6.45Hz, 2H), 4.11 (q, J＝6.85Hz, 2H)

[0341] 第2工程

5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン-1-オール

[化192]



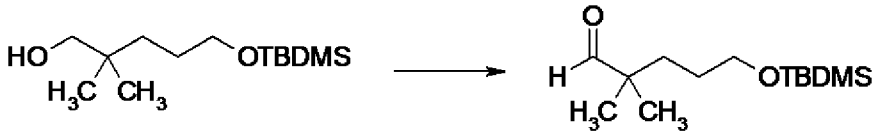
アルゴンガス雰囲気下、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン酸　エチルエステル(26.5g)をテトラヒドロフラン(200mL)に混合した。-78℃にて反応液に1M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液(210mL)を滴下し、反応液を-78℃で40分撹拌した。反応液に酢酸エチルと1M ロッシェル塩水溶液(500 mL)を加え、反応液を室温で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5M 塩酸(2×200mL)、水(2×200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮することにより、表題化合物(24.3g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.60 (t, J＝6.45Hz, 2H)

[0342] 第3工程

5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタナール

[化193]



5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン-1-オール(24.3g)、トリエチルアミン(38.2mL)をジクロロメタン(100mL)に混合し

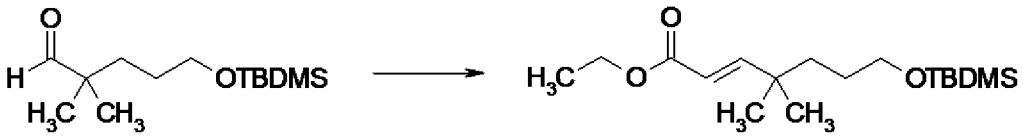
た。氷冷下、反応液に三酸化硫黄ピリジン錯体(20.1g)をDMSO(130mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5M塩酸(3×200mL)、水(150mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮することにより、表題化合物(25.2g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.05 (s, 6H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 3.59 (t, J＝6.45Hz, 2H), 9.45 (s, 1H)

[0343] 第4工程

(E)-7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4,4-ジメチル-ヘプタ-2-エン酸　エチルエステル

[化194]



アルゴンガス雰囲気下、水素化ナトリウム(60w/w%)(4.40g)をテトラヒドロフラン(100mL)に混合した。氷冷下、反応液にジエチルホスホノ酢酸エチル(21.8mL)を滴下し、反応液を室温で40分攪拌した。氷冷下、反応液に5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタナール(21.9g)をテトラヒドロフラン(50mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を室温で75分攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(150mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(150mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20)で精製することにより、表題化合物(27.1g)を得た。

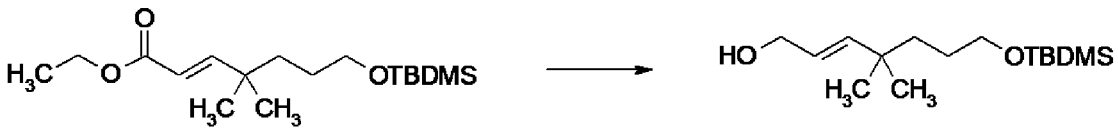
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.05 (s, 6H), 1.29 (t, J＝7.05Hz, 3H), 1.36-1.47 (m, 4H), 3.56 (t, J＝6.04Hz, 2H), 4.19

(q, J＝7.25Hz, 2H), 5.72 (d, J＝16.12Hz, 1H), 6.90 (d, J＝16.12Hz, 1H)

[0344] 第5工程

(E)-7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4,4-ジメチル-ヘプタ-2-エン-1-オール

[化195]



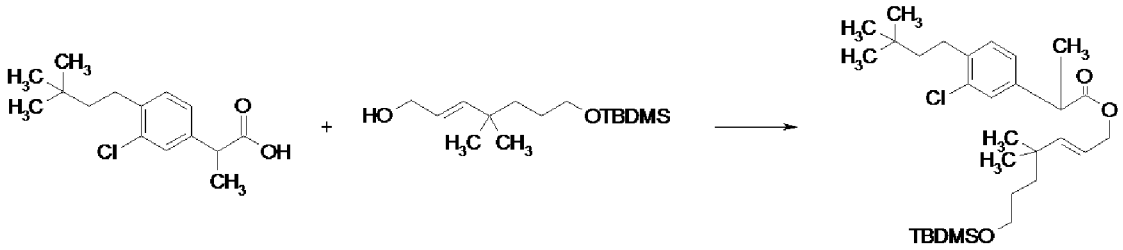
アルゴンガス雰囲気下、(E)-7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4,4-ジメチル-ヘプタ-2-エン酸　エチルエステル(27.1g)をテトラヒドロフラン(200mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (190mL)を滴下し、反応液を-78℃で1.5時間攪拌した。反応液に0.5M塩酸(200mL)を加えた後、酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層を0.5M 塩酸(2×150mL)、水(150mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮することにより、表題化合物(23.6g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.99 (s, 6H), 1.22 (brs, 1H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 3.56 (t, J＝6.85Hz, 2H), 4.11 (d, J＝5.24Hz, 2H), 5.53 (dt, J＝15.72, 5.64Hz, 1H), 5.63 (dt, J＝15.72, 0.81Hz, 1H)

[0345] 第6工程

2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸　(E)-7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4,4-ジメチル-ヘプタ-2-エニル　エステル

[化196]



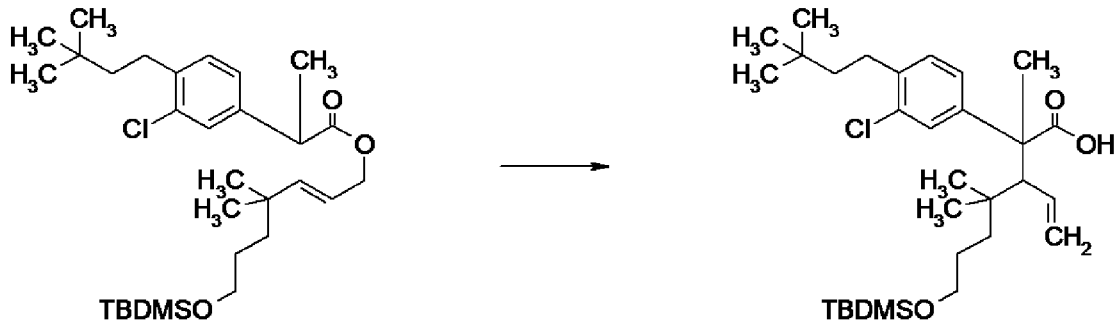
2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチルブチル)フェニル]プロピオン酸(21.3g)、7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4,4-ジメチル-2-ヘプテノール(21.6g)および4-ジメチルアミノピリジン(11.6g)をジクロロメタン(250mL)に混合した。氷冷下、反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(18.2g)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(150mL)を加えた後、酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層を、水(150mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20)で精製することにより、表題化合物(40.1g)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.95 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 4H), 1.47 (d, J＝7.25Hz, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 3.55 (t, J＝6.45Hz, 2H), 3.66 (q, J＝7.12Hz, 1H), 4.52 (dt, J＝6.45, 1.21Hz, 2H), 5.38 (dt, J＝15.72, 6.45Hz, 1H), 5.59 (dt, J＝15.72, 1.21Hz, 1H), 7.11 (dd, J＝7.66, 1.61Hz, 1H), 7.15 (d, J＝8.06Hz, 1H), 7.28 (d, J＝1.61Hz, 1H)

[0346] 第7工程

7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2,4,4-トリメチル-3-ビニル-ヘプタン酸

[化197]



アルゴンガス雰囲気下、ジイソプロピルアミン(22.7mL)をテトラヒドロフラン(200mL)に混合した。-78℃にて反応液に1.55M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(100mL)を滴下し、反応液を氷冷下20分攪拌した。-78℃にて、反応液に2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-プロピオン酸　(E)-7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4,4-ジメチル-ヘプタ-2-エニル　エステル(40.1g)をテトラヒドロフラン(250 mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を氷冷下1時間攪拌した。-78℃にて、反応液にクロロトリメチルシラン(20.8mL)を加え、反応液を-78℃で1.5時間攪拌し、ついで、室温で19.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に1M 塩酸(312mL)を加えた後、酢酸エチル(500mL)で抽出した。有機層を18w/v% 塩化ナトリウム水溶液(300 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、表題化合物(14.5g)を得た。

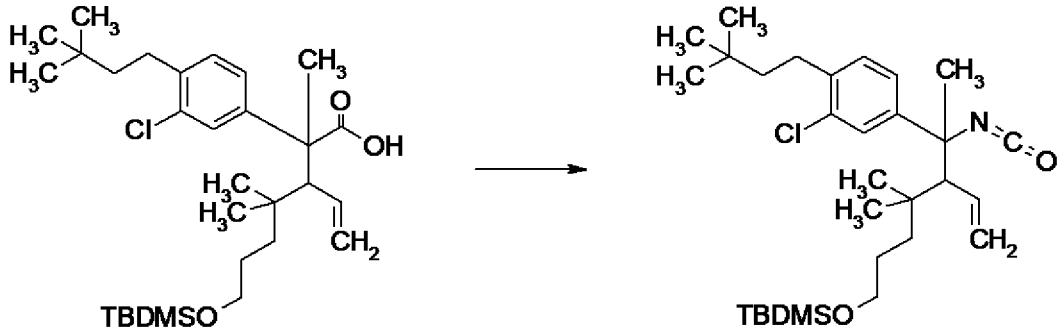
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.03 (s, 3.0H), 0.05 (s, 3.0H), 0.51 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.89 (s, 4.5H), 0.90 (s, 4.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.95 (s, 4.5H), 0.97 (s, 4.5H), 1.02 (s, 1.5H), 1.20-1.60 (m, 6.0H), 1.71 (s, 1.5H), 1.72 (s, 1.5H), 2.59-2.67 (m, 2.0H), 3.07-3.11 (m, 1.0H), 3.45 (t, J＝6.85Hz, 1.0H), 3.57 (t, J＝7.25Hz, 1.0H), 4.56 (dd, J＝16.92, 2.01Hz, 0.5H), 4.74 (dd, J＝10.28, 2.22Hz, 0.5H), 5.13-5.17 (m, 1.0H), 5.24-5.34 (m, 0.5H), 5.84-5.93 (m, 0.5H), 7.07 (d, J＝8.06Hz

, 0.5H), 7.13 (d, J＝8.46Hz, 0.5H), 7.28-7.24 (m, 0.5H), 7.39 (d, J＝2.01Hz, 0.5H), 7.46 (dd, J＝8.46, 2.01Hz, 0.5H), 7.58 (d, J＝2.01Hz, 0.5H)

[0347] 第8工程

tert-ブチル-(5-{1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1-イソシアネートエチル}-4,4-ジメチル-ヘプタ-6-エニルオキシ)-ジメチル-シラン

[化198]



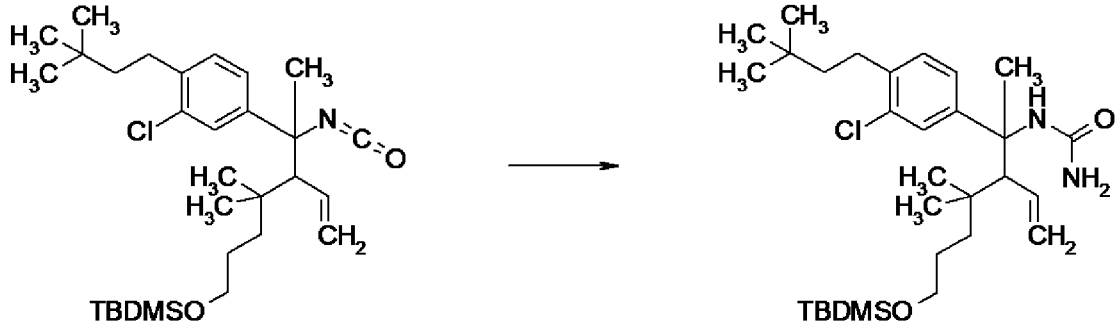
7-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2,4,4-トリメチル-3-ビニル-ヘプタン酸(7.17g)およびトリエチルアミン(2.86mL)をトルエン(100mL)に混合した。反応液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.42mL)を加え、反応液を110℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：60)で精製することにより、表題化合物(5.12g)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.02 (s, 3.0H), 0.04 (s, 3.0H), 0.53 (s, 1.5H), 0.75 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.88 (s, 4.5H), 0.89 (s, 4.5H), 0.91 (s, 1.5H), 0.98 (s, 4.5H), 0.98 (s, 4.5H), 1.12-1.48 (m, 6.0H), 1.60 (s, 1.5H), 1.81 (s, 1.5H), 2.34-2.42 (m, 1.0H), 2.64-2.69 (m, 2.0H), 3.36-3.41 (m, 1.0H), 3.49 (t, J＝6.45Hz, 1.0H), 4.77 (dd, J＝17.13, 1.81Hz, 0.5H), 5.06-5.12 (m, 1.0H), 5.29 (dd, J＝10.07, 2.01Hz, 0.5H), 5.74-5.83 (m, 0.5H), 5.88-5.98 (m, 0.5H), 7.28-7.13 (m, 2.0H), 7.33 (d, J＝2.01Hz, 0.5H), 7.37 (d, J＝2.01Hz, 0.5H)

[0348] 第9工程

{6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1,3,3-トリメチル-3-ビニル-ヘキシル}-ウレア

[化199]



tert-ブチル-(5-{1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1-イソシアネートエチル}-4,4-ジメチル-ヘプタ-6-エニルオキシ)-ジメチル-シラン(552mg)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合した。反応液に2M アンモニア/メタノール溶液(3.18mL)を加え、反応液を室温で18.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1)で精製することにより、表題化合物(574mg)を得た。

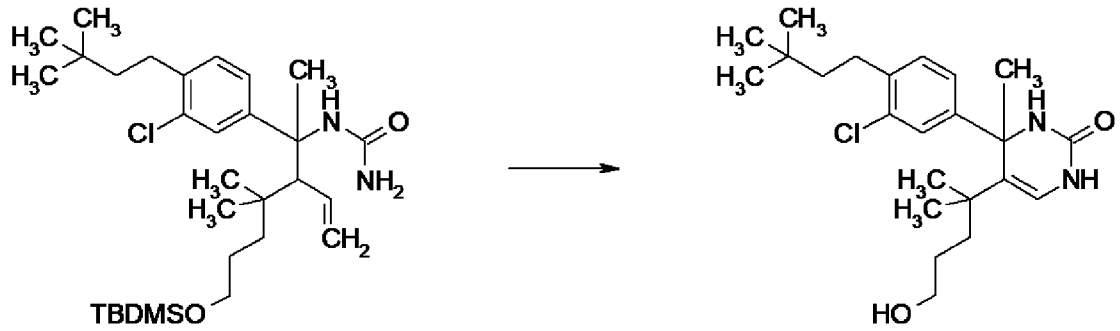
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.02 (s, 3.0H), 0.03 (s, 3.0H), 0.51 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H), 0.76 (s, 1.5H), 0.84 (s, 1.5H), 0.88 (s, 4.5H), 0.88 (s, 4.5H), 0.97 (s, 4.5H), 0.98 (s, 4.5H), 1.13-1.48 (m, 6.0H), 1.84 (s, 1.5H), 1.88 (s, 1.5H), 2.22 (d, J＝10.48Hz, 0.5H), 2.34 (d, J＝10.88Hz, 0.5H), 2.63-2.69 (m, 2.0H), 3.35-3.41 (m, 1.0H), 3.46 (t, J＝5.91Hz, 1.0H), 3.95 (s, 1.0H), 4.15 (s, 1.0H), 4.85 (dd, J＝17.13, 1.81Hz, 0.5H), 5.09 (dd, J＝10.07, 2.01Hz, 0.5H), 5.23-5.31 (m, 1.0H), 5.39-5.43 (m, 1.0H), 5.70-5.80 (m, 0.5H), 5.94-6.04 (m, 0.5H), 7.13-7.20 (m, 1.5H), 7.36-7.32 (m, 1.0H), 7.49 (d, J＝1.61Hz, 0.5H)

[0349] 第10工程

4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-(4-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-ブチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリミジン-2-オン（光学活性体

)

[化200]



{6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1,3,3-トリメチル-3-ビニル-ヘキシル}-ウレア(574mg)をメタノール(10 mL)に混合した。オゾンを吹き込みながら反応液を-78℃で1時間撹拌した。-78℃にて反応液にジメチルスルフィド(0.785mL)を加え、ついで、氷冷下2M 塩酸/メタノール溶液(1.06mL)を加えた。反応液を終夜攪拌した後、濃縮した。得られた残渣に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。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：10)で精製することにより、表題化合物のラセミ体(257mg)を得た。

リサイクル分取液体クロマトグラフを用いて、このラセミ体を分離精製した。

リサイクル分取液体クロマトグラフ（分取条件A2）にて、後から溶出されたフラクションの化合物として表題化合物(103mg)を得た。

本化合物を分析条件B2で分析したところ、保持時間5.6分・光学純度は>99%eeであった。

リサイクル分取液体クロマトグラフ（分取条件A2）にて、先に溶出されたフラクションの化合物として表題化合物のエナンチオマーを得た。

本化合物を分析条件B2で分析したところ、保持時間3.8分であった。

分取条件を以下に示す。

（分取条件A2）

分取機器; リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分析工業株式会社

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA 2.0 cmφ×25 cm

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝80：20

流速; 10.0 mL/min

検出; UV(254nm)

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

（分析条件B2）

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA-3 0.46 cmφ×15 cm

カラム温度; 40℃

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝80：20

流速; 1.0 mL/min

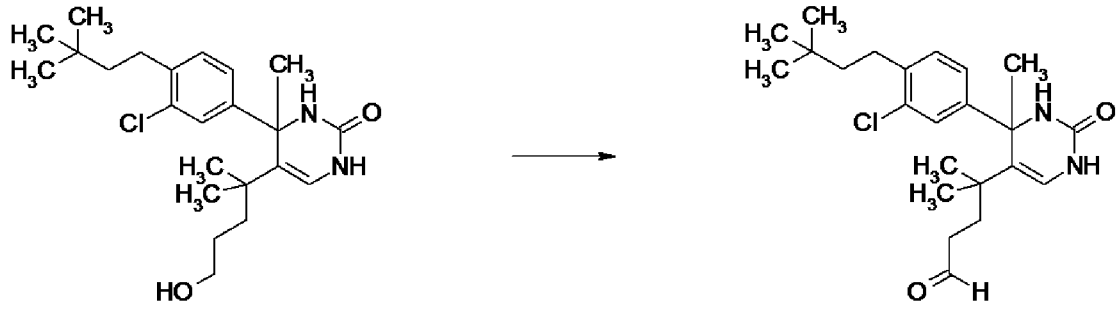
検出; UV(254nm)

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.84 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.24 - 1.48 (m, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.07 (d, J＝5.24Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.17 (d, J＝8.06 Hz, 1H), 7.31 (dd, J＝8.06, 2.01Hz, 1H), 7.46 (d, J＝2.01Hz, 1H)

[0350] 第11工程

4-{4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル}-4-メチル-ペンタナール（光学活性体）

[化201]



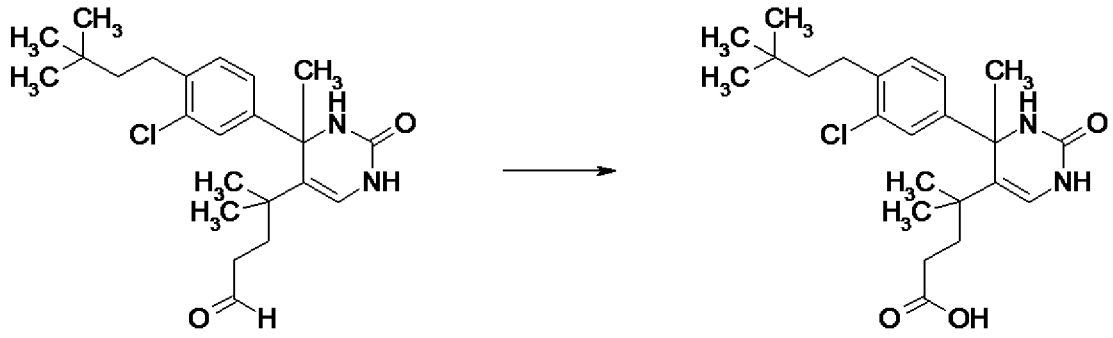
先の工程で得られた4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-(4-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-ブチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリミジン-2-オン(22.6mg)をクロロホルム(2.0mL)に混合した。氷冷下、反応液にデス-マーチンペルヨージナン(67.7mg)を加え、反応液を氷冷下1時間攪拌した。反応液に10w/v%亜硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮することにより、表題化合物(25.1mg)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.86 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.27-1.19 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.07 (d, J＝5.24Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.17 (d, J＝8.06Hz, 1H), 7.30 (dd, J＝8.06, 2.01Hz, 1H), 7.46 (d, J＝2.01Hz, 1H), 9.66 (t, J＝1.21Hz, 1H)

[0351] 第12工程

4-{4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル}-4-メチル-ペンタン酸（光学活性体）

[化202]



先の工程で得られた4-{4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル}-4-メチル-ペンタナール(25.1mg)、2-メチル-2-ブテン(0.0588mL)、1M リン酸二水素ナトリウム水溶液(0.555mL)をtert-ブタノール(1.5mL)、アセトニトリル(3.0mL)に混合した。反応液に0.166M 亜塩素酸ナトリウム水溶液(0.500mL)を加え、反応液を室温で2.5時間攪拌した。反応液に10w/v% 亜硫酸ナトリウム水溶液と1M 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：9)で精製することにより、表題化合物(13.4mg)を得た。

[0352] 実施例154

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル}-シクロブタンカルボン酸の製造

第1工程

4-ベンジルオキシ-ブチルアルデヒド

[化203]

4-ベンジルオキシ-ブタン-1-オール(5.0g)、臭化カリウム(0.66g)、2,2,6,

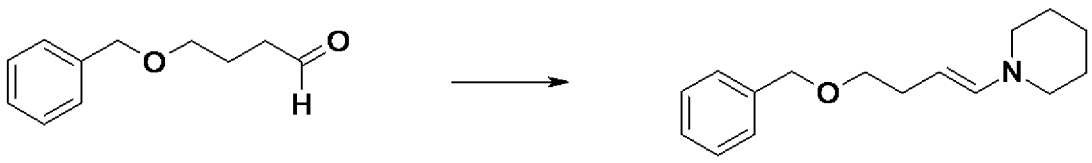
6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル フリーラジカル(43.1mg)をトルエン(15mL)、酢酸エチル(15mL)、水(3mL)に混合した。氷冷下、反応液に炭酸水素カリウム(5.55g)を水(15mL)に混合した溶液を滴下し、ついで、15w/w% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液(16.5mL)を滴下した。反応液を氷冷下1.5時間撹拌した。反応液に15w/w% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液(4mL)を加え、反応液をさらに2時間撹拌した。反応液をトルエンで抽出した。有機層を水、ヨウ化カリウム(73mg)を1M 塩酸(5mL)に混合した溶液、チオ硫酸ナトリウム(2.3g)と炭酸カリウム(4.02g)を水(8.3mL)に混合した溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(4.08g)を粗生成物として得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.91 - 1.99 (m, 2H), 2.55 (td, J=7.05, 1.62Hz, 2H), 3.51 (t, J=6.13Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.15 - 7.37 (m, 5H), 9.79 (t, J=1.62Hz, 1H)

[0353] 第2工程

1-((E)-4-ベンジルオキシ-ブタ-1-エニル)-ピペリジン

[化204]



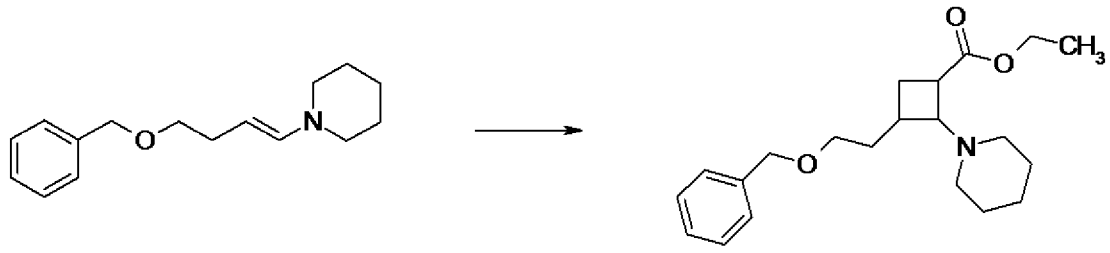
4-ベンジルオキシ-ブチルアルデヒド(4.08g)およびモレキュラシーブス 4A(15.8g)をトルエン(55mL)に混合した。氷冷下、反応液にピペリジン(1.36mL)をトルエン(15mL)に混合した溶液を加え、反応液を室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(5.24g)を粗生成物として得た。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) 1.38 - 1.65 (m, 6H), 2.13 - 2.20 (m, 2H), 2.69 (t, J=5.09Hz, 4H), 3.35 (t, J=7.05Hz, 2H), 4.17 - 4.25 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.86 (d, J=13.87Hz, 1H), 7.14 - 7.36 (m, 5H)

[0354] 第3工程

3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-2-ピペリジン-1-イル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化205]



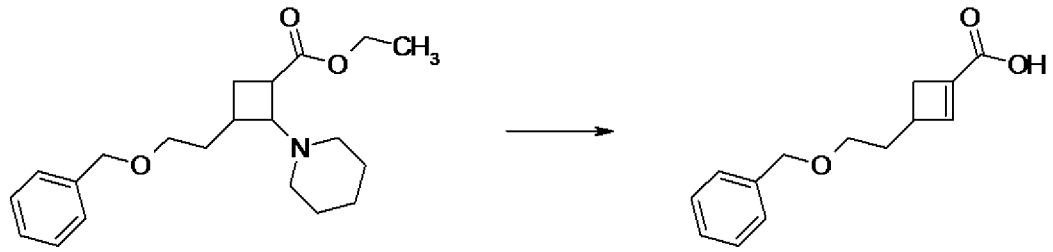
1-((E)-4-ベンジルオキシ-ブタ-1-エニル)-ピペリジン(5.24g)およびヒドロキノン(13.2mg)をアセトニトリル(3.45mL)に混合した。反応液にアクリル酸エチル(1.89mL)を加え、反応液を85℃で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物(6.45g)を粗生成物として得た。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) 1.15 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.30 - 2.35 (m, 16H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 3.36 - 3.45 (m, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.16 - 7.36 (m, 5H)

[0355] 第4工程

3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロブタ-1-エンカルボン酸

[化206]



3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-2-ピペリジン-1-イル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(6.45g)をp-トルエンスルホン酸メチル(1.92mL)に混合した。この反応液を105℃で1時間撹拌した。反応液を50℃まで冷却し、水(13.5mL)を加えた。氷冷下、反応液に水酸化カリウム(3.04g, 85%)を加えた後、反応液を45℃で終夜撹拌した。反応液をジエチルエーテル、ジエチルエーテル-ヘキサン混合溶媒(1:1)で順次洗浄した。氷冷下、水層に濃塩酸を水層の

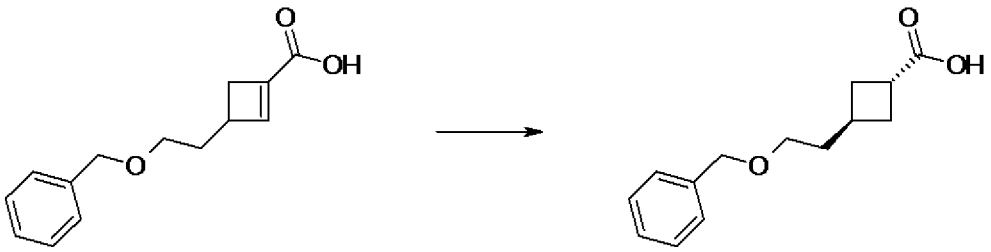
pHが1になるまで加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(4.57g)を粗生成物として得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.82 - 1.88 (m, 8H), 2.50 (t, J＝7.17Hz, 1H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 2H), 4.51 (s, 3H), 6.98 (d, J＝0.92Hz, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H)

[0356] 第5工程

トランス-3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロブタンカルボン酸

[化207]



3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロブタ-1-エンカルボン酸(4.57g)および亜鉛(4.17g)をテトラヒドロフラン(53mL)および水(21.2mL)に混合した。氷冷下、反応液に濃塩酸(31.8mL)を滴下し、反応液を室温で2.5時間撹拌した。テトラヒドロフランを減圧留去後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン：ヘキサン＝1：9→1：6)で精製することにより、表題化合物(2.93g)を得た。

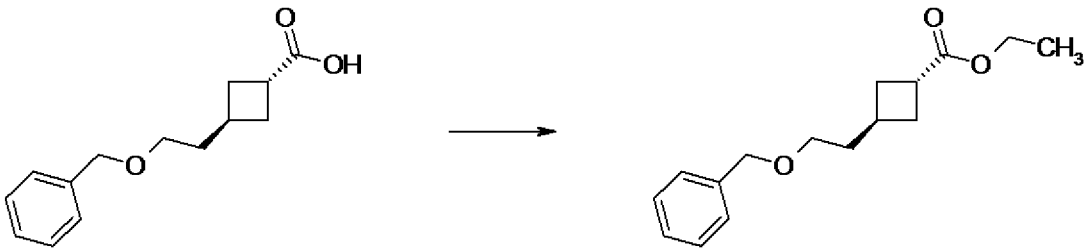
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.78 (q, J＝6.73Hz, 2H), 1.92 - 2.01 (m, 3H), 2.38 - 2.59 (m, 5H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.43 (t, J＝6.73Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 5H)

[0357] 第6工程

トランス-3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエス

テル

[化208]



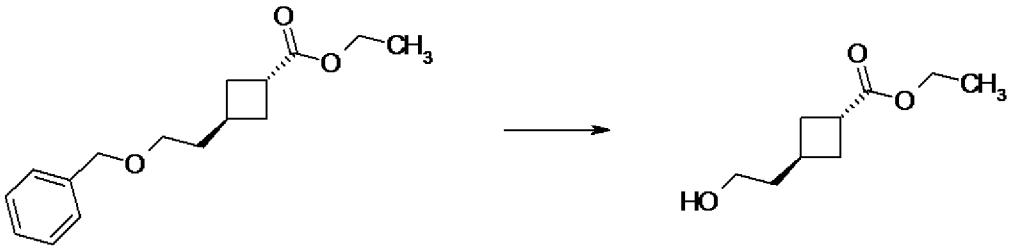
トランス-3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロブタンカルボン酸(2.93g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.15g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物およびエタノール(0.86mL)をクロロホルムに混合した。氷冷下、反応液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.84g)を加え、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：16)で精製することにより、表題化合物(2.37g)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (t, J＝7.13Hz, 4H), 1.78 (q, J＝6.82Hz, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.47 - 2.54 (m, 1H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 3.42 (t, J＝6.82Hz, 2H), 4.14 (q, J＝7.13Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 11H)

[0358] 第7工程

トランス-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化209]



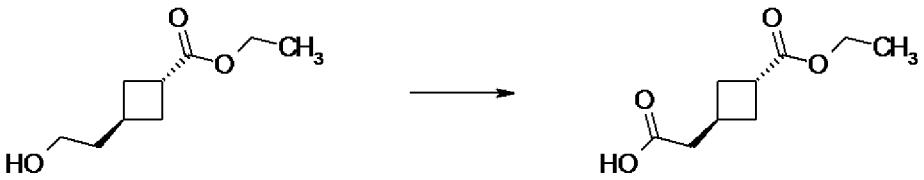
トランス-3-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(2.37g)をテトラヒドロフラン(24mL)に混合した。反応液に10w/w% 水酸化パラジウム/活性炭素(0.24g)を加え、常圧水素ガス雰囲気下、反応液を室温で3.5時間撹拌した。水酸化パラジウム/活性炭素を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4→1：3→1：1.5)で精製することにより、表題化合物(1.24g)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.19 (brs, 1H), 1.26 (t, J＝7.17Hz, 3H), 1.74 (q, J＝6.94Hz, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.37 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 1H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 4.14 (q, J＝7.17Hz, 3H)

[0359] 第8工程

トランス-3-カルボキシメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化210]



トランス-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(1.24g)および2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル フリーラジカル(39mg)をアセトニトリル(12mL)および1M リン酸緩衝液(5.5mL)に混合した。氷冷下、反応液に亜塩素酸ナトリウム(0.91g)と15w/w% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液(74μL)を加え、反応液を氷冷下5分間撹拌し、ついで、室温で4時間撹拌した。氷冷下、反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応液を室温で30分間撹拌した。反応液に硫酸水素カリウム水溶液を水層のpHが2になるまで加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：20)で精製することにより、表題化合物(1.18g)を

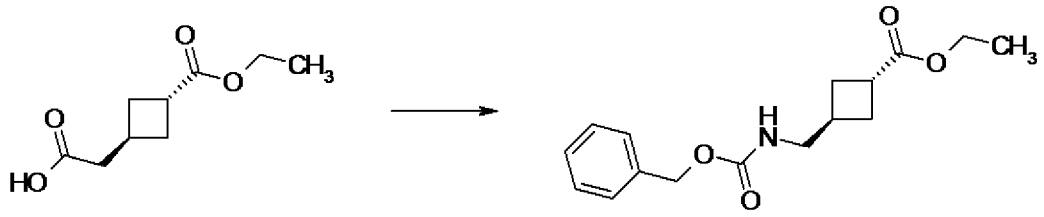
得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (t, J＝7.17Hz, 4H), 1.98 - 2.05 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 1H), 3.06 - 3.14 (m, 1H), 4.15 (q, J＝7.17Hz, 2H)

[0360] 第9工程

トランス-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化211]



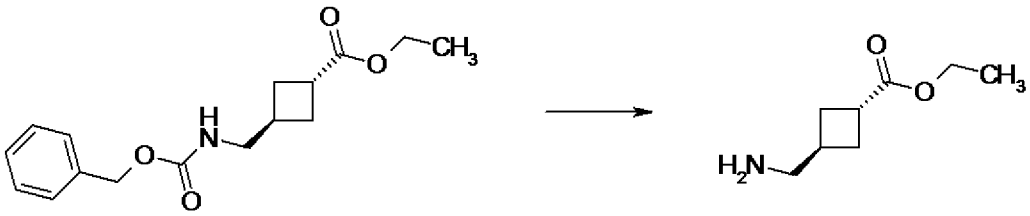
トランス-3-カルボキシメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(1.18g)、ベンジルアルコール(1.05mL)およびトリエチルアミン(3.8mL)をトルエン(12mL)に混合した。氷冷下、反応液にジフェニルホスホリルアジド(1.6 mL)を加え、反応液を室温で15分間撹拌した後、100℃で1時間撹拌し、さらに70℃で7時間撹拌した。室温にて反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：9→1：4→1：3)で精製することにより、表題化合物(0.85g)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.25 (t, J＝7.17Hz, 3H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 2.33 - 2.40 (m, 2H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 3.06 - 3.13 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 2H), 4.14 (q, J＝7.17Hz, 3H), 4.72 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 5H)

[0361] 第10工程

トランス-3-アミノメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化212]



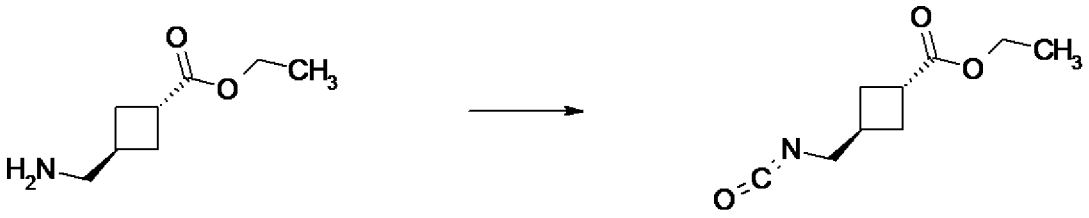
トランス-3-(ベンジロキシカルボニルアミノメチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(400mg)をエタノールに混合した。反応液に10w/w%パラジウム/活性炭素(60mg)を加え、常圧水素ガス雰囲気下、反応液を室温で終夜撹拌した。パラジウム/活性炭素を濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(232mg)を粗生成物として得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.92 - 1.98 (m, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 3H), 2.76 - 2.79 (m, 2H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 4.15 (q, J=7.17Hz, 3H)

[0362] 第11工程

トランス-3-イソシアネートメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化213]



3-アミノメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(232mg)をジクロロメタン(5.5mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.5mL)に混合した。氷冷下、反応液にトリホスゲン(134mg)を加え、反応液を氷冷下3時間撹拌した。反応液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(236mg)を粗生成物として得た。

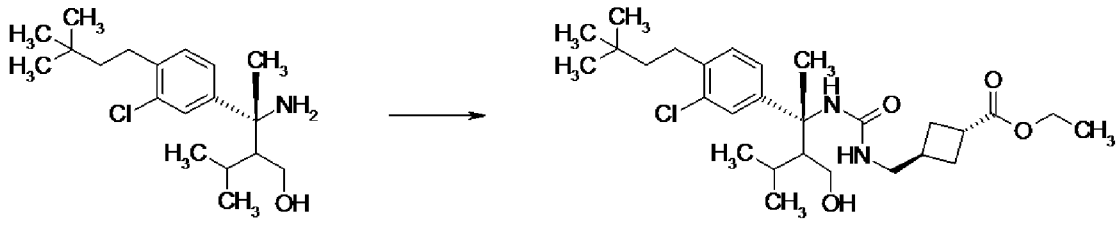
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (t, J=7.11Hz, 3H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.37 - 2.45 (m, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 3.36 (

d, J＝6.70Hz, 2H), 4.16 (q, J＝7.11Hz, 2H)

[0363] 第12工程

3-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイドメチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル

[化214]



実施例87（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）の第1から第8工程に準じて製造した(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール(130mg)をテトラヒドロフラン(0.5mL)に混合した。氷冷下、反応液にトランス-3-イソシアネートメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(56mg)をテトラヒドロフラン(0.5mL)に混合した溶液を加え、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液にN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン(10μl)を加えた後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン：クロロホルム＝1：6)で精製することにより、表題化合物(128mg, d.r.＝79：21)を得た。

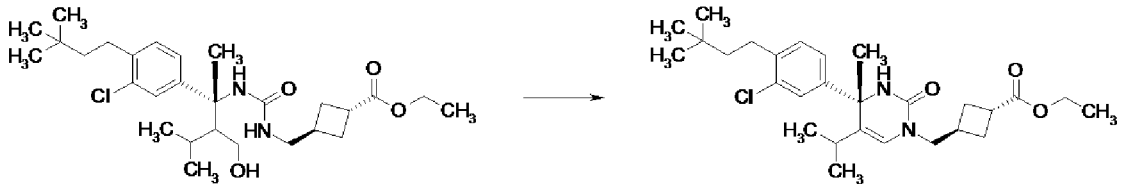
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.22 (d, J＝6.94Hz, 0.69H), 0.75 (d, J＝6.94Hz, 2.31H), 0.80 (d, J＝6.94Hz, 2.31H), 0.95 (d, J＝6.94Hz, 0.69H), 0.97 (s, 2.07H), 0.98 (s, 6.93H), 1.25 (t, J＝7.17Hz, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2.77H), 1.64 - 1.87 (m, 6.23H), 2.14 - 2.40 (m, 3H), 2.63 - 2.69 (m, 2H), 2.94 - 3.19 (m, 3H), 3.71 - 4.03 (m, 3H), 4.09 - 4.15 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H)

[0364] 第13工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル}-シクロブタ

ンカルボン酸エチルエステル

[化215]



3-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイドメチル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(128mg)、ヨードベンゼンジアセタート(90mg)をジクロロメタン(1.3mL)に混合した。氷冷下、反応液に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル フリーラジカル(2mg)を加え、反応液を室温で2時間撹拌した。反応液にトリフルオロ酢酸(0.74μl)を加え、反応液を1時間撹拌した。氷冷下、反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、ついで、炭酸水素ナトリウム水溶液を水層のpHが6になるまで滴下した。得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3)で精製し、ついで、リサイクル分取液体クロマトグラフにより精製することにより、表題化合物(72mg)を得た。

分取条件を以下に示す。

分取機器; リサイクル分取液体クロマトグラフ LC-9225 NEXT SERIES 日本分析工業株式会社

カラム; ダイセル CHIRALPAK IA-3 2.0cmφ×25cm

移動相; ヘキサン：2-プロパノール＝90：10

流速; 10.0mL/min

検出; UV(220nm)

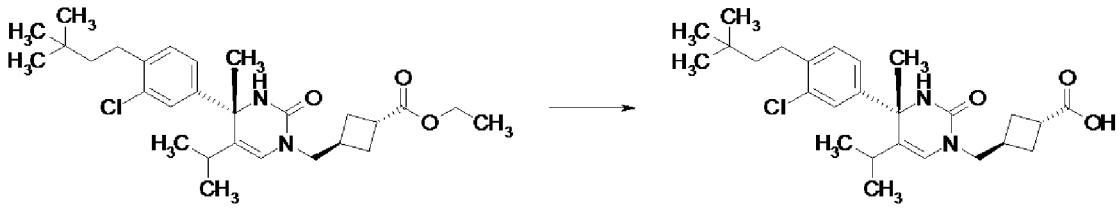
1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J＝6.82Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.05 (d, J＝6.82Hz, 3H), 1.26 (t, J＝7.13Hz, 3H), 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 2H), 2.35 - 2.42 (m, 2H

), 2.63 - 2.77 (m, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 1H), 3.58 (d, J＝7.63Hz, 2H), 4.15 (q, J＝7.09Hz, 2H), 4.62 (brs, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.16 (d, J＝8.04Hz, 1H), 7.23 (dd, J＝8.04, 1.91Hz, 1H), 7.37 (d, J＝1.81Hz, 1H)

[0365] 第14工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル}-シクロブタンカルボン酸

[化216]



3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル}-シクロブタンカルボン酸エチルエステル(72 mg)をテトラヒドロフラン(360μl)およびメタノール(360μl)に混合した。氷冷下、反応液に2M 水酸化ナトリウム水溶液(296μl)を滴下し、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えた。氷冷下、この混合液に1M 塩酸(590μl)を加えた後、混合液を室温で撹拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(59mg)を得た。

得られた化合物の比旋光度は、$[\alpha]_D^{25}$＝＋１４１．２°(c＝0.05、メタノール)であった。

キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は10.1分であった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

流速; 1.0mL/min

検出; UV(220nm)

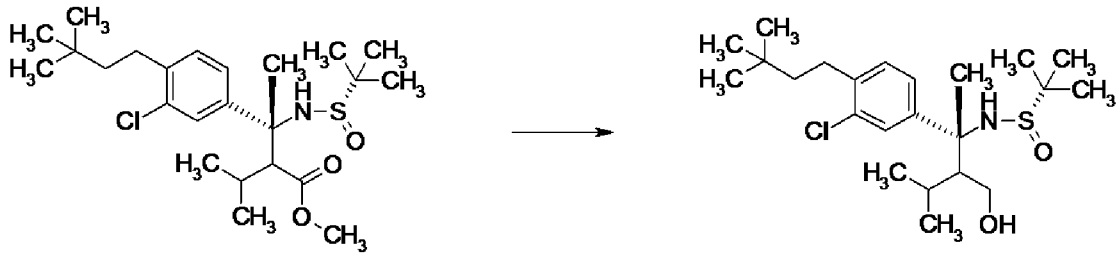
[0366] 実施例159

4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-安息香酸の製造

第1工程

(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}アミド

[化217]

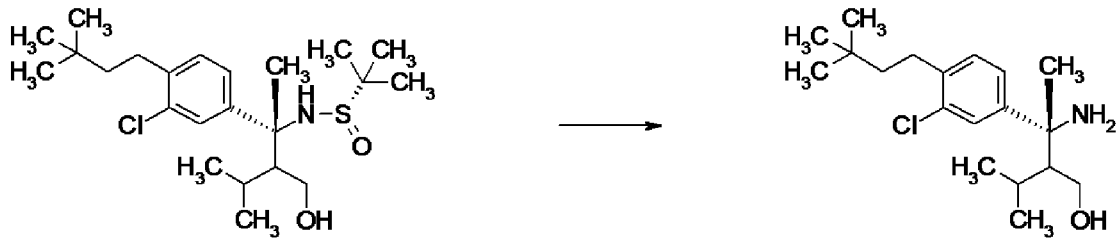


実施例87（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）の第1から第6工程に準じて製造した(R)-3-[3-クロロ-4-(3.3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-3-((S)-2-メチル-プロパン-スルフィニルアミノ)-酪酸メチルエステル(3.39g)をテトラヒドロフラン(30mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1M 水素化イソブチルアルミニウム/トルエン溶液(22.4mL)を滴下し、反応液を氷冷下2.5時間撹拌した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2)で精製することにより、表題化合物(3.01g)を得た。

[0367] 第2工程

(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール

[化218]

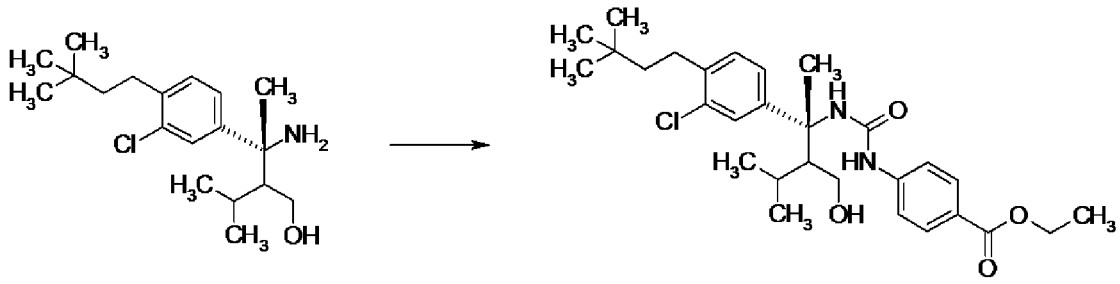


(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}アミド(3.0g)をメタノール(15mL)に混合した。氷冷下、反応液に2M 塩化水素/メタノール溶液(11.2mL)を加え、反応液を室温で終夜静置した。反応液を減圧濃縮し、氷冷下、残渣に飽和炭酸ナトリウム溶液を水層がアルカリ性になるまで加えた。混合液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(2.37g)を粗生成物として得た。

[0368] 第3工程

4-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3.3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-安息香酸エチルエステル

[化219]



(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール(100mg)をテトラヒドロフラン(1.5mL)に混合した。氷冷下、反応液に4-イソシアネート安息香酸エチルエステル(59mg)を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に4-イソシアネート安息香酸エチルエステル(34mg)を加え、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝5：95)で精製すること

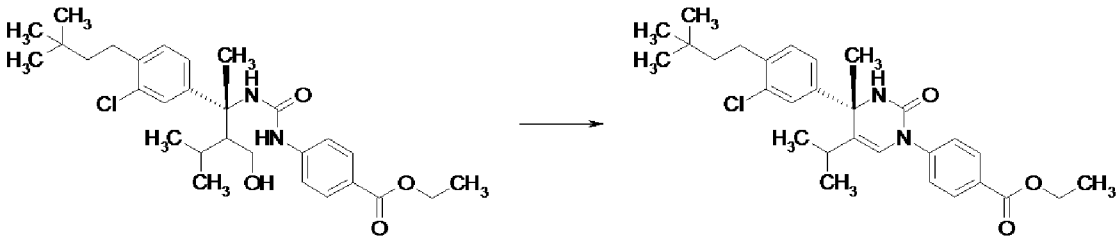
により、表題化合物(139mg)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 - 0.83 (m, 3H), 0.83 - 0.88 (m, 3H), 0.92 - 1.01 (m, 9H), 1.30 - 1.49 (m, 5H), 1.85 - 2.03 (m, 5H), 2.54 - 2.67 (m, 1H), 3.76 - 4.02 (m, 1H), 4.28 - 4.40 (m, 2H), 6.24 - 6.42 (m, 1H), 7.10 - 7.56 (m, 5H), 7.85 - 8.03 (m, 2H)

[0369] 第4工程

4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-安息香酸エチルエステル

[化220]



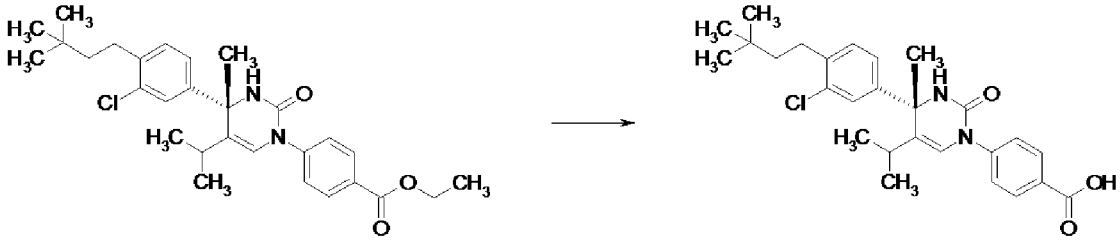
4-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3.3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-安息香酸エチルエステル(139mg)、ヨードベンゼンジアセテート(182mg)をジクロロメタン(3.0mL)に混合した。氷冷下、反応液に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル(4.0mg)を加え、反応液を室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝3：1)で精製することにより、表題化合物(33mg)を得た。

1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 - 0.78 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 4.30 - 4.42 (m, 2H), 5.07 (brs, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 3H), 8.00 - 8.11 (m, 2H)

[0370] 第5工程

4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-安息香酸

[化221]



4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-安息香酸エチルエステル(33mg)をエタノール(1.0mL)、テトラヒドロフラン(1.0mL)に混合した。反応液に2M 水酸化ナトリウム水溶液(0.132mL)を加え、反応液を室温で90分撹拌し、ついで、70℃で反応液が白濁するまで撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、2M 塩酸水溶液(0.132mL)を加えた。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(21mg)を得た。

得られた化合物の比旋光度は、$[\alpha]_D^{25}$＝＋８７．５°（c＝0.25、メタノール）であった。

キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は16.2分であった。

キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ prominence

カラム; ダイセル CHIRALPAK AD-3R 0.46cmφ×15cm

カラム温度; 40℃

移動相; 水：アセトニトリル：ギ酸＝30：70：0.1

流速; 1.0mL/min

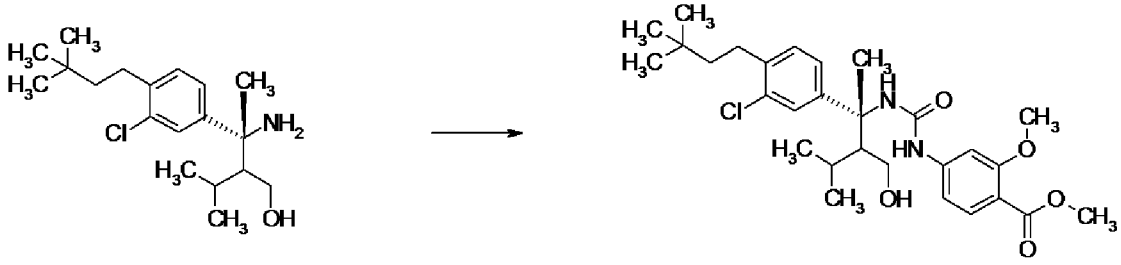
検出; UV(220nm)

[0371] 実施例226

(第1工程)

4-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3.3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル

[化222]

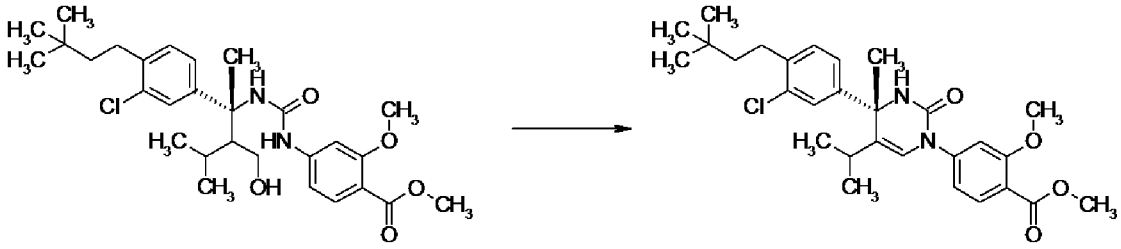


実施例159（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）の第1から第2工程に準じて製造した(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール(181mg, 0.5mmol相当)をテトラヒドロフラン(5.0mL)に混合し、氷冷下で、4-イソシアネート-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル(114mg)を加えた。冷却バスを外し、反応液を終夜室温攪拌した。その後、得られた溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝4：1）で精製することにより、表題化合物(139mg)を得た。

[0372] (第2工程)

4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル

[化223]



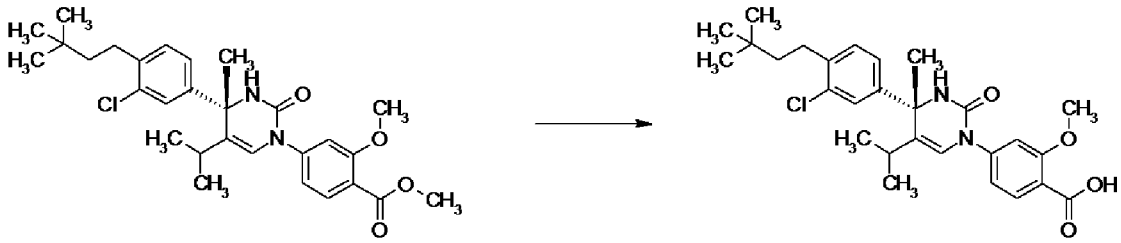
4-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3.3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-2-メトキシ-安息香酸メチルエス

テル(139mg)およびジクロロメタン(2.0mL)を混合し、氷冷下で2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル(4.0mg)およびヨードベンゼンジアセテート(92mg)を加えた。冷却バスを外し、反応液を約3時間攪拌した。その後トリフルオロ酢酸(119mg)を反応液に加えた。反応液を室温下で80分撹拌後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え分層した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：3)で精製、ついで、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1)で精製することにより、表題化合物(81mg)を得た。

[0373] (第3工程)

4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-2-メトキシ-安息香酸

[化224]



4-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジビドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル(68mg)、メタノール(2.0mL)およびテトラヒドロフラン(1.0mL)を混合した。反応液に室温で2M水酸化ナトリウム水溶液(0.2mL)を加え、70℃で約3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、2M塩酸水溶液(0.2mL)を加えた。析出した固体を濾取し、60℃で乾燥後、表題化合物(58mg)を得た。

[0374] 実施例229

第1工程

シス-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-酢酸　tert-ブチルエステル

[化225]

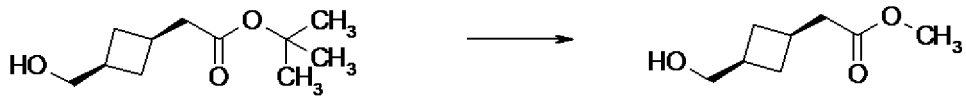
シス-3-tert-ブトキシカルボニルメチル-シクロブタン酸 (10.0g)をテトラヒドロフラン(100mL)と混合し、-16℃下、0.85M ボラン-テトラヒドロフラン/テトラヒドロフラン溶液(82mL)を滴下した。反応液を室温まで自然昇温させながら、23時間攪拌した後、6M塩酸(20mL)を加えた。反応液を濃縮後。酢酸エチルと水を加え、分層した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(8.93g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.43 (s, 9H), 1.45 - 1.51 (m, 2H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.29 (d, J=7.25Hz, 2H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 3.55 (d, J=6.45Hz, 2H)

[0375] 第2工程

シス-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-酢酸　メチルエステル

[化226]



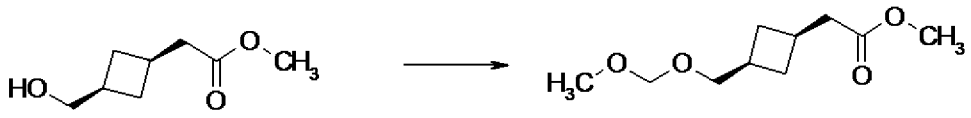
シス-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-酢酸　tert-ブチルエステル (1.25g)をクロロホルム(6.0mL)と混合した後、トリフルオロ酢酸(3.0mL)を室温下、加えた。71時間攪拌した後、トリフルオロ酢酸(3.0mL)を追加した。60℃下、1.5時間攪拌した後、濃縮した。トルエン共沸(2回)後、残渣をメタノール(9.0mL)と混合し、2M トリメチルシリルジアゾメタン　n-ヘキサン溶液(9.4mL)を加えた。室温下、反応液を1時間攪拌した後、酢酸(80mL)を加え、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：20→1：10→1：5→1：2→1：1))で精製することにより、表題化合物(983mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.43 - 1.52 (m, 2H), 2.18 - 2.27 (m, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 3.55 (d, J=6.28Hz, 2H), 3.65 (s, 3H)

[0376] 第3工程

シス-(3-メトキシメトキシメチル-シクロブチル)-酢酸　メチルエステル

[化227]



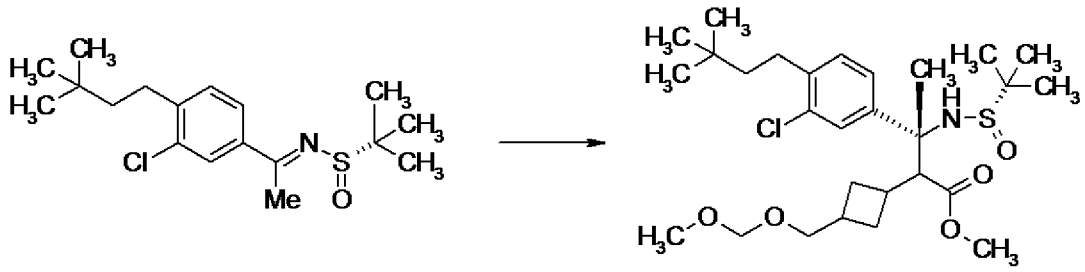
シス-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-酢酸　メチルエステル (500mg)をクロロホルム(5.0mL)と混合し、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル(0.323mL)とジイソプロピルエチルアミン(0.739mL)を加えた。室温下、反応液を20時間攪拌した後、酢酸エチルと0.5M塩酸を加え、分層した。有機層を0.5N塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：15→1：10)で精製することにより、表題化合物(364mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.44 - 1.53 (m, 2H), 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.39 (d, J=7.25Hz, 2H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (d, J=6.45Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.60 (s, 2H)

[0377] 第4工程

(R)-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-(3-メトキシメトキシメチル-シクロブチル)-3-((S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル

[化228]



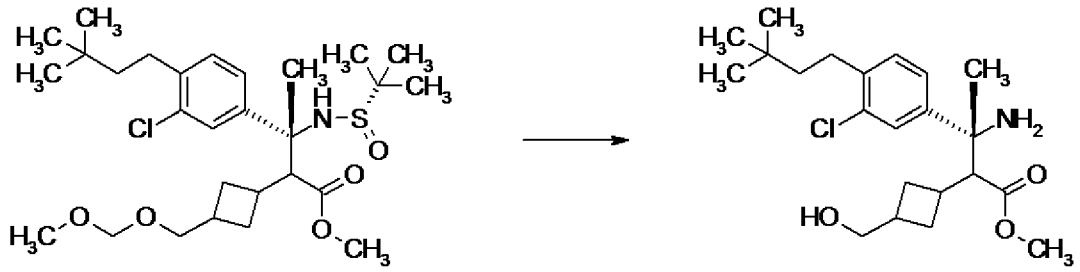
アルゴンガス雰囲気下、ジイソプロピルアミン(0.280mL)をテトラヒドロフラン(1.0mL)に混合した。-78℃にて、反応液に1.63M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.20mL)を滴下し、反応液を0℃で10分撹拌した。-78℃下、反応液に(3-メトキシメトキシメチル-シクロブチル)-酢酸　メチルエステル (363mg)をテトラヒドロフラン(2.0mL)に混合した溶液を滴下し、-20℃でさらに1.5時間撹拌した。-78℃下、反応液に1M クロロチタン(IV)トリイソプロポキシド/ヘキサン溶液(3.70mL)を滴下し、-78℃でさらに1時間撹拌した。反応液に(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-エタ-(E)-イリデン]-アミド(307mg)をテトラヒドロフラン(2.0mL)に混合した溶液を滴下し、-78℃で4時間撹拌した。-78℃下、反応液に酢酸(0.212mL)を加えた。室温下、反応液に10wt/v%クエン酸水溶液と酢酸エチルを加え、分層した。有機層を10wt/wt%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2→1：1→2：1)で精製することにより、表題化合物(429mg)をジアステレオマー混合物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 - 0.98 (m, 9H), 1.28 - 1.34 (m, 9H), 1.42 - 1.52 (m, 3H), 1.74 - 1.83 (m, 3H), 1.85 - 1.91 (m, 1H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.28 - 2.55 (m, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 3H), 2.85 - 2.96 (m, 1H), 3.29 - 3.35 (m, 5H), 3.53 - 3.65 (m, 3H), 4.53 - 4.60 (m, 2H), 5.03 - 5.28 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H)

[0378] 第5工程

(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-ブチル酸　メチルエステル

[化229]



(R)-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-(3-メトキシメトキシメチル-シクロブチル)-3-((S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル (315mg)をメタノール(3.0mL)と混合し、氷冷下、2M塩化水素/メタノール溶液(0.458mL)を加えた。反応液を室温下、21時間攪拌した後、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.910mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応液に酢酸エチルを加え、分層した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝2：1→4：1→酢酸エチル：メタノール＝20：1)で精製することにより、表題化合物のジアステレオマー化合物A(57.5mg)、表題化合物のジアステレオマー化合物B(60.3mg)をそれぞれ得た。

(表題化合物のジアステレオマー化合物A)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.81 - 0.89 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 1.39 - 1.49 (m, 7H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.46 - 2.53 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 2.79 (d, J=9.27Hz, 1H), 3.37 (d, J=6.04Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.14 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.01Hz, 1H)

(表題化合物のジアステレオマー化合物B)

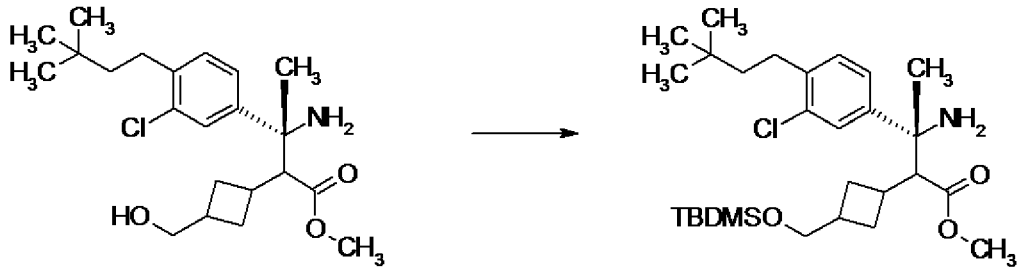
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.46 (m, 7H), 2.00 - 2.15

(m, 2H), 2.30 - 2.41 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 3H), 2.81 (d, J=9.67Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (d, J=6.04Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.01Hz, 1H)

[0379] 第6工程

(R)-3-アミノ-2-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-ブチル酸　メチルエステル

[化230]



(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-ブチル酸　メチルエステルのジアステレオマー化合物A(57.0mg)をジメチルホルムアミド(1.0mL)と混合し、室温下、t-ブチルジメチルクロロシラン(34.3mg)とイミダゾール(15.5mg)を加えた。16.5時間攪拌した後、酢酸エチルと水を加え、分層した。有機層を水(3回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、表題化合物のジアステレオマー化合物A(68.6mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.04 (s, 6H), 0.79 - 0.88 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 1.29 - 1.36 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.42 - 1.50 (m, 3H), 1.84 - 1.92 (m, 1H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.38 - 2.49 (m, 1H), 2.63 - 2.67 (m, 2H), 2.78 (d, J=9.67Hz, 1H), 3.31 (d, J=5.64Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.45 (d, J=2.01Hz, 1H)

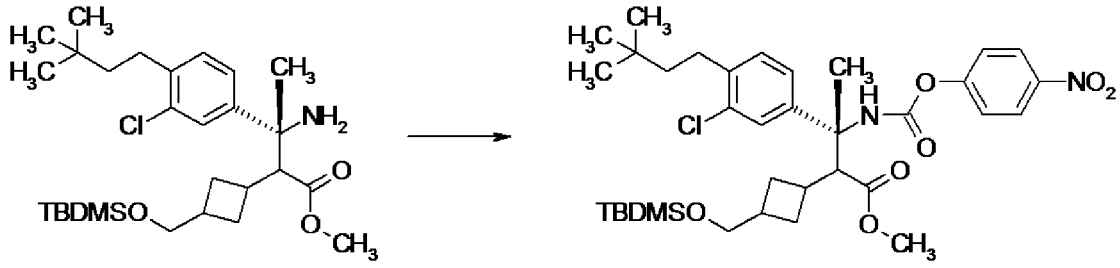
(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-ブチル酸　メチルエステルのジアステレオマー化合物B(60.0mg)を(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-ブチル酸　メチルエステルのジアステレオマー化合物Aと同様に処理することにより、表題化合物のジアステレオマー化合物B(65.0mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.02 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 1.38 - 1.45 (m, 6H), 1.50 - 1.58 (m, 1H), 1.92 - 2.03 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 3H), 2.79 (d, J=9.67Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (dd, J=5.64, 1.61Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.01Hz, 1H)

[0380] 第7工程

(R)-2-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル

[化231]



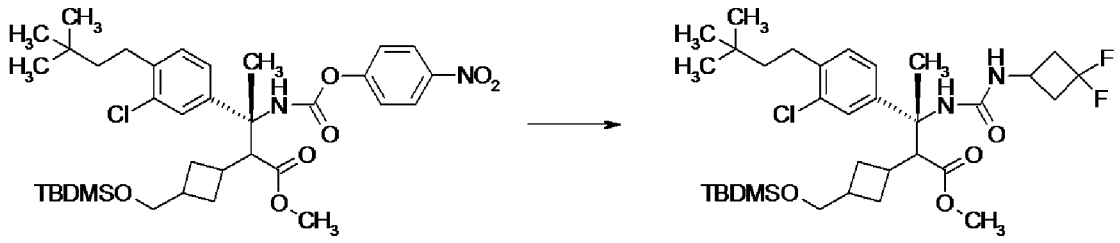
(R)-3-アミノ-2-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-ブチル酸　メチルエステルのジアステレオマー化合物A(31.3mg)とジアステレオマー化合物B(28.0mg)をクロロホルム(1.5mL)と混合し、室温下、ジイソプロピルエチルアミン(0.0434mL)とクロロギ酸　p-ニトロフェニルエステル(50.4mg)のクロロホルム(0.5mL)溶液を加えた。反応液を3時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキ

サン＝1：6)で精製することにより、表題化合物(51.4mg)を得た。

[0381] 第8工程

(R)-2-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-(3-フルオロ-3-メチル-シクロブチルオキシカルボニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル

[化232]

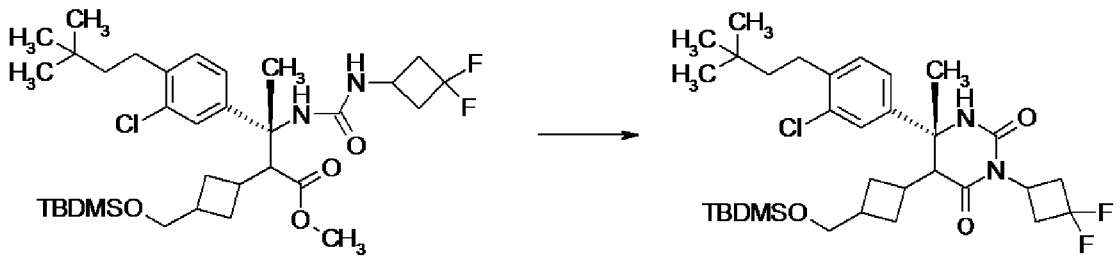


(R)-2-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルアミノ)-ブチル酸　メチルエステル(51.4mg)をクロロホルム(1.0mL)と混合し、3,3-ジフルオロシクロブチルアミン塩酸塩(32.9mg)とトリエチルアミン(0.0478mL)を加えた。60℃下、反応液を17.5時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：8→1：6)で精製することにより、表題化合物(51.3mg)を得た。

[0382] 第9工程

(R)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-6-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-6-メチル-ジヒドロ-ピリミジン-2,4-ジオン

[化233]



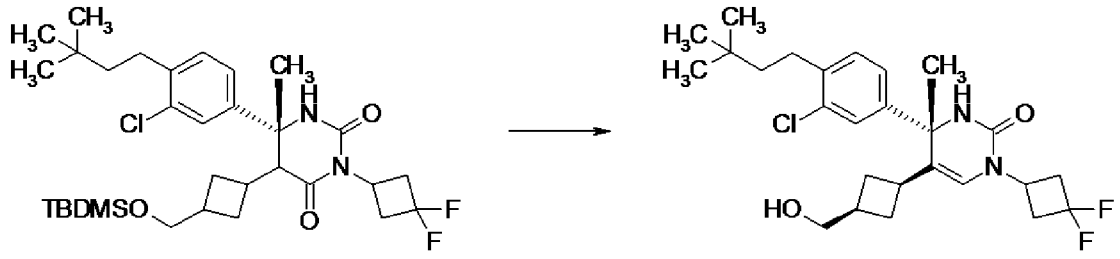
アルゴンガス雰囲気下、(R)-2-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-(3-フルオロ-3-メチル-シクロブチルオキシカルボニルアミノ)-ブチル酸メチルエステル(51.3mg)をテトラヒドロフラン(2.0mL)と混合し、氷冷下、カリウム　t-ブトキシド(12.8mg)を加えた。氷冷下、反応液を40分間攪拌した後、水を加えた。反応液に酢酸エチルを加え、分層した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：4)で精製することにより、表題化合物(36.0mg)をジアステレオマーの混合物として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) - 0.03 - 0.04 (m, 6H), 0.85 - 0.91 (m, 9H), 0.97 - 0.98 (m, 9H), 1.40 - 1.65 (m, 6H), 1.76 - 2.23 (m, 3H), 2.54 - 2.89 (m, 6H), 3.05 - 3.19 (m, 1H), 3.29 - 3.52 (m, 4H), 4.70 - 4.98 (m, 1H), 5.40 (brs, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 3H)

[0383] 第10工程

(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-5-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリミジン-2-オン

[化234]



アルゴンガス雰囲気下、ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウム(IV)クロリドヒドリド(73.6mg)をテトラヒドロフラン(3.0mL)と混合した。この懸濁液へ室温下、(R)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-6-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-3-(3,3-ジフル

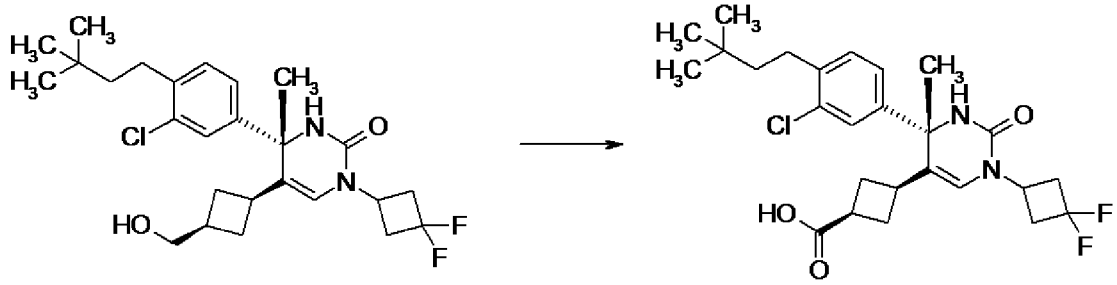
オロ-シクロブチル)-6-メチル-ジヒドロ-ピリミジン-2,4-ジオン (36.0mg)のテトラヒドロフラン(6.0ml)溶液を加え、攪拌した。反応液にビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウム(IV)クロリドヒドリド(75.0mg)を追加し、20時間攪拌した。室温下、反応液に2N塩酸(1.0mL)を加えた。反応液を3日間攪拌した後、酢酸エチルと水を加え、分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝1：15)で精製することにより、表題化合物(10.6mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.34 - 1.47 (m, 3H), 1.58 - 1.70 (m, 5H), 2.09 - 2.28 (m, 2H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 2.76 - 2.89 (m, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 2H), 3.49 (d, J=5.64Hz, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.89 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.61Hz, 1H)

[0384] 第11工程

3-[(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-4-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル]-シクロブタン酸

[化235]



(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-5-(3-ヒドロキシメチル-シクロブチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリミジン-2-オン (10.6mg)をクロロホルム(0.5ml)と混合し、氷冷下、デス-マーチン (Dess-Martin) 試薬(15.9mg)を加えた。氷冷下、反応液

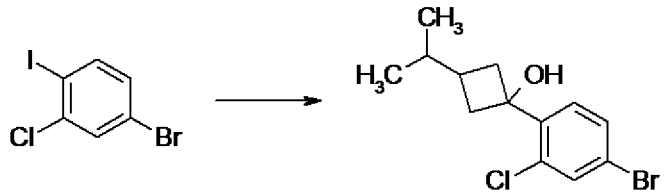
を20分間攪拌した後、10wt/v%亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを加えた。分層した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣をt-ブタノール(0.7mL)とアセトニトリル(1.4mL)に混合し、室温下、1Mリン酸二水素ナトリウム水溶液(0.22mL)、2-メチル-2-ブテン、亜塩素酸ナトリウム(3.8mg)の水溶液(0.25mL)を加えた。室温下、反応液を15.5時間攪拌した後、10wt/v%亜硫酸ナトリウム水溶液、2N塩酸を順次加え、酢酸エチルを加えた。分層した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層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＝1：10)で精製することにより、表題化合物(7.5mg)を得た。

[0385] 実施例258

第1工程

1-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-シクロブタノール

[化236]



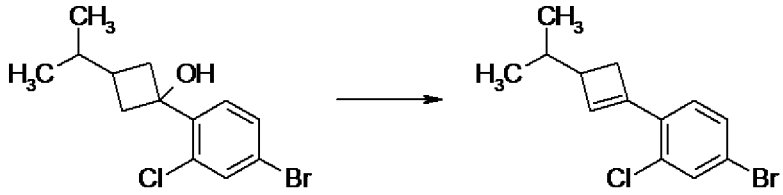
4-ブロモ-2-クロロ-1-ヨードベンゼン(3.68g)をテトラヒドロフラン(17.8mL)に混合した。-30℃にて、反応液に2M イソプロピルマグネシウムクロリド/テトラヒドロフラン(5.8mL)を滴下し、反応液を-30℃で40分撹拌した。反応液に0.6M ランタンクロリド ビス(リチウムクロリド)錯体/テトラヒドロフラン(4.5mL)を滴下、続いて3-イソプロピル-シクロブタノン(1.00g)をテトラヒドロフラン(8.9mL)に混合した溶液を滴下し、反応液を-30℃で4時間撹拌した。反応液に20% 塩化アンモニウム水溶液を加えた後、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を20% 塩化アンモニウム水溶液、水、20% 塩化ナト

リウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=0：100→10：90)で精製することにより、表題化合物(2.72g)をシス体とトランス体の混合物として得た。

[0386] 第2工程

4-ブロモ-2-クロロ-1-(3-イソプロピル-シクロブタ-1-エニル)-ベンゼン

[化237]



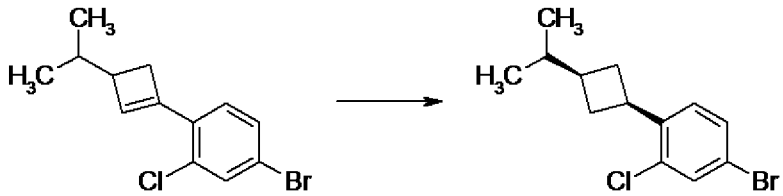
1-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-シクロブタノール(2.42g)及びペンタフルオロアニリニウムトリフルオロメタンスルホナート(133mg)をトルエン(16.0mL)に混合した。反応液を80℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製することにより、表題化合物(2.02g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.95 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 2.42 - 2.52 (m, 2H), 2.91 (dd, J=12.72, 4.39Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.32, 1.97Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.97Hz, 1H)

[0387] 第3工程

4-ブロモ-2-クロロ-1-(3-イソプロピル-シクロブチル)-ベンゼン

[化238]



4-ブロモ-2-クロロ-1-(3-イソプロピル-シクロブタ-1-エニル)-ベンゼン(2.02g)をテトラヒドロフラン(10.0mL)およびメタノール(10.0mL)の混合液に混

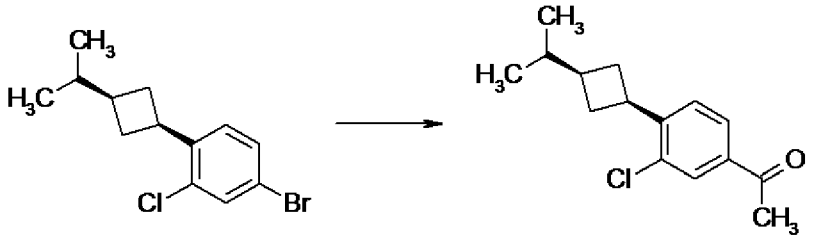
合した。反応液に5w/w% ロジウム/活性炭(203mg)を加え、1atmの水素ガス雰囲気下、反応液を3時間撹拌した。ロジウム/活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製することにより、表題化合物(1.94g)を得た。シクロブタン環上の置換基の相対配置は、NOESY測定によりcis配置と推定した。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 2H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.27Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.27, 2.03Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.03Hz, 1H)

[0388] 第4工程

1-[3-クロロ-4-(3-イソプロピル-シクロブチル)-フェニル]-エタノン

[化239]



アルゴンガス雰囲気下、4-ブロモ-2-クロロ-1-(3-イソプロピル-シクロブチル)-ベンゼン(1.85g)、酢酸パラジウム(30mg)および1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(103mg)を2-エトキシエタノール(13.0mL)に混合した。反応液を室温で10分撹拌した後、反応液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.8mL)及びエチレングリコールモノビニルエーテル(1.8mL)を加えた。この反応液を145℃で2.5時間撹拌した。氷冷下、反応液に6M 塩酸(3.2mL)を加え、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えた後、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水、25% 塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=0：100→10：90)で精製することにより、表題化合物(1.24g)を得た。

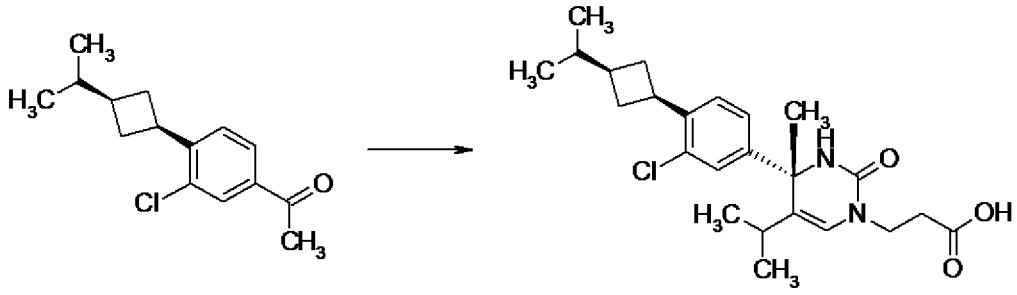
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.84 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.43 (d, J=34.91Hz, 1H

), 1.70 (d, J=36.07Hz, 2H), 1.94 (d, J=42.08Hz, 1H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.98, 1.74Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.74Hz, 1H)

[0389] 第5工程

3-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3-イソプロピル-シクロブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸

[化240]



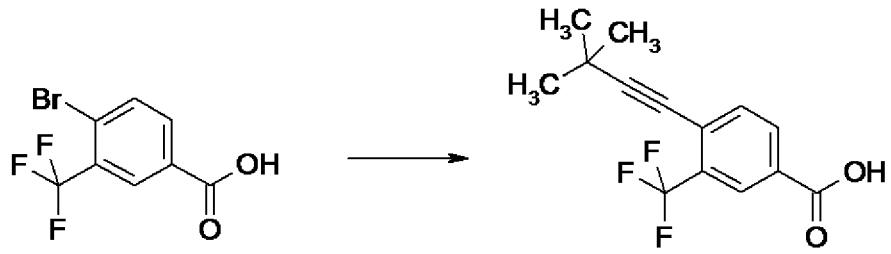
1-[3-クロロ-4-(3-イソプロピル-シクロブチル)-フェニル]-エタノンを原料として実施例87(光学活性スルフィンアミドを用いた製造法)第5から第11工程と同様に反応を実施することにより、表題化合物(73mg)を得た。

[0390] 実施例271

(第1工程)

4-(3,3-ジメチル-ブチ-1-イニル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸

[化241]



アルゴンガス雰囲気下、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸(5.2g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(678mg)およびヨウ化銅(185mg)をN-メチルピロリドン(32mL)に混合した。反応系内を真空にし

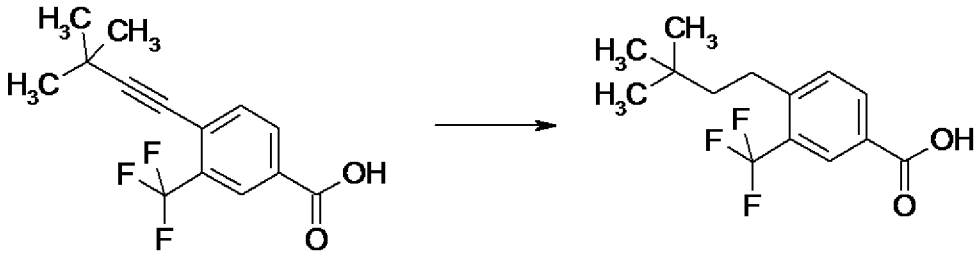
、アルゴン置換する操作を三回繰り返した後、ジイソプロピルアミン(10.9mL)、3,3-ジメチル-ブタ-1-イン(3.55mL)を加えた。反応液を60℃で終夜撹拌した後、室温まで昇温し反応液にトルエン(30mL)を加えた。その後2M水酸化ナトリウム水溶液(12mL)、水を加えトルエンで抽出した。得られた水層に6M塩酸水溶液(20mL)を加え酸性にし、酢酸エチルを加え分層した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=90：10)にて精製した。得られた固体にヘキサンを加え、得られたスラリーを攪拌した後ろ取し、表題化合物(2.4g)を得た。さらに、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9→10：0）で精製することにより、表題化合物(1.47g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.33 (s, 9H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 1H), 8.32 - 8.35 (m, 1H)

[0391] (第2工程)

4-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸

[化242]



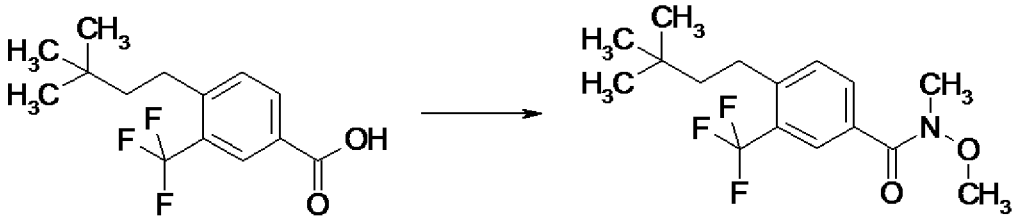
4-(3,3-ジメチル-ブチ-1-イニル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸(3.9g)をメタノール(40mL)に混合した。混合液に5w/w% 白金/活性炭(1.16g)を加え、1気圧の水素ガス雰囲気下、反応液を二日間終夜撹拌した。反応液から白金/活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮し表題化合物(7.32g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.44 - 1.52 (m, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 8.12 - 8.18 (m, 1H), 8.34 (brs, 1H)

[0392] (第3工程)

4-(3,3-ジメチル-ブチル)-N-メトキシ-N-メチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

[化243]



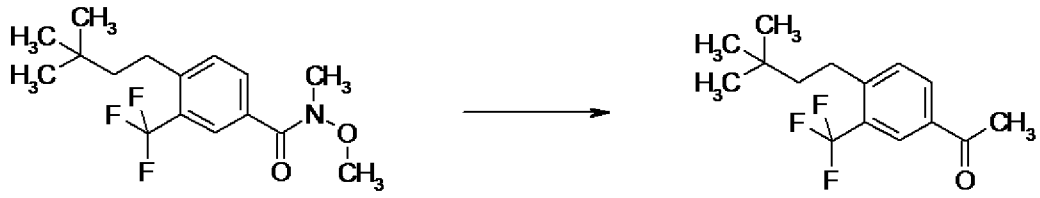
4-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸粗生成物(3.78g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.48g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(211mg)および炭酸水素ナトリウム(1.28g)をN,N-ジメチルホルムアミド(22mL)に混合した。その後WSC・HCl(3.04g)を加え、室温で3時間撹拌後終夜室温静置をした。反応液に水、ヘキサン、酢酸エチルを加え分層した後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を変性エタノール溶液で共沸した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝8：92→1：1)で精製することにより、表題化合物 (4.29g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.44 - 1.50 (m, 2H), 2.72 - 2.79 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H)

[0393] (第4工程)

1-[4-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-エタノン

[化244]



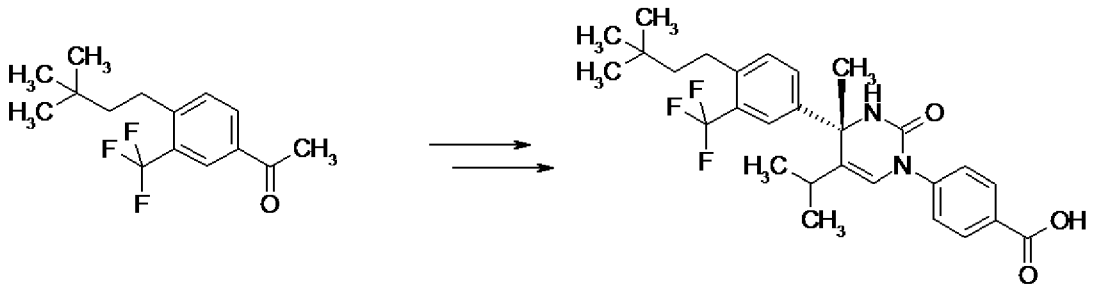
4-(3,3-ジメチル-ブチル)-N-メトキシ-N-メチル-3-トリフルオロメチル-ベ

ンズアミド(4.29g)をテトラヒドロフラン(25mL)に混合した。氷冷下、反応液に0.91M メチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(22.3mL)を滴下し、反応液を氷冷下40分撹拌した。氷冷下、反応液に1M 塩酸(32mL)、水を滴下し、ついで酢酸エチルを加えた。混合液を分層した後、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し表題化合物(3.6g)を得た。

[0394] (第5工程)

4-{(S)-4-[4-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-安息香酸

[化245]



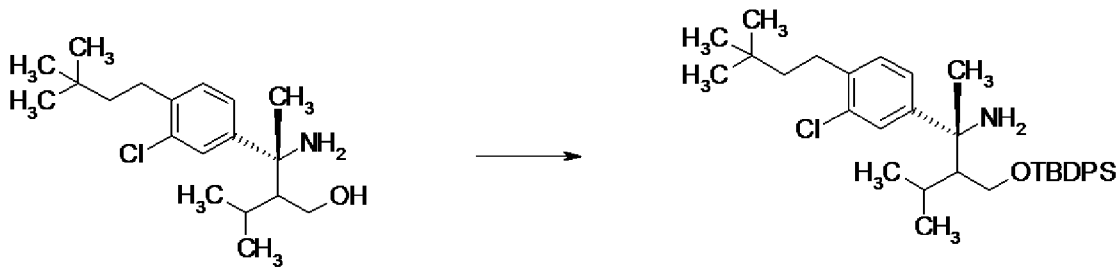
1-[4-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-エタノンを原料として実施例87(光学活性スルフィンアミドを用いた製造法)の第5から第11工程と同様に反応を実施することにより、表題化合物(29mg)を得た。

[0395] 実施例281

第1工程

(R)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-ブチルアミン

[化246]



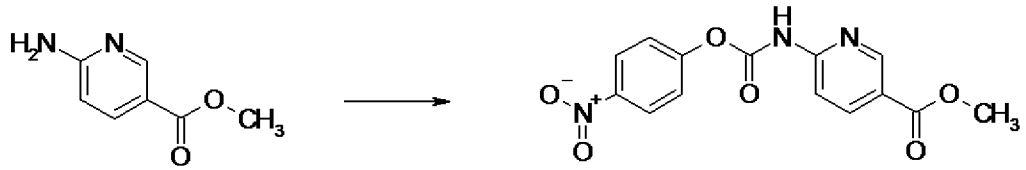
実施例159（光学活性スルフィンアミドを用いた製造法）の第1から第2工程に準じて製造した(R)-3-アミノ-3-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-イソプロピル-ブタン-1-オール(1.98g)をジメチルホルムアミド(50ml)と混合し、この混合液に氷冷下、クロロ-t-ブチルジフェニルシラン(2.36ml)とイミダゾール(620mg)を混合した。反応液を室温下、20時間攪拌した。反応液へ酢酸エチルと水を加え、分層した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン)で精製することにより、表題化合物(2.77g)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.79 (d, J=7.25Hz, 3H), 0.81 (d, J=7.25Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.43 - 1.47 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 1H), 1.79 - 1.82 (m, 1H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 3.81 (d, J=5.24Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 7H), 7.69 - 7.66 (m, 4H)

[0396] 第2工程

6-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルアミノ)-ニコチン酸　メチルエステル

[化247]



6-アミノ-ニコチン酸　メチルエステル(100mg)をジクロロメタン(5.0mL)とテトラヒドロフラン(3.0mL)と混合した。この混合液へ氷冷下、クロロギ酸p-ニトロフェニルエステル(146mg)とピリジン(0.0798mL)を加え、1時間攪拌した。室温下、15分間攪拌した後、固体をろ取した。得られた固体を水、テトラヒドロフラン、n-ヘキサンで順次洗浄した後、減圧乾燥することにより、表題化合物(57.3mg)を得た。

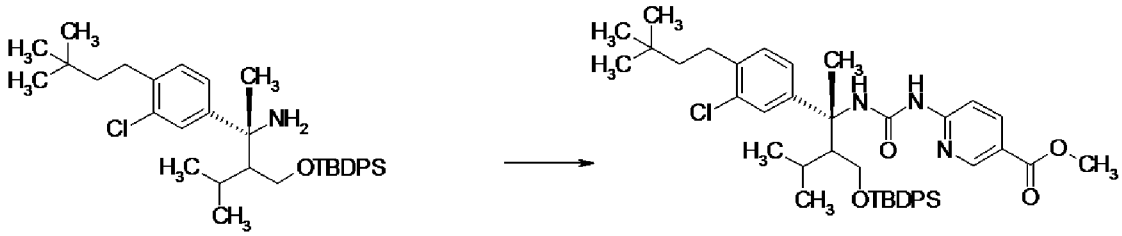
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) 3.76 (s, 3H), 6.45 (dd, J=8.87, 0.81Hz, 1H), 6.93 (td, J=6.35, 3.90Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.87, 2.82Hz, 1H), 8.12 (

td, J=6.35, 3.90Hz, 2H), 8.50 (dd, J=2.42, 0.81Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)

[0397] 第3工程

6-(3-{(R)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-ニコチン酸　メチルエステル

[化248]



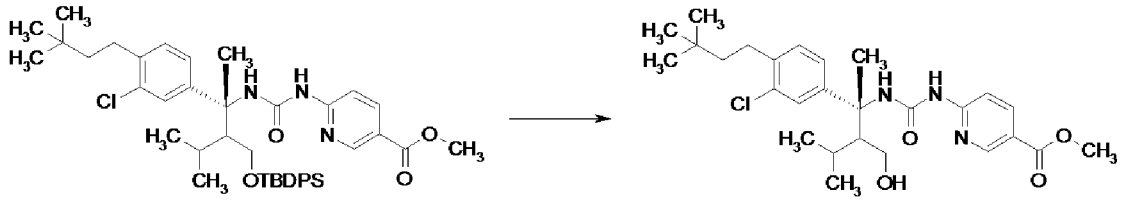
(R)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-ブチルアミン (71.7mg)をクロロホルム(1.5ml)と混合し、この混合液へ室温下、6-(4-ニトロ-フェノキシカルボニルアミノ)-ニコチン酸　メチルエステル (57.3mg)とトリエチルアミン(0.0252ml)を加えた。反応液を60℃で3時間攪拌した後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1)で精製することにより、表題化合物(105mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.34 - 1.39 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.98 - 2.01 (m, 1H), 2.11 - 2.18 (m, 1H), 2.53 - 2.66 (m, 2H), 3.47 (dd, J=10.88, 4.03Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.88, 8.87Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.36 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 4H), 7.48 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 2H), 7.57 (dd, J=7.66, 1.61Hz, 2H), 8.03 (dd, J=8.87, 2.01Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.01Hz, 1H), 10.05 (s, 1H)

[0398] 第4工程

6-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキシメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-ニコチン酸　メチルエステル

[化249]



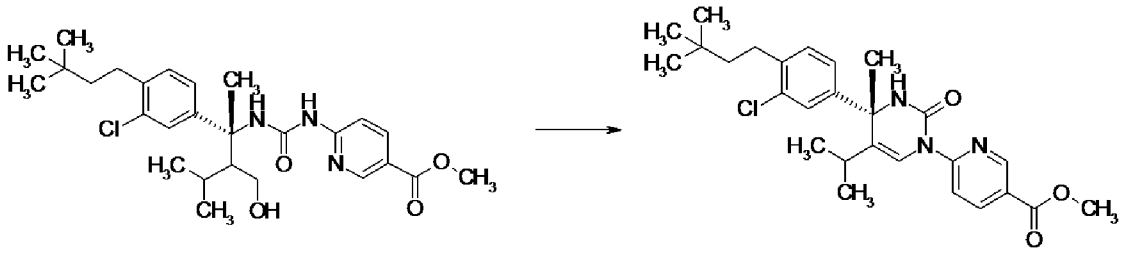
6-(3-{(R)-2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-ニコチン酸　メチルエステル（105mg)をテトラヒドロフラン(1.0ml)と混合した。この混合液へ室温下、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1M テトラヒドロフラン溶液(0.191ml)を加えた。室温下、15時間攪拌した後、濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1)で精製することにより、表題化合物(62.0mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.93 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.15 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.43 (dd, J=8.87, 8.46Hz, 2H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 2.12 - 2.19 (m, 1H), 2.58 - 2.71 (m, 2H), 3.61 - 3.72 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.39 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.46, 2.42Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.42Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)

[0399] 第5工程

6-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ニコチン酸　メチルエステル

[化250]



6-(3-{(R)-1-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-2-ヒドロキ

シメチル-1,3-ジメチル-ブチル}-ウレイド)-ニコチン酸　メチルエステル（62.0mg)およびヨードベンゼンジアセタート(43.6mg)をジクロロメタン(1.0mL)に混合した。氷冷下、反応液に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシルフリーラジカル(1.9mg)を加え、反応液を室温で18時間撹拌した。氷冷下、反応液にトリフルオロ酢酸(0.0182mL)を加えた後、室温で4.5時間撹拌した。室温下、反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、ついで、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層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=20：1)で精製した。

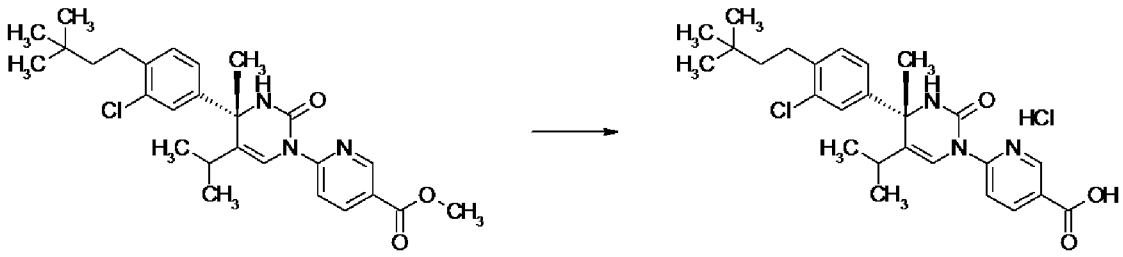
得られた化合物をクロロホルムと混合し、トリフルオロ酢酸を加えた。反応液を50℃で3.5時間攪拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルと混合し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し表題化合物(22.5mg)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.84 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.17 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.87Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.42Hz, 1H)

[0400] 第6工程

6-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ニコチン酸塩酸塩

[化251]

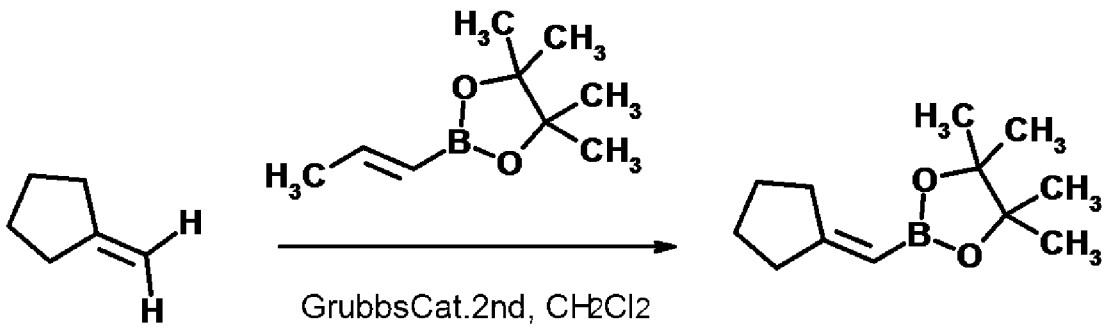


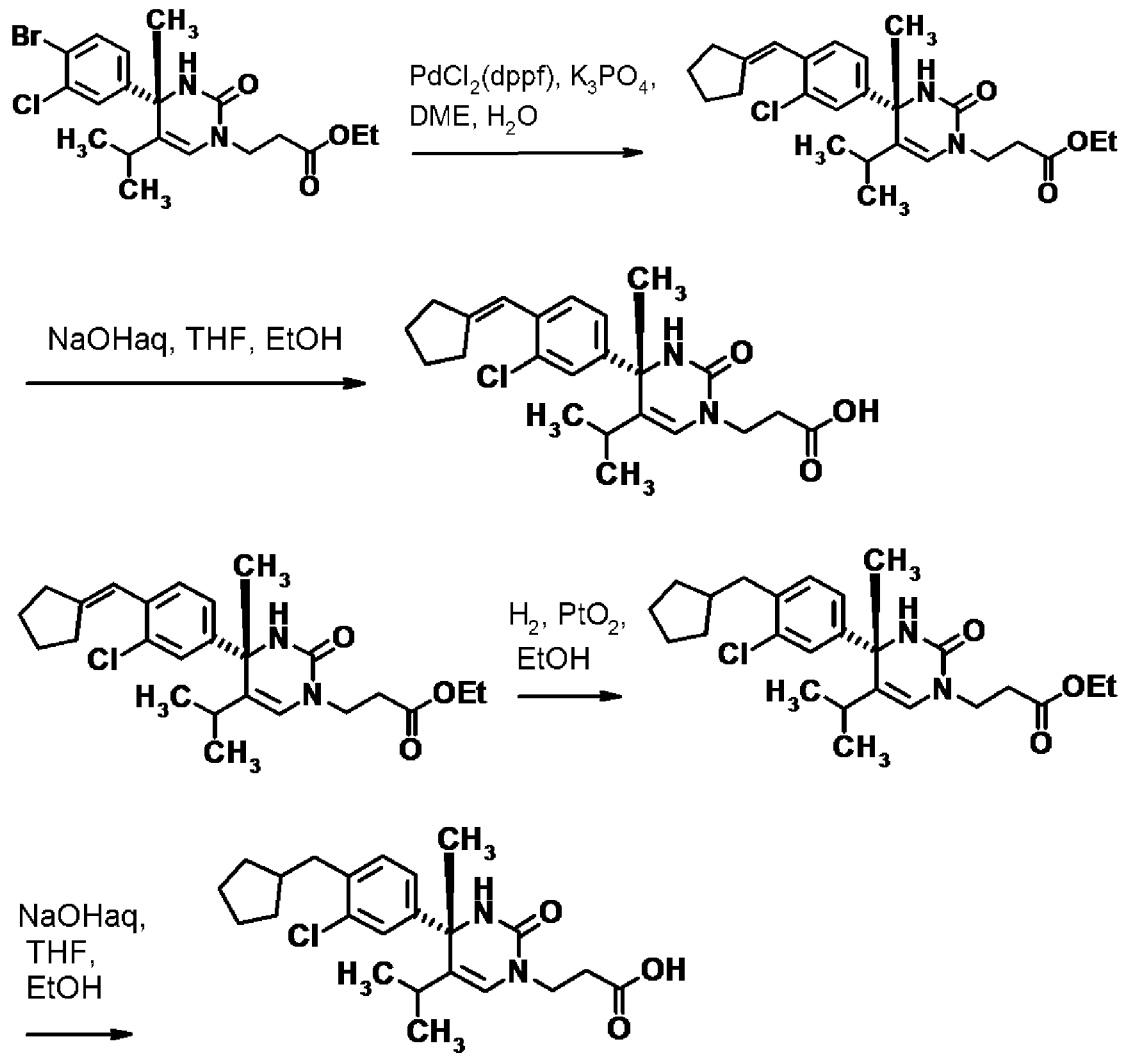
6-{(S)-4-[3-クロロ-4-(3,3-ジメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-ニコチン酸　メチルエステル（22.5mg)をエタノール(1.0mL)とテトラヒドロフラン(0.25mL)に混合した。室温下、反応液に2M 水酸化ナトリウム水溶液(0.0465mL)を滴下し、反応液を室温で14.5時間撹拌した。反応液へ室温下、2M 塩酸を加え、濃縮した。残渣へ酢酸エチルとメタノールの混合液（酢酸エチル：メタノール=10：1）を加え、不溶物をろ別した。ろ液を濃縮することにより、表題化合物(22.0mg)を得た。

[0401] 実施例263および264

下記反応式により、実施例263および264の化合物を製造した。下記反応式中、3-[(S)-4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステルは実施例116の第６工程にて合成した。

[化252]



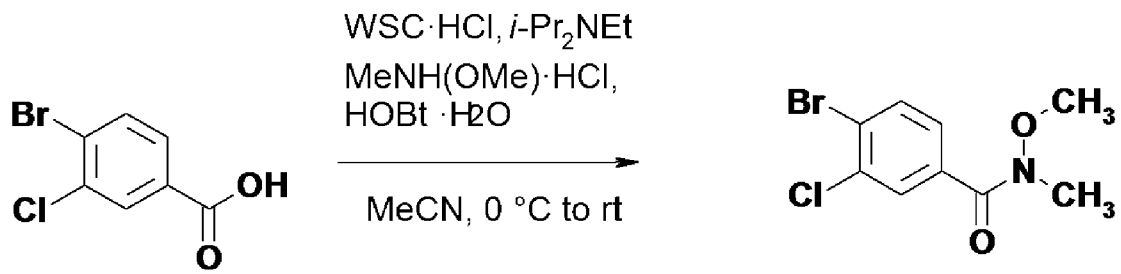


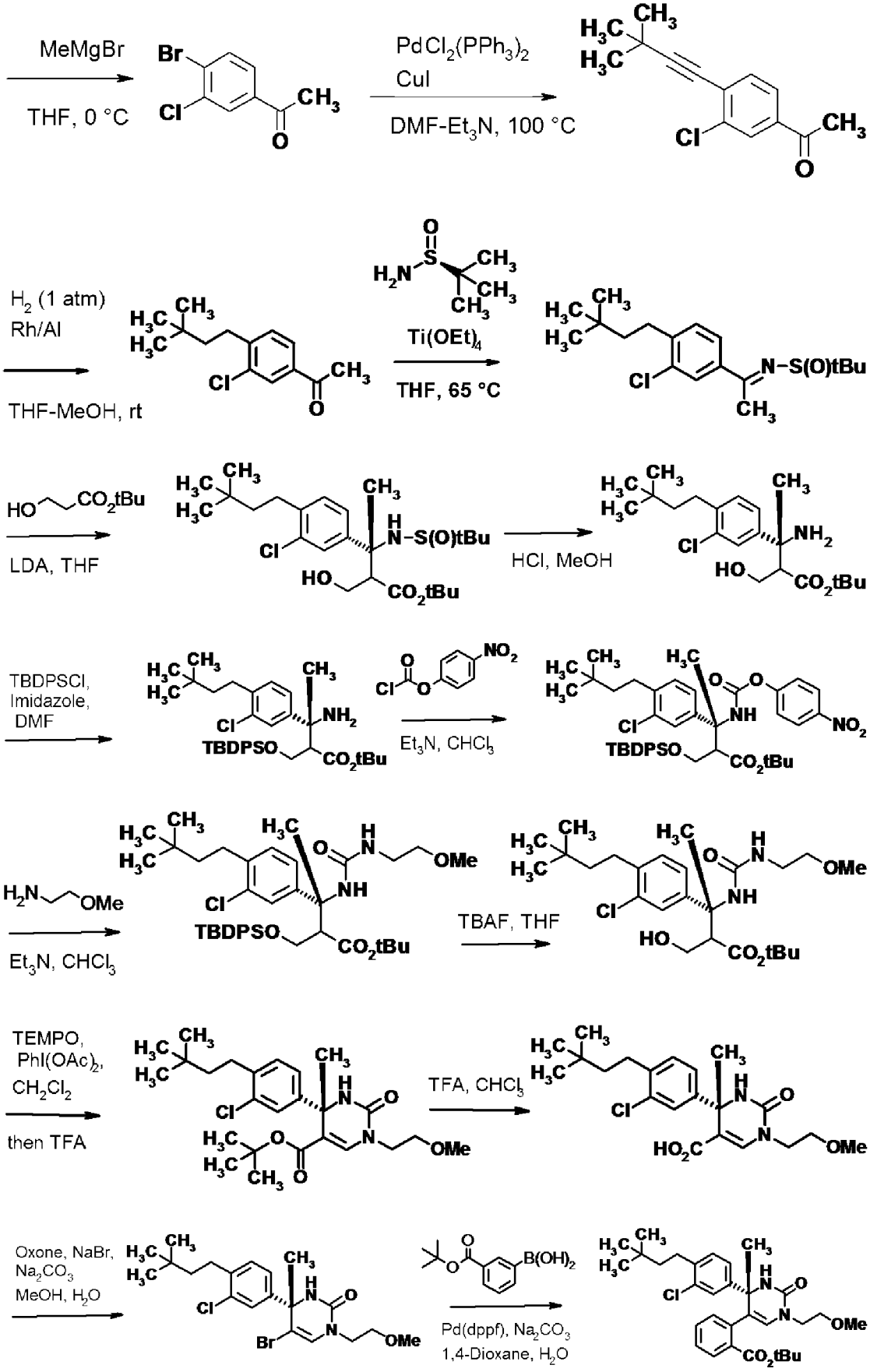
式中、GrubbsCat.2nd（第2世代グラブス触媒）とは(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムである。

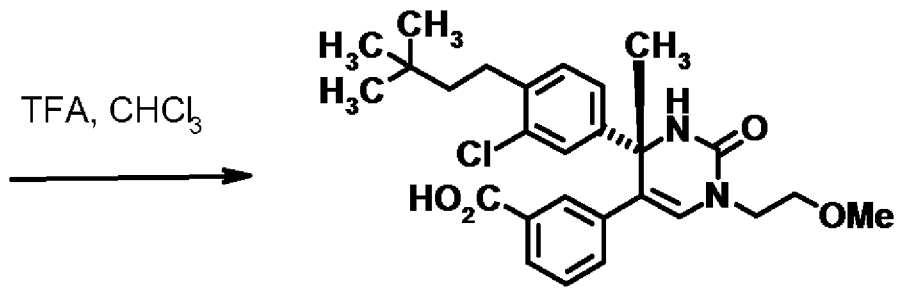
[0402] 実施例273

光学活性スルフィン酸を用いて以下のとおり実施例273の化合物を製造した。

[化253]



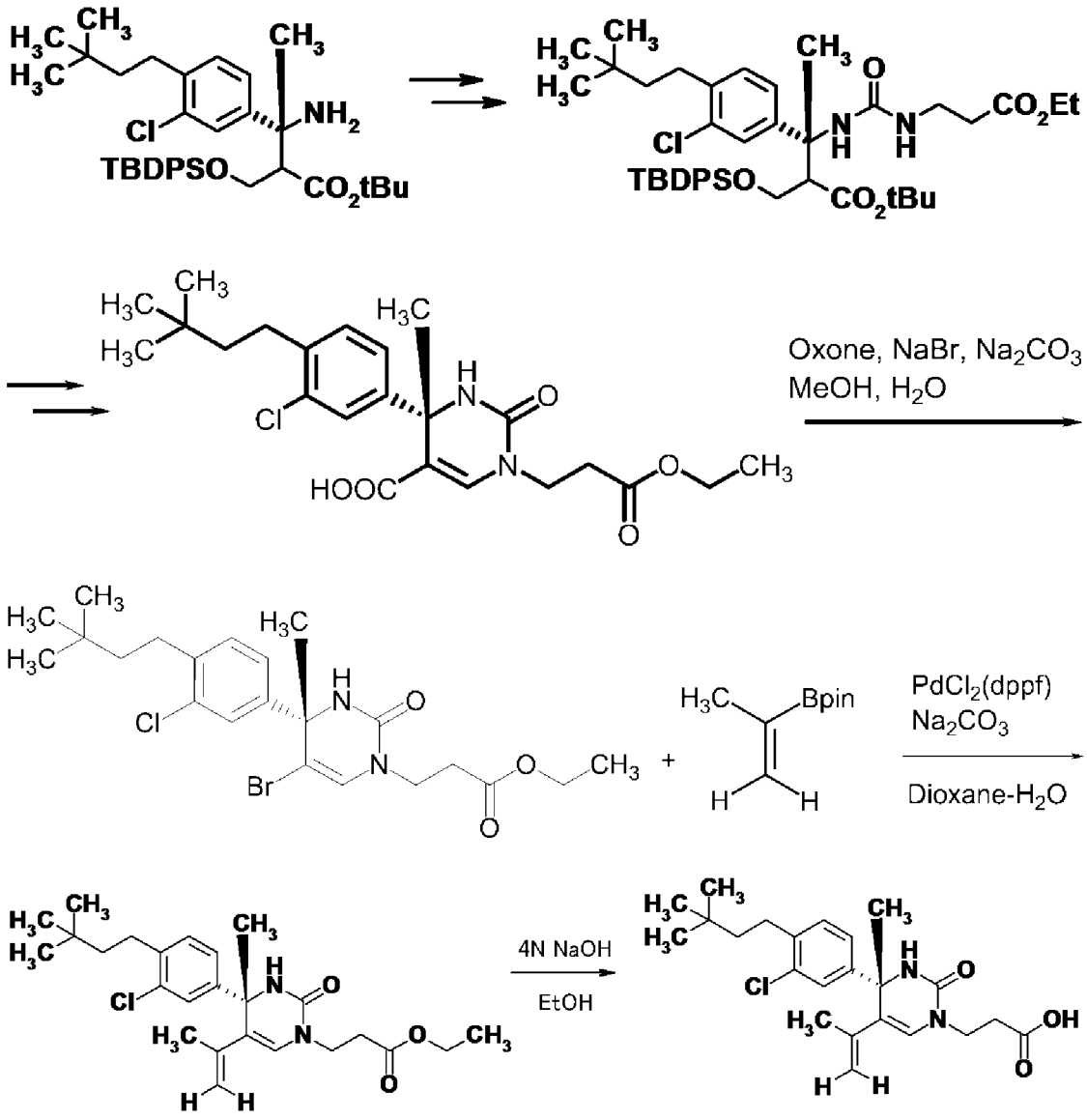

MeMgBr
THF, 0 °C
PdCl2(PPh3)2
CuI
DMF-Et3N, 100 °C
H2 (1 atm)
Rh/Al
THF-MeOH, rt
Ti(OEt)4
THF, 65 °C
LDA, THF
HCl, MeOH
TBDPSCl,
Imidazole,
DMF
Et3N, CHCl3
TBAF, THF
TEMPO,
PhI(OAc)2,
CH2Cl2
then TFA
TFA, CHCl3
Oxone, NaBr,
Na2CO3
MeOH, H2O
Pd(dppf), Na2CO3
1,4-Dioxane, H2O



[0403] 実施例292

下記反応式により、実施例292の化合物を製造した。

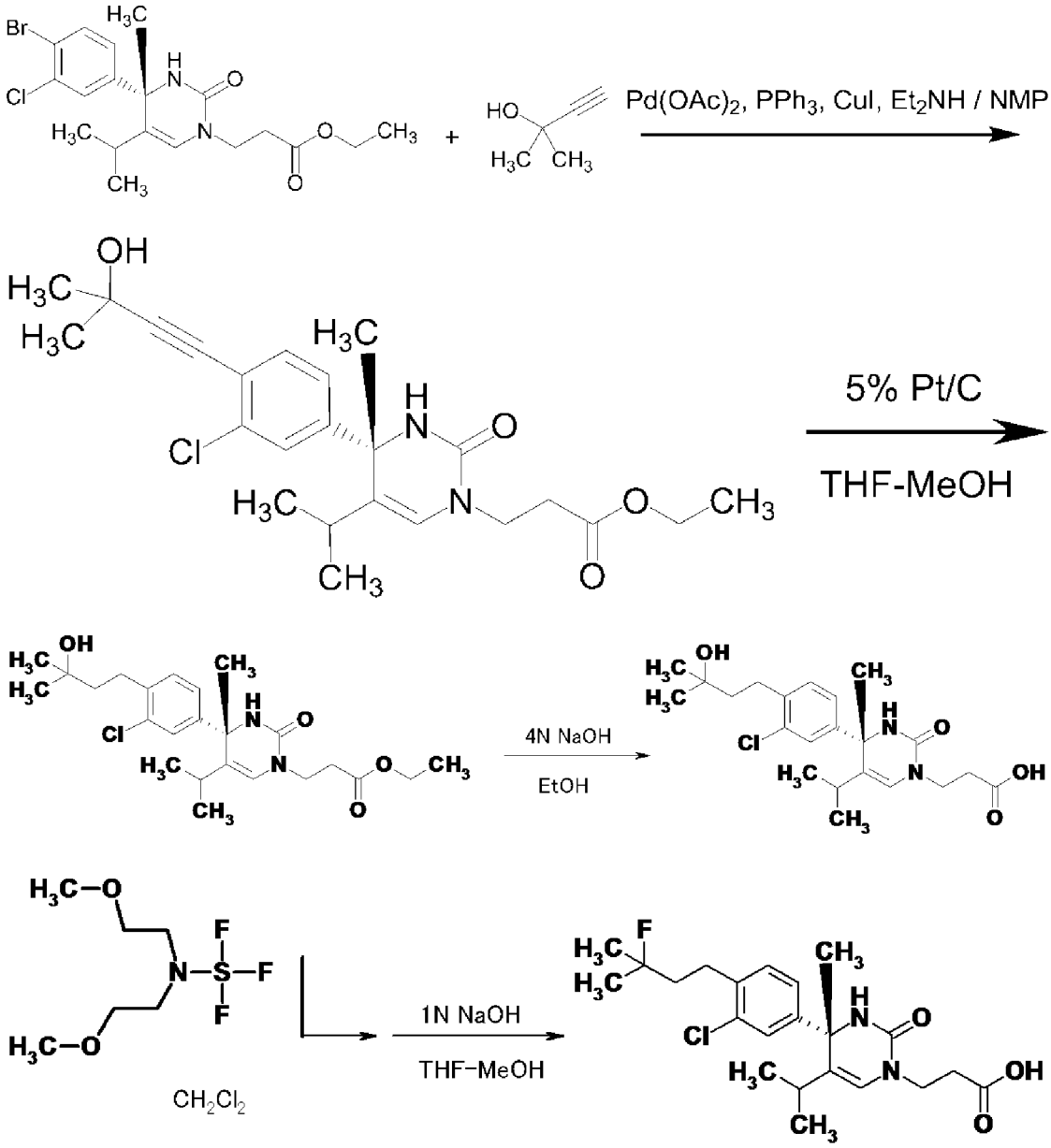
[化254]



[0404] 実施例293および実施例294

実施例116のクライゼン反応を用いた製造法における第10工程で得られるブロモ体と2-メチル-ブタ-3-イン-2-オール（2-Methyl-but-3-yn-2-ol）を用いて、実施例293および実施例294の化合物を製造した。

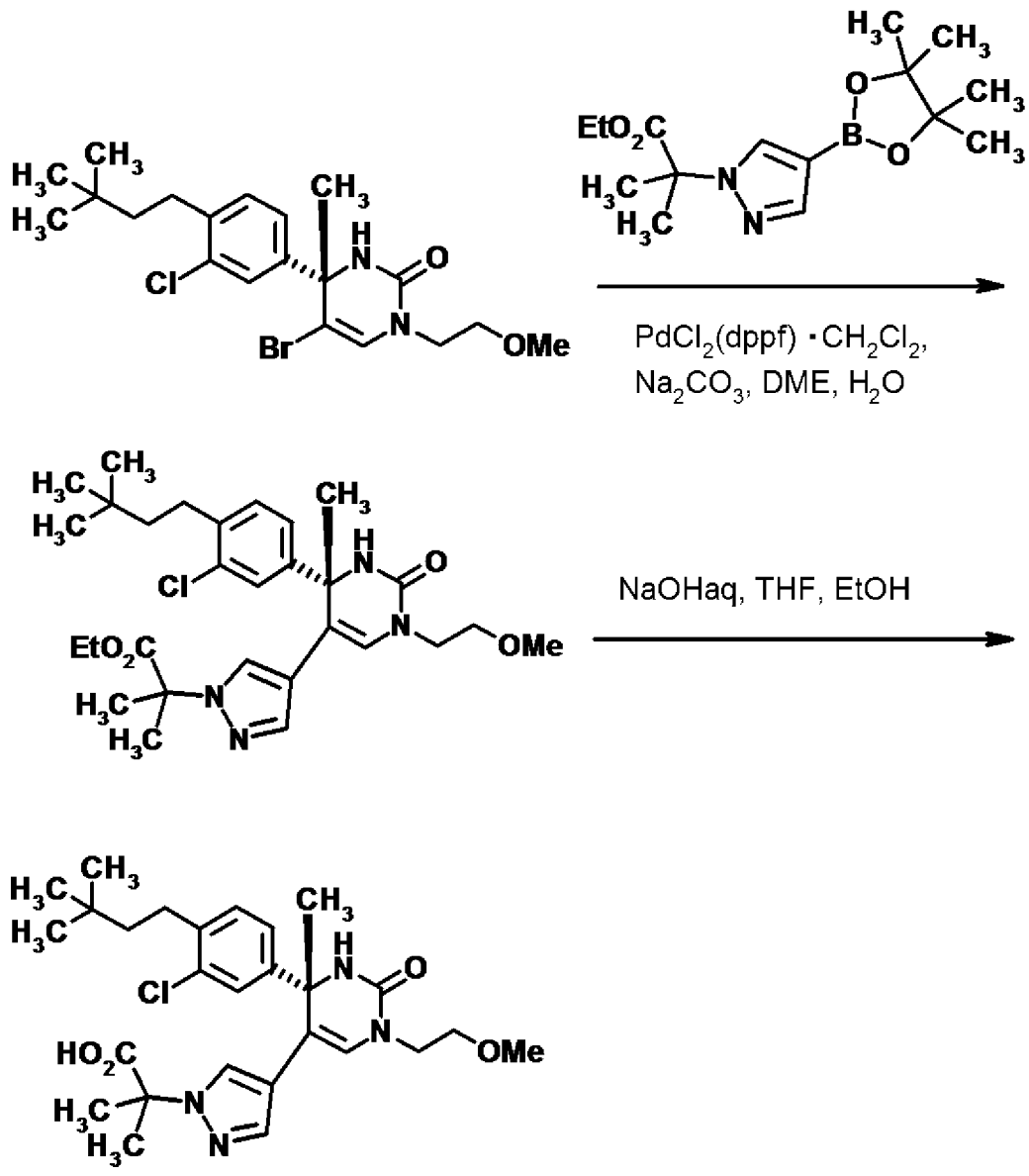
[化255]



[0405] 実施例296

下記反応式により、実施例296の化合物を製造した。

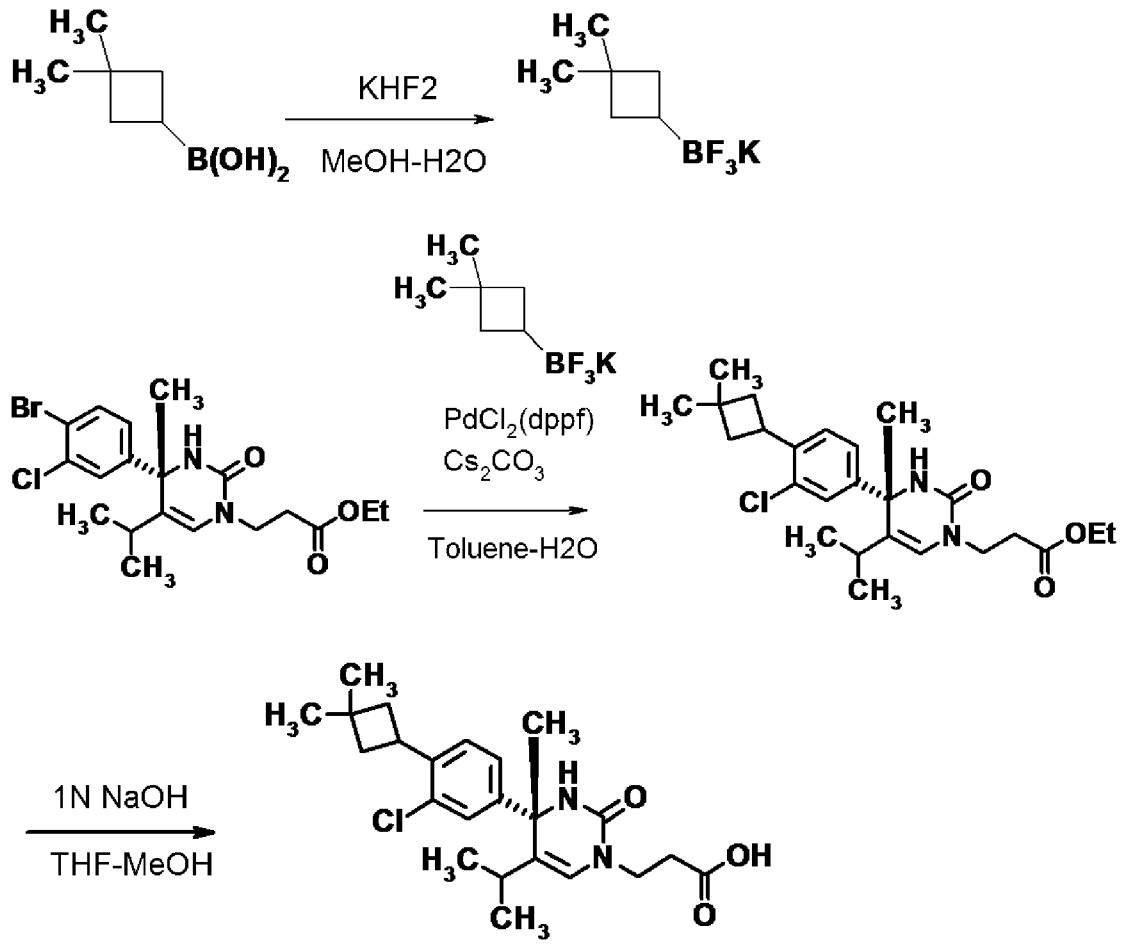
[化256]



[0406] 実施例298

下記反応式により、実施例298の化合物を製造した。下記反応式中、3-[(S)-4-(4-ブロモ-3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル]-プロピオン酸　エチルエステルは実施例116の第６工程にて合成した。

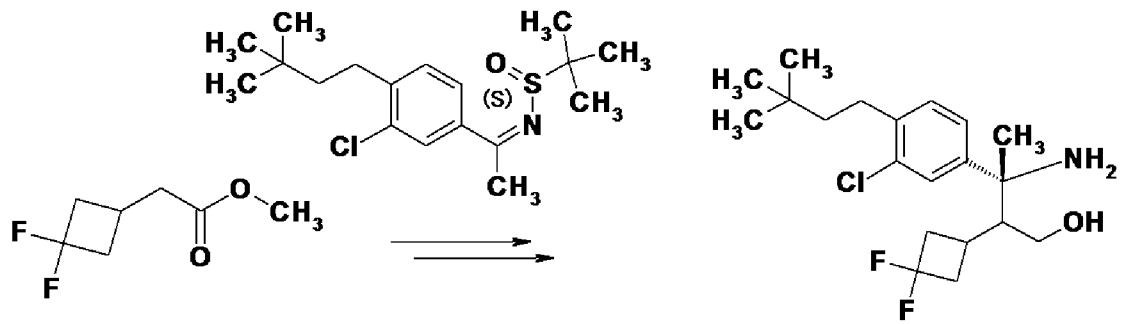
[化257]

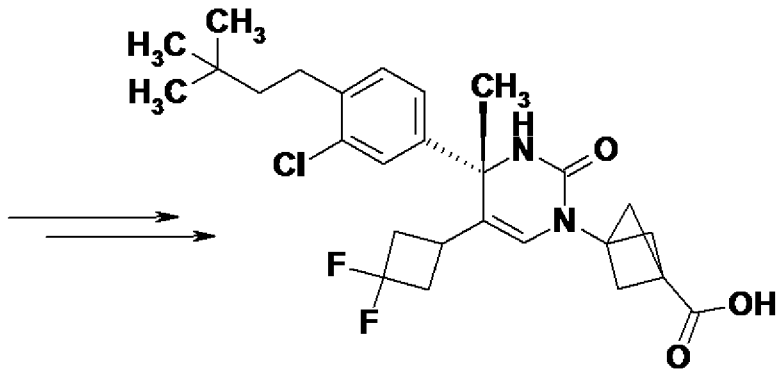


[0407] 実施例316

(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-酢酸メチルエステル ((3,3-Difluoro-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester) を用い、実施例229の製造方法に準じて、以下のとおり実施例316の化合物を製造した。

[化258]

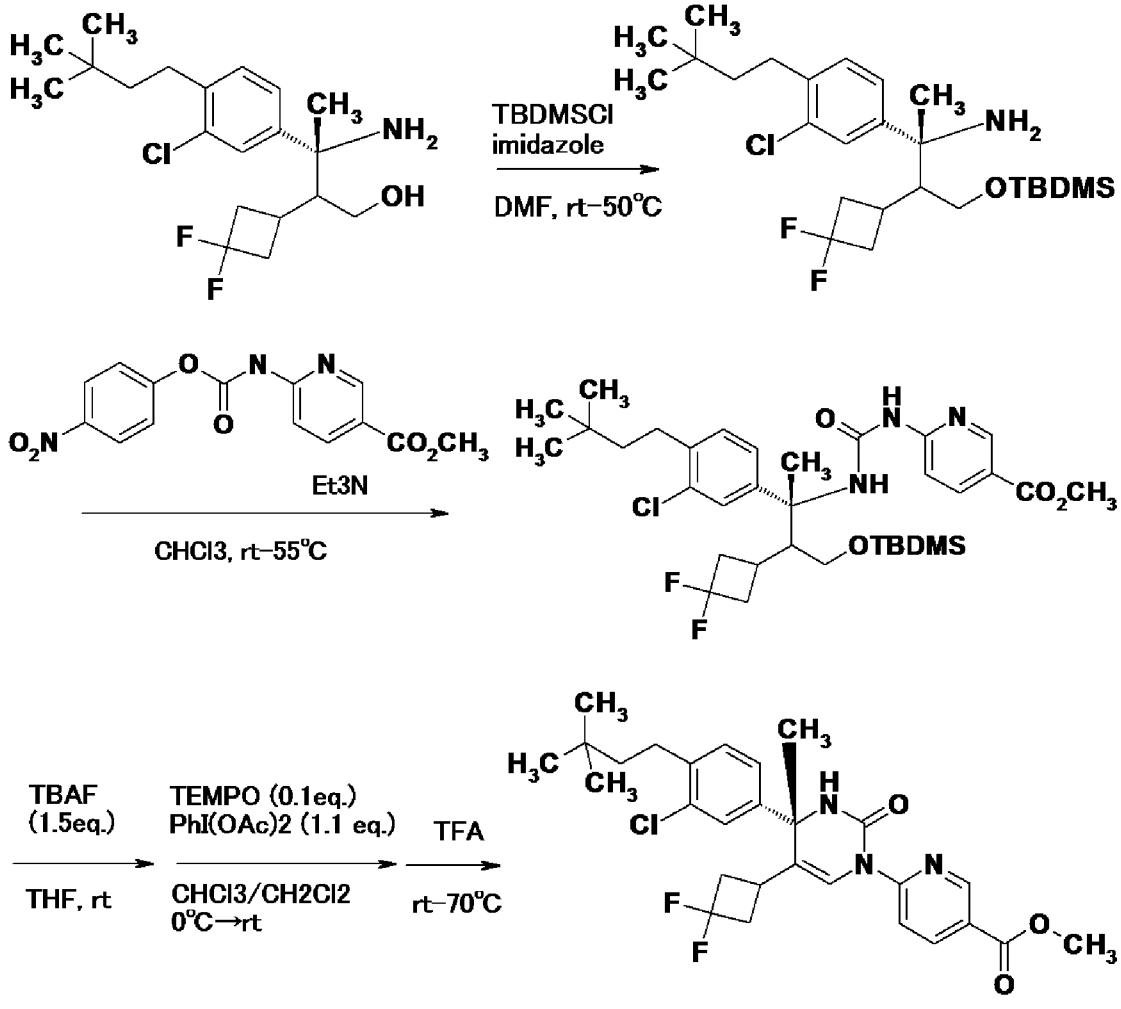


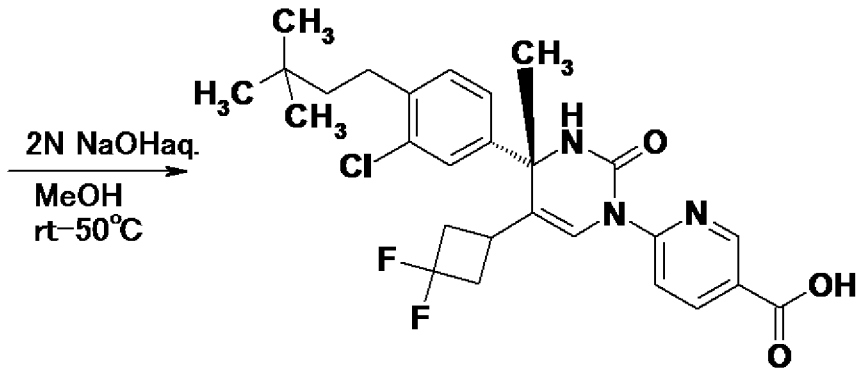


[0408] 実施例320

(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-酢酸メチルエステル ((3,3-Difluoro-cyclobutyl)-acetic acid methyl ester) を用い、実施例271の製造方法に準じて、以下のとおり実施例320の化合物を製造した。

[化259]





[0409] 前述の実施例87、実施例116、実施例154、または実施例159の光学活性スルフィン酸アミド（すなわち、(S)-(-)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸アミド）を用いた製造法に準じて下記実施例の化合物を製造した。

実施例38、実施例113、実施例125、実施例126、
実施例127、実施例137、実施例140、実施例147、
実施例150、実施例157、実施例158、実施例161、
実施例162、実施例163、実施例164、実施例165、
実施例173、実施例175、実施例176、実施例177、
実施例178、実施例179、実施例183、実施例185、
実施例189

さらに、上記の光学活性スルフィン酸アミド反応を用いた製造法に準じて下記実施例の化合物を製造した。

実施例190から実施例357（ただし、実施例190、実施例191、実施例197、実施例198、実施例199、実施例200、実施例205、実施例212、実施例213および実施例312を除く）

[0410] 前述の実施例87、実施例116、または実施例130のクライゼン反応を用いた製造法に準じて下記実施例の化合物を製造した。

実施例9、実施例12、実施例13、実施例14、
実施例15、実施例16、実施例17、実施例18、
実施例19、実施例20、実施例21、実施例22、
実施例23、実施例24、実施例25、実施例26、
実施例27、実施例28、実施例29、実施例30、

実施例31、実施例32、実施例33、実施例34、
実施例35、実施例36、実施例37、実施例38、
実施例39、実施例40、実施例41、実施例42、
実施例43、実施例44、実施例45、実施例46、
実施例47、実施例48、実施例49、実施例50、
実施例51、実施例52、実施例53、実施例54、
実施例55、実施例56、実施例57、実施例58、
実施例59、実施例60、実施例61、実施例63、
実施例64、実施例65、実施例66、実施例67、
実施例68、実施例69、実施例70、実施例71、
実施例72、実施例73、実施例74、実施例75、
実施例76、実施例77、実施例78、実施例79、
実施例80、実施例81、実施例82、実施例83、
実施例84、実施例85、実施例86、実施例88、
実施例89、実施例90、実施例91、実施例92、
実施例93、実施例94、実施例95、実施例96、
実施例97、実施例98、実施例99、実施例100、
実施例103、実施例104、実施例105、実施例106、
実施例107、実施例108、実施例109、実施例110、
実施例111、実施例112、実施例114、実施例115、
実施例117、実施例118、実施例119、実施例120、
実施例121、実施例122、実施例123、実施例124、
実施例128、実施例129、実施例131、実施例132、
実施例133、実施例134、実施例135、実施例136、
実施例138、実施例139、実施例141、実施例142、
実施例143、実施例144、実施例145、実施例146、
実施例148、実施例149、実施例151、実施例152、
実施例153、実施例155、実施例156、実施例160、

実施例166、実施例167、実施例168、実施例169、
実施例170、実施例171、実施例172、実施例174、
実施例180、実施例181、実施例182、実施例184、
実施例186、実施例188

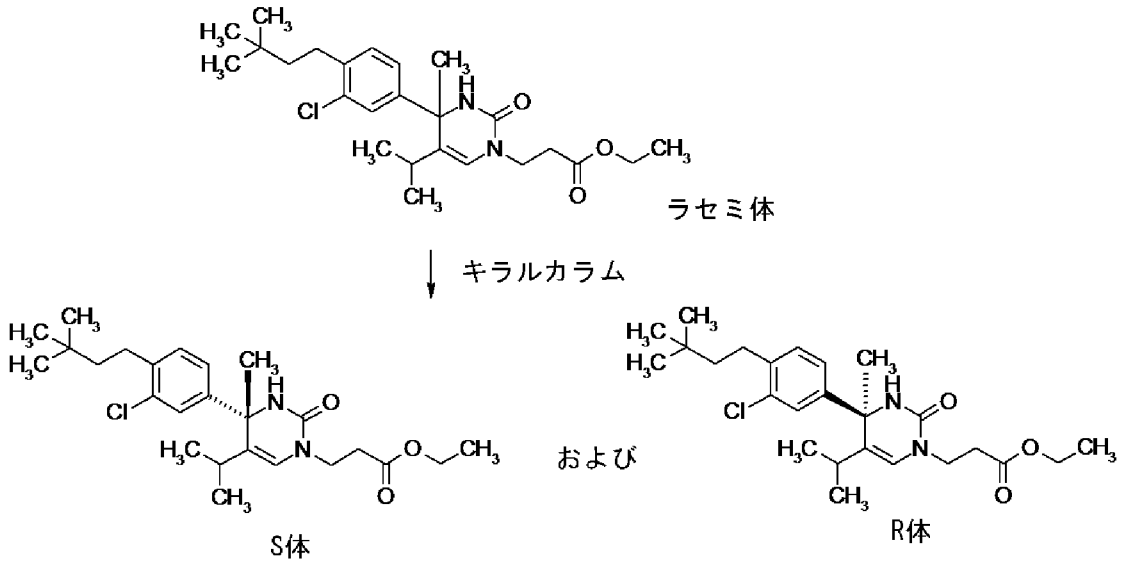
さらに、上記のクライゼン反応を用いた製造法に準じて下記実施例の化合物を製造した。

実施例190、実施例191、実施例197、実施例198、
実施例199、実施例200、実施例205、実施例312

[0411] 実施例化合物が光学活性体の場合は、まず、ラセミ体である中間体（例えばエチルエステル中間体）のキラルカラム分離精製等により目的とするエナンチオマーを得た。

例えば、以下の例が挙げられる（実施例87・クライゼン反応を用いた製造法の第13、14工程を参照）。

[化260]



各エナンチオマーの絶対配置は、以下に基づき推定した：

１）光学活性スルフィン酸アミドを用いた製造法で得られた光学活性体と、クライゼン反応を用いた製造法およびキラルカラムを用いた分割操作により得られた光学活性体との間で、キラルカラムの保持時間が一致すること；

２）本願化合物のメチルエステル中間体またはエチルエステル中間体等のキ

ラルカラムの保持時間に一定の規則性があること；

３）本願化合物の各エナンチオマーの生物活性値（試験例１）の強弱に一定の規則性があること；

及び／又は

４）RORγアンタゴニスト活性を有する化合物（本願化合物と同じ4-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリミジン-2-オン骨格を有する類縁化合物）とRORγとの共結晶のX線構造解析の結果。

さらに、実施例化合物や中間体の一部については、単結晶X線構造解析から絶対配置を決定した。

[0412] 実施例5に準じて、ビギネリ反応を用いて、下記実施例の化合物を製造した。

実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、

実施例6、実施例7、実施例8、実施例10、

実施例11、実施例62、実施例101、実施例102、

実施例187

[0413] 以下の表に、上記のようにして製造した実施例化合物の化学構造および構造情報を示す。

なお、表中、i)は実施例化合物の立体化学の説明であり、ii)は実施例化合物における物理データ(キラルカラムの保持時間等）および分析条件、又は実施例化合物のエステル体等の前駆体または中間体における物理データ(キラルカラムの保持時間等）および分析条件を示す。

表中、

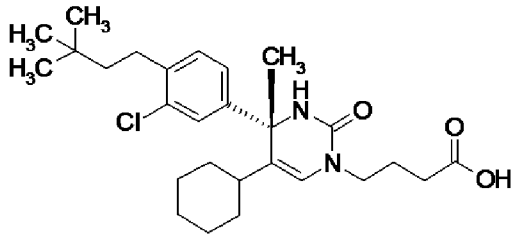
「キラルカラムIA-3」はダイセル社製のCHIRALPAK IA-3 0.46cmφ×15cmであり、「キラルカラムIC」はダイセル社製のCHIRALPAK IC 0.46cmφ×25cmであり、「キラルカラムIF-3」はダイセル社製のCHIRALPAK IF-3 0.46cmφ×15cmであり、「キラルカラムAD-3R」はダイセル社製のCHIRALPAKAD-3R 0.46cmφ×15cmであり、「キラルカラムAS-3R」はダイセル社製のCHIRALPAKAS-3R 0.46cmφ×15cmである。

表中、「JAIGEL-ODS-AP-A」は、日本分析工業株式会社の分析カラムJAIGEL-ODS-AP-A, SP-120-10, φ6×25cmである。

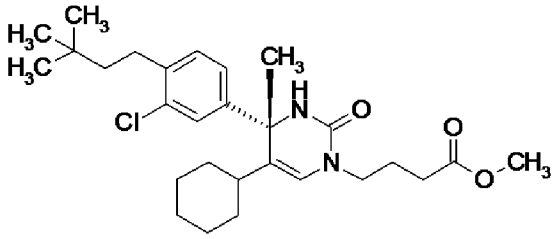
表中、例えば「キラルカラムIC, IPA/Hexane＝3/7, 1ml/min, 保持時間8.1min」は、「測定に使用したキラルカラム，移動相，流速，保持時間」を示す。「IPA」はイソプロパノール、「Hex」または「ヘキサン」は、n-ヘキサンである。「TFA」はトリフルオロ酢酸を表す。

表中、例えば「実施例32のメチルエステル体の光学純度は>99%ee」は、「実施例32の合成前駆体であるメチルエステル体において、キラルカラムを用いたHPLC分析をした結果、光学純度が>99%eeであった」ことを意味する。

[化261]



実施例32



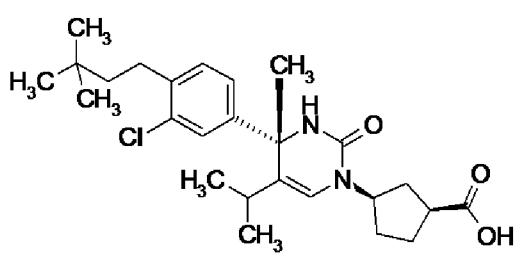
実施例32のメチルエステル体

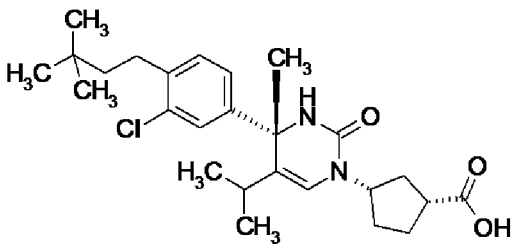
[0414] 下表中、実施例38、87および116のキラルカラムを用いたHPLC分析については、クライゼン反応を用いた製造法により合成されたサンプルを用いて測定した。

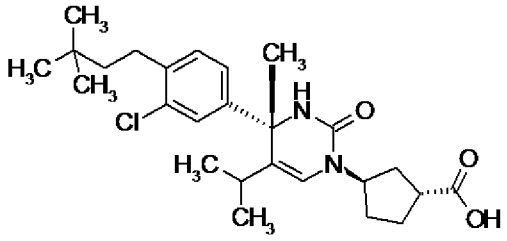
ただし、比旋光度測定は、光学活性スルフィン酸アミドを用いた製造法により合成されたサンプルを用いて測定した。

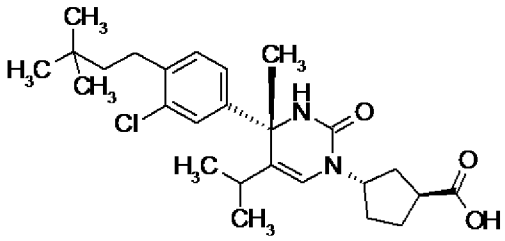
表中、実施例64、実施例278、実施例279および実施例280は、それぞれ互いに異なって以下の異性体化合物のいずれかである。

[化262]

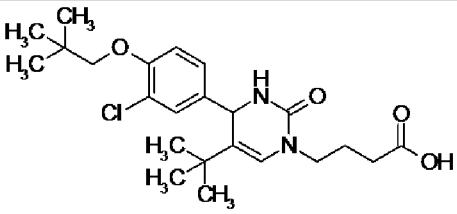
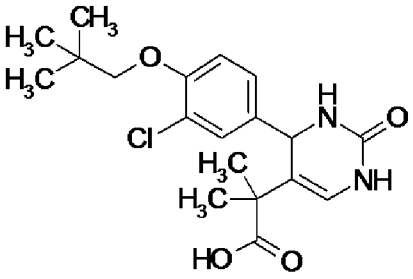
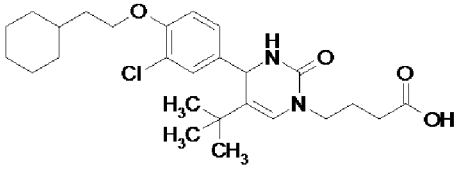
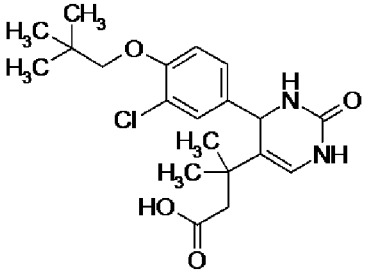


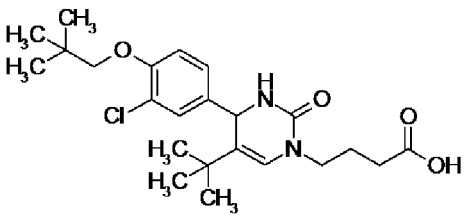
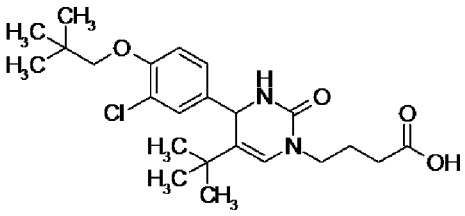
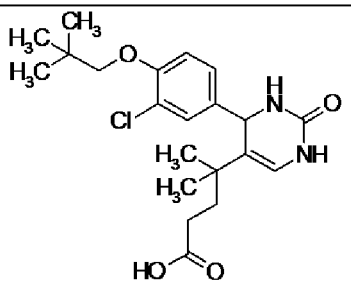
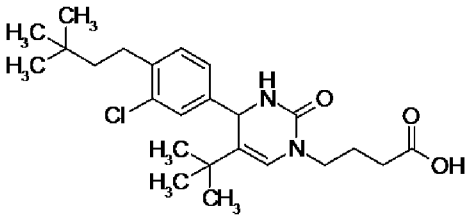
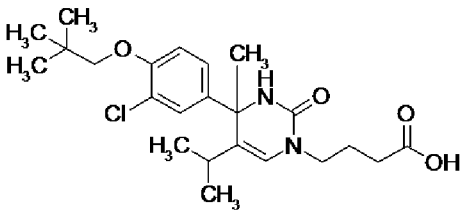


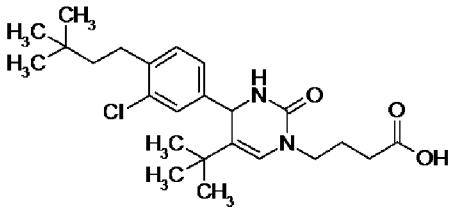
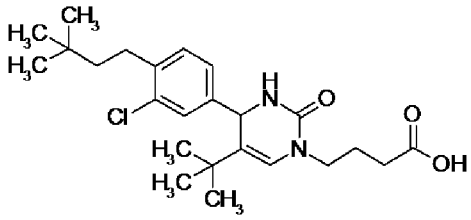
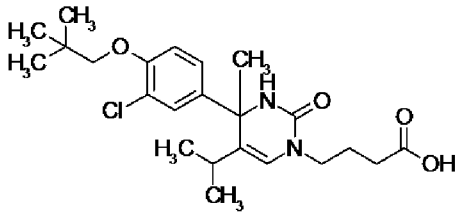
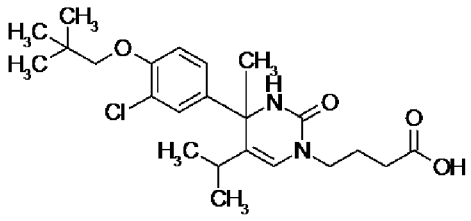
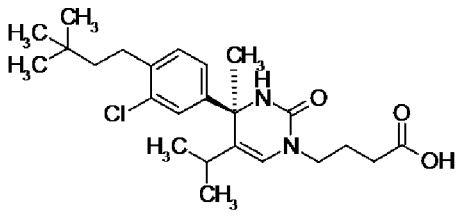


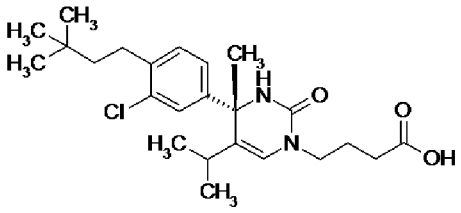
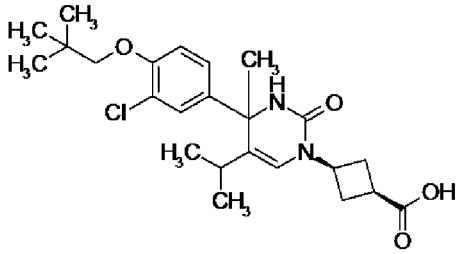
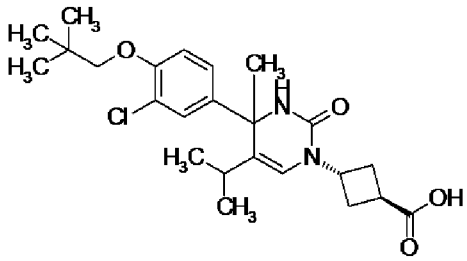
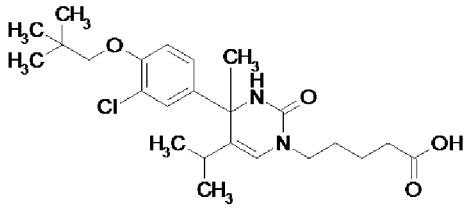
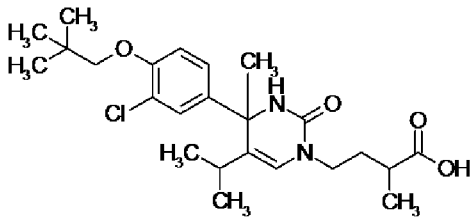


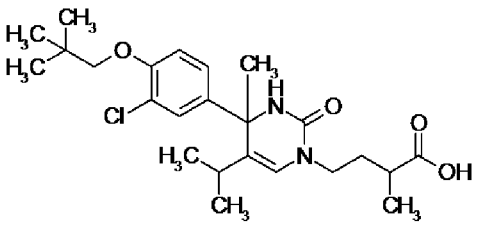
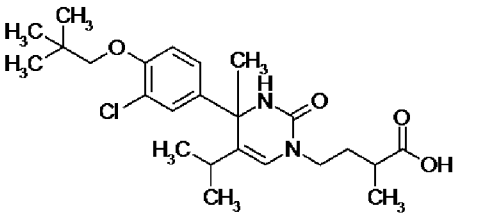
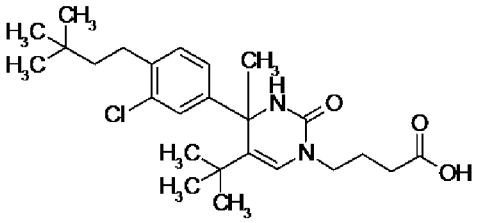
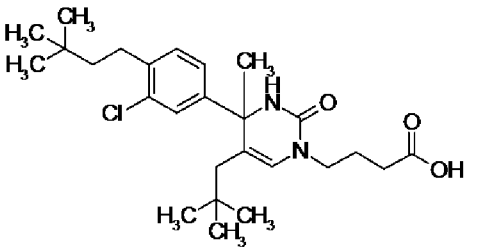
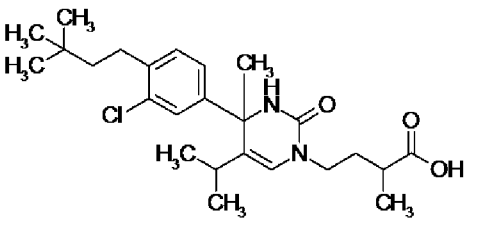
[0415] [表1]

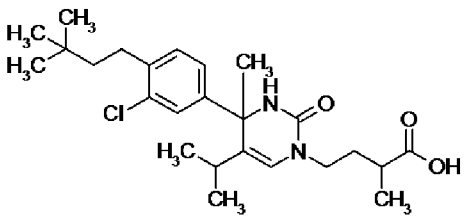
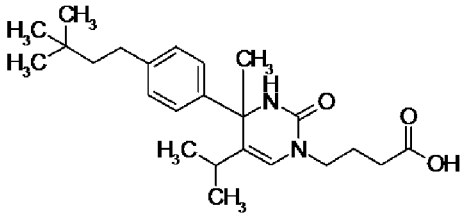
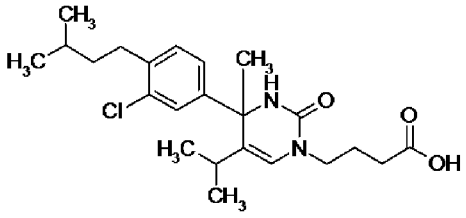
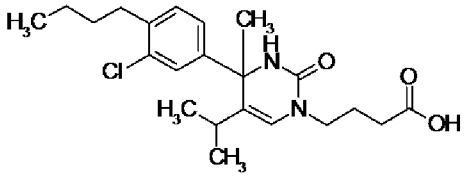
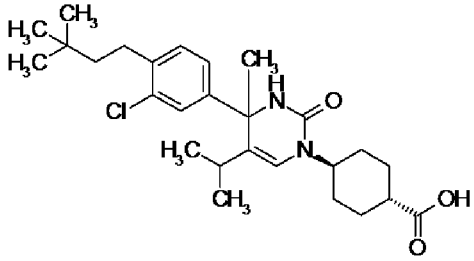
実施例	化学構造式	構造情報
1		i) ラセミ体
2		i) ラセミ体
3		i) ラセミ体
4		i) ラセミ体

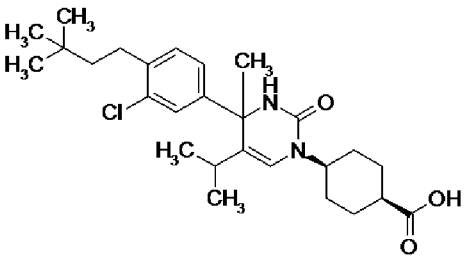
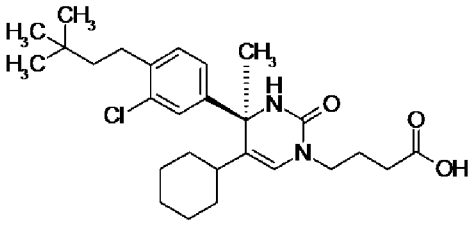
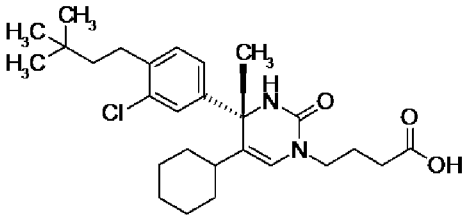
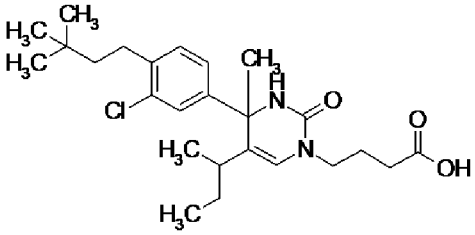
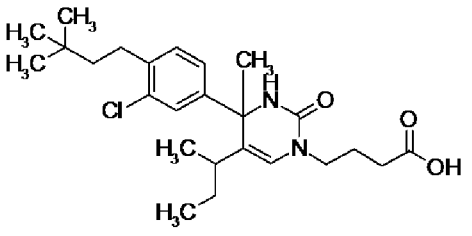
5		i) 実施例 1の光学活性体 実施例 6のエナンチオマー ii) 光学純度は>99%ee キラルカラムAS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間13.5min
6		i) 実施例 1の光学活性体 実施例 5のエナンチオマー ii) 光学純度は>99%ee キラルカラムAS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間16.7min
7		i) ラセミ体
8		i) ラセミ体
9		i) ラセミ体

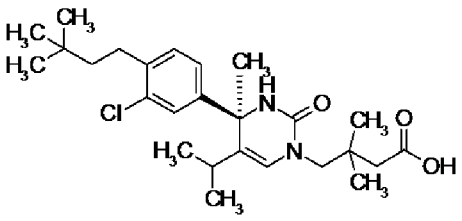
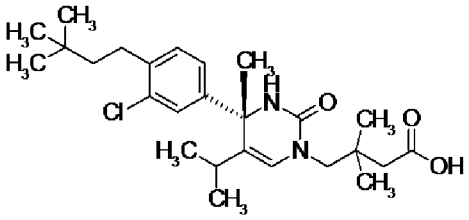
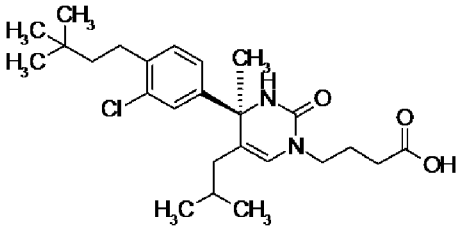
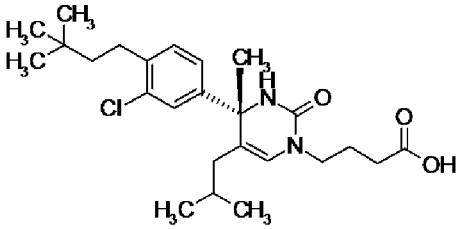
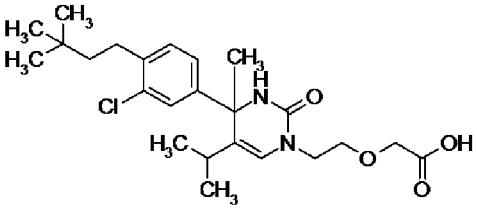
10		i) 実施例 8の光学活性体 実施例 11のエナンチオマー ii) 光学純度は>99%ee キラルカラムAS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間13.6min
11		i) 実施例8の光学活性体。光学純度は>99%ee 実施例10のエナンチオマー ii) キラルカラム AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間12.6min
12		i) 実施例9の光学活性体 実施例13のエナンチオマー ii) 実施例12のメチルエステル体の光学純度は99.9%ee キラルカラムIC, IPA/ヘキサン=30/70, 1ml/min, 保持時間7.1min
13		i) 実施例9の光学活性体 実施例12のエナンチオマー ii) 実施例13のメチルエステル体の光学純度は98.9%ee キラルカラムIC, IPA/ヘキサン=30/70, 1ml/min, 保持時間8.1min
14		i) 実施例15のエナンチオマー ii) 光学純度は>99%ee キラルカラムAS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, 流速=0.5ml/min, 保持時間11.4min

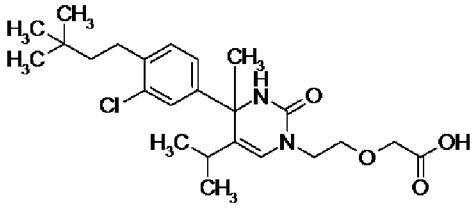
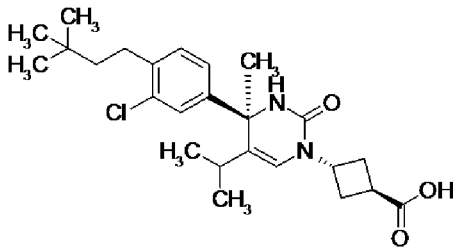
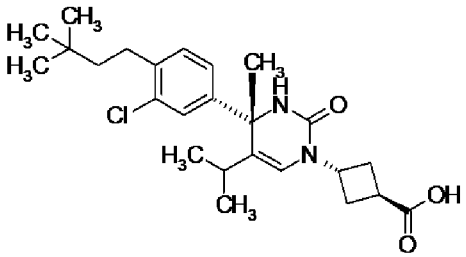
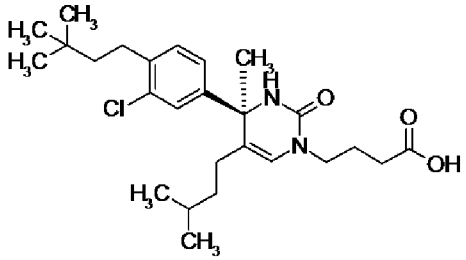
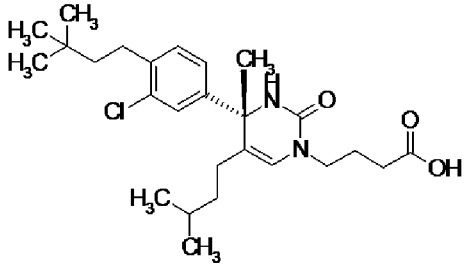
15		i) 実施例14のエナンチオマー ii) 光学純度は>99%ee キラルカラムAS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, 流速=0.5ml/min, 保持時間12.7min
16		i) ラセミ体
17		i) ラセミ体
18		i) ラセミ体
19		i) シングルエナンチオマー 実施例19、実施例20および実施例21は互いにジアステレオマー ii) 96.7%d.e キラルカラム IC, IPA/ヘキサン/TFA=3/7/0.1, 1ml/min, 保持時間5.8min,

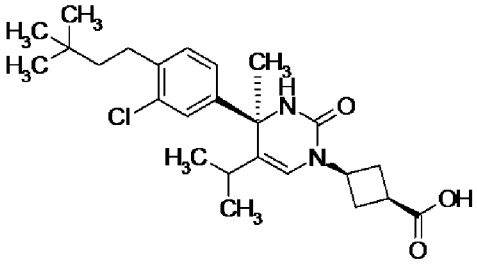
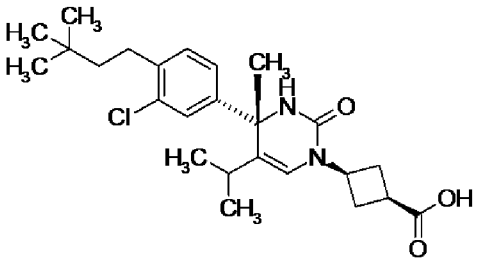
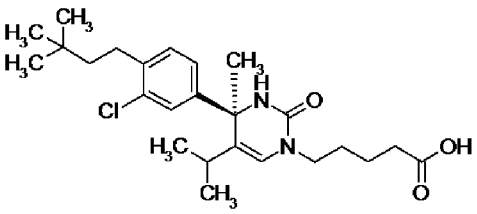
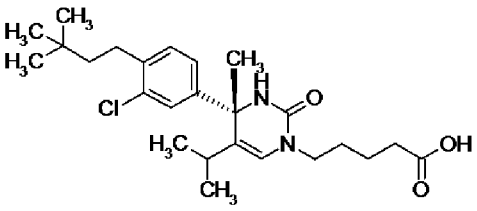
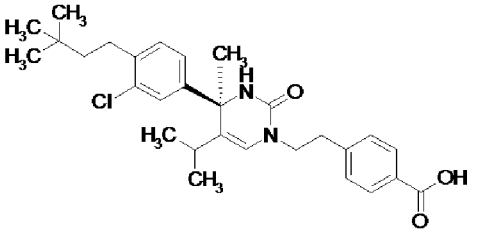
20		i) シングルエナンチオマー 実施例19、実施例20および実施例21は互いにジアステレオマー ii) 96.2%d.e. キラルカラム IC, IPA/ヘキサン/TFA=3/7/0.1, 1ml/min, 保持時間5.3min
21		i) 2種のジアステレオマー混合物 実施例19、実施例20および実施例21は互いにジアステレオマー ii) キラルカラム IC, IPA/ヘキサン/TFA=1/9/0.1, 1ml/min, 保持時間12.9min, 13.3min
22		i) ラセミ体
23		i) ラセミ体
24		i) 2種のジアステレオマー混合物 ii) 実施例24のメチルエステル体分析条件 キラルカラムIF-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.6min, 8.7min

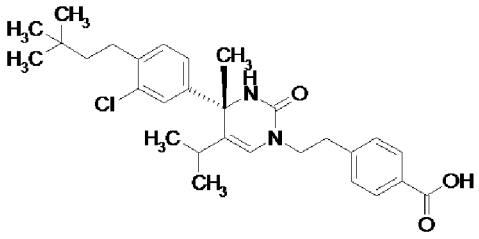
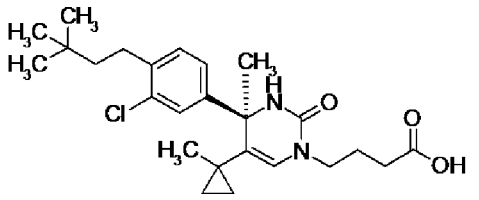
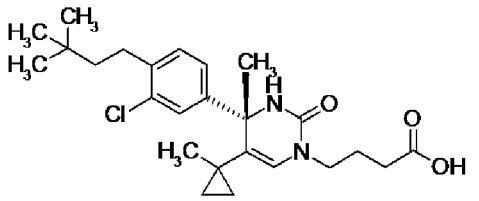
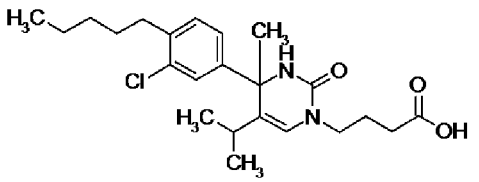
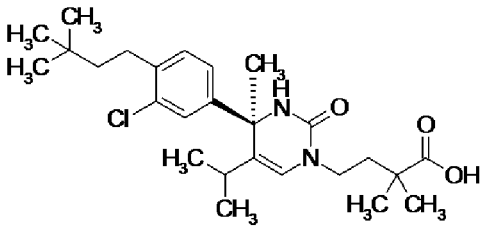
25		i) 2種のジアステレオマー混合物 ii) 実施例25のメチルエステル体分析条件 キラルカラムIF-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間12.5min, 13.3min
26		i) ラセミ体
27		i) ラセミ体
28		i) ラセミ体
29		i) ラセミ体

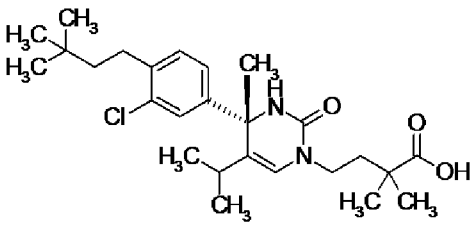
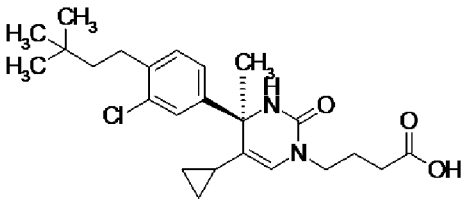
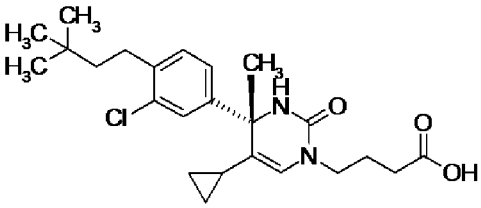
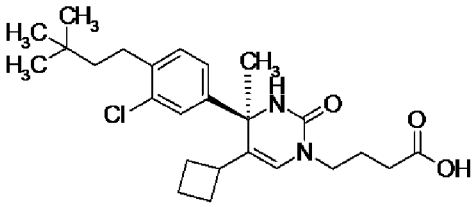
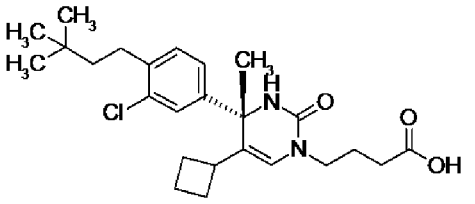
30		i) ラセミ体
31		i) 実施例32のエナンチオマー ii) 実施例31のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間3.7min
32		i) 実施例31のエナンチオマー ii) 実施例32のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間4.6min
33		i) 2種類のジアステレオマーの混合物 ii) キラルカラム AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, 0.5ml/min, 保持時間12.60min
34		i) 2種類のジアステレオマーの混合物 ii) キラルカラム AS-3R, H_2O/MeCN/TFA=40/60/0.1, 0.5ml/min, 保持時間13.25min, 14.05min

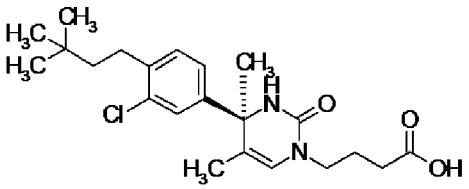
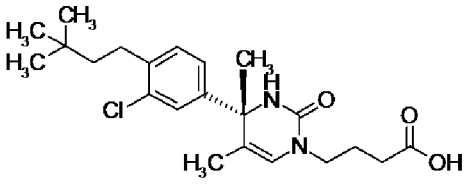
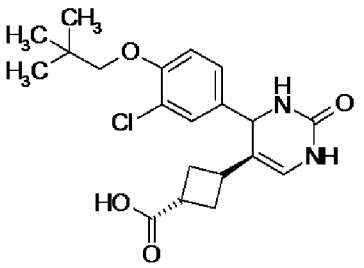
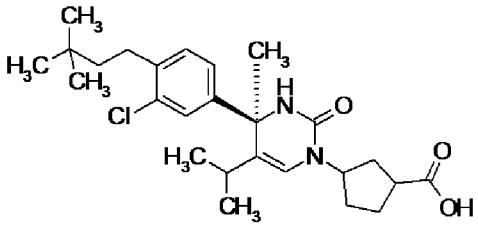
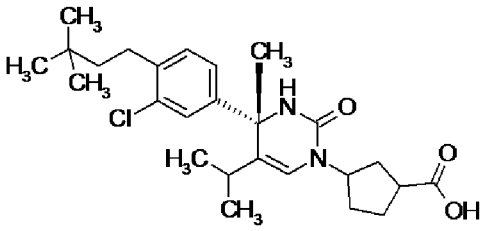
35		i) 実施例36のエナンチオマー ii) 光学純度は >99.5%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=5/95/0.1, 1ml/min, 保持時間4.91min
36		i) 実施例35のエナンチオマー ii) 光学純度は >99.5%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=5/95/0.1, 1ml/min, 保持時間8.08min
37		i) 実施例38のエナンチオマー ii) 92%ee キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間6.5min
38		i) 実施例37のエナンチオマー ii) >99%ee キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間10.0min $[\alpha]_D^{25}$ = +106.5° (C = 1.00, MeOH)
39		i) 実施例40のエナンチオマー ii) 実施例39のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間6.32min

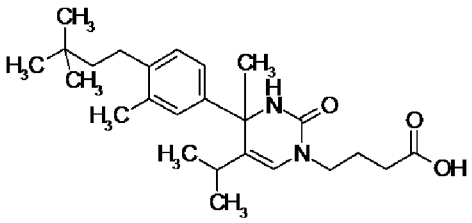
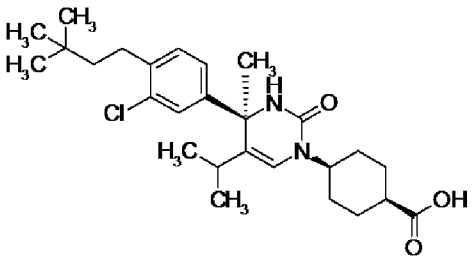
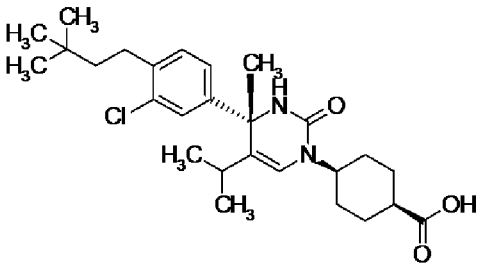
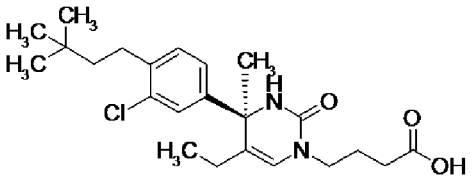
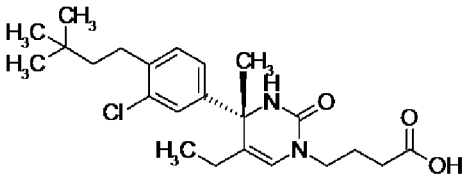
40		i) 実施例39のエナンチオマー ii) 実施例40のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間9.27min
41		i) 実施例42のエナンチオマー ii) 実施例41のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.8min
42		i) 実施例41のエナンチオマー ii) 実施例42のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間10.2min
43		i) 実施例44のエナンチオマー ii) 実施例43のメチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.0min
44		i) 実施例43のエナンチオマー ii) 実施例44のメチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.0min

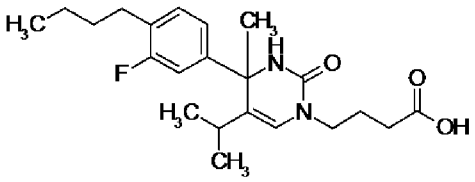
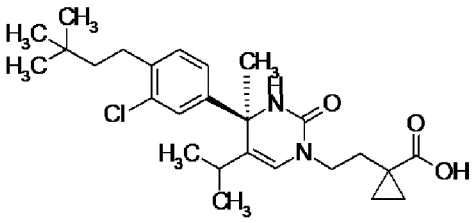
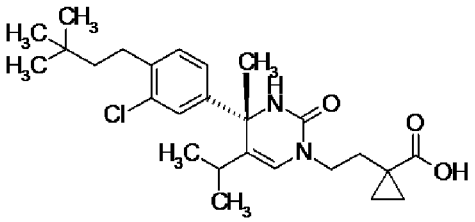
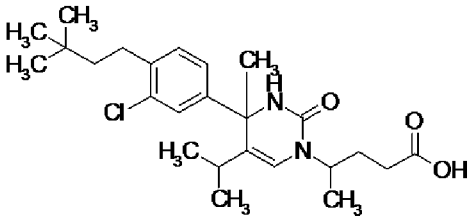
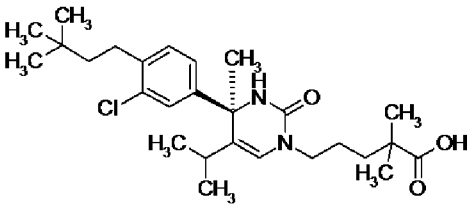
45		i) 実施例46のエナンチオマー ii) 実施例45のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.4min
46		i) 実施例45のエナンチオマー ii) 実施例46のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.7min
47		i) 実施例48のエナンチオマー ii) 実施例47のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.3min
48		i) 実施例47のエナンチオマー ii) 実施例48のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.3min
49		i) 実施例50のエナンチオマー ii) 実施例49のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間5.3min

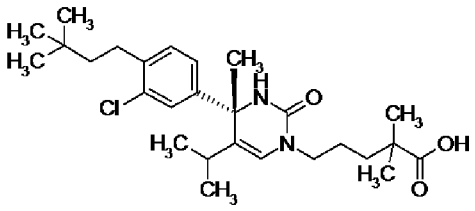
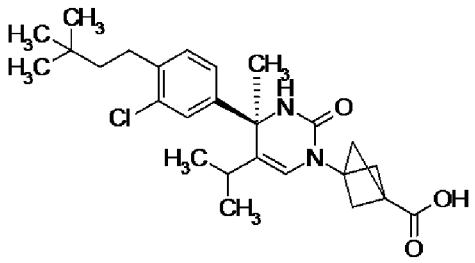
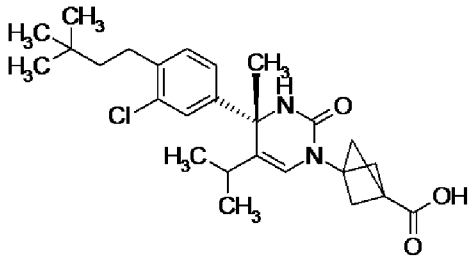
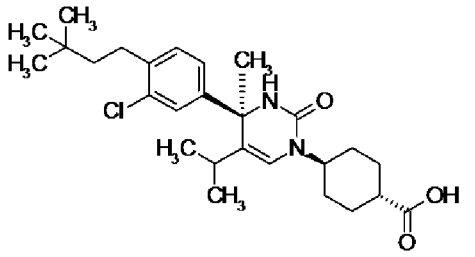
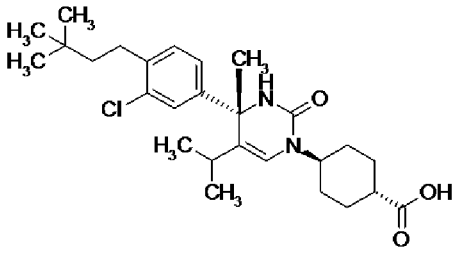
50		i) 実施例49のエナンチオマー ii) 実施例50のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間7.3min
51		i) 実施例52のエナンチオマー ii) メチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.0min
52		i) 実施例51のエナンチオマー ii) 実施例52のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.9min
53		i) ラセミ体
54		i) 実施例55のエナンチオマー ii) 実施例54のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間 3.65 min

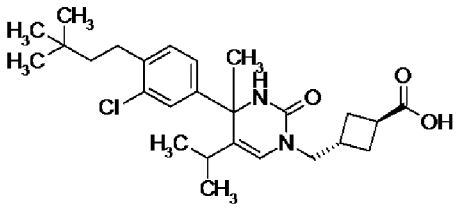
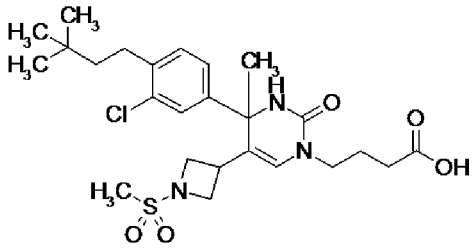
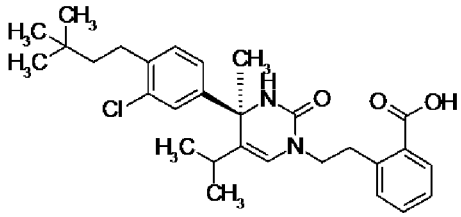
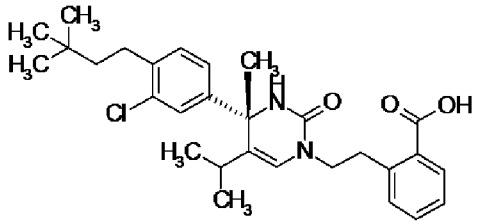
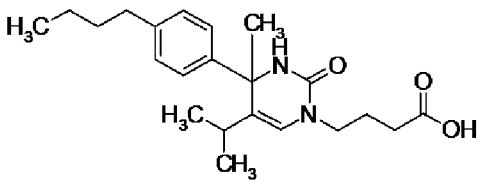
55		i) 実施例54のエナンチオマー ii) 実施例55のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間 6.01 min
56		i) 実施例57のエナンチオマー ii) 実施例56のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.8min
57		i) 実施例58のエナンチオマー ii) 実施例57のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.5min
58		i) 実施例59のエナンチオマー ii) 実施例57のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.2min
59		i) 実施例58のエナンチオマー ii) メチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.1min

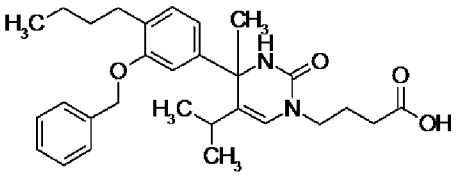
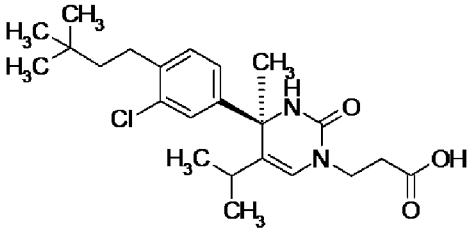
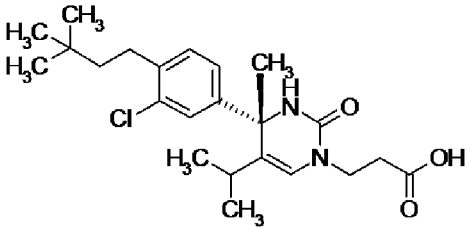
60		i) 実施例61のエナンチオマー ii) 実施例60のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.1min
61		i) 実施例60のエナンチオマー ii) 実施例61のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間9.6min
62		i) ラセミ体
63		i) シングルエナンチオマー シクロペンタン環の立体化学未決定 ii) 実施例63のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.3min
64		i) シングルエナンチオマー シクロペンタン環の立体化学未決定 実施例64、278、279および280は互いにジアステレオマー ii) 実施例64のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.3min 実施例64の光学純度は>99%ee 実施例64の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 9.6min.

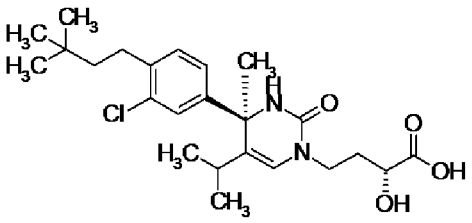
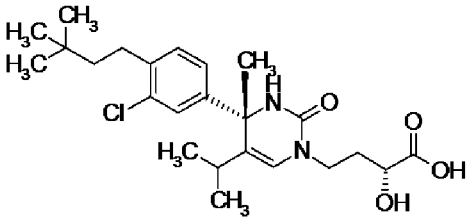
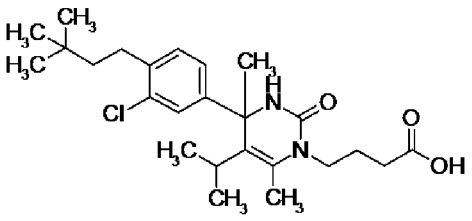
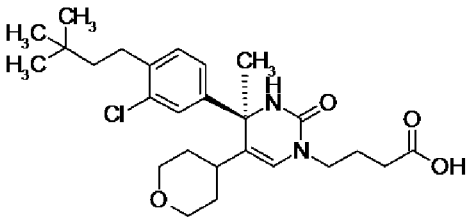
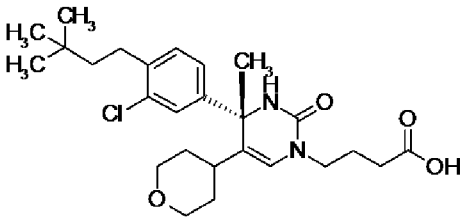
65		i) ラセミ体
66		i) 実施例67のエナンチオマー ii) 実施例66のメチルエステル体の光学純度は>98%ee キラルカラムIF-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間8.69min
67		i) 実施例66のエナンチオマー ii) 実施例67のメチルエステル体の光学純度は>98%ee キラルカラムIF-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間10.26min
68		i) 実施例69のエナンチオマー ii) 実施例68のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.3min
69		i) 実施例68のエナンチオマー ii) 実施例69のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.4min

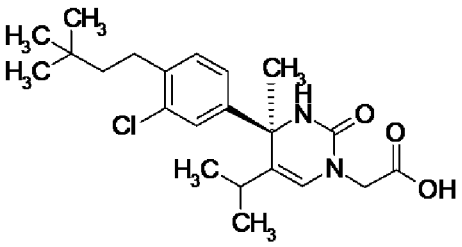
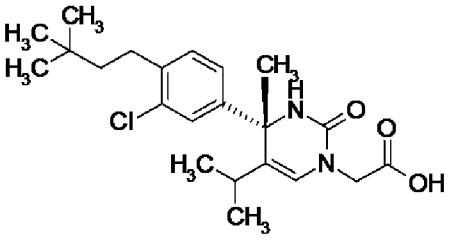
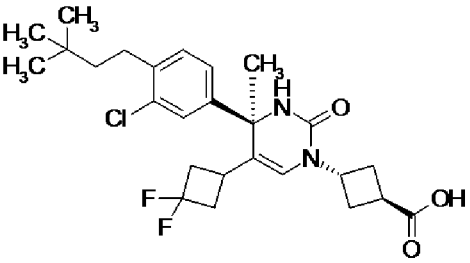
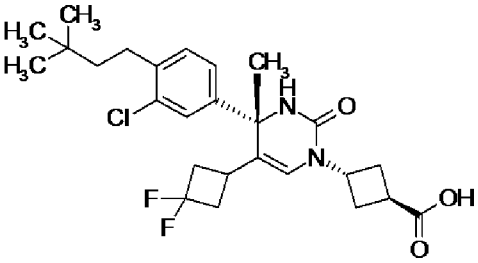
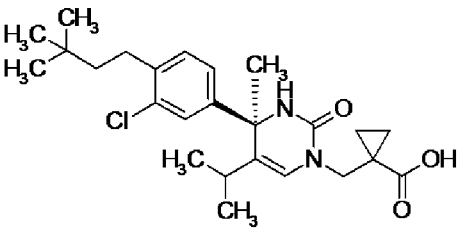
70		i) ラセミ体
71		i) 実施例72のエナンチオマー ii) 実施例71のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.2 min
72		i) 実施例71のエナンチオマー ii) 実施例72のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.5min
73		i) ジアステレオマー混合物 ii) 実施例73のメチルエステル体分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間3.6 min, 4.6min, 7.0min, 7.7min 各異性体のうち、保持時間が7.0min, 7.7minの2種のジアステレオマー混合体から、加水分解反応により実施例73を製造した。
74		i) 実施例75のエナンチオマー ii) 実施例74のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間3.8min

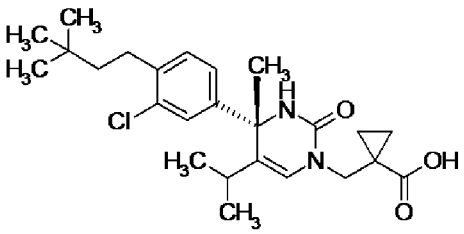
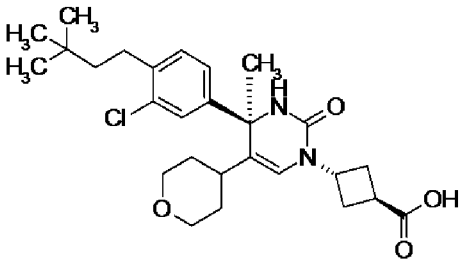
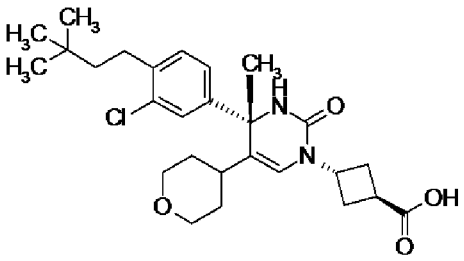
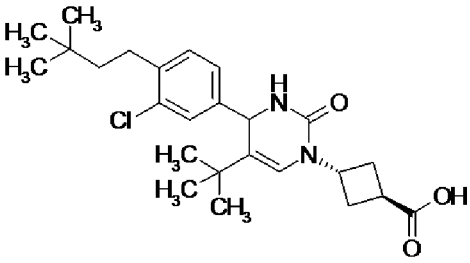
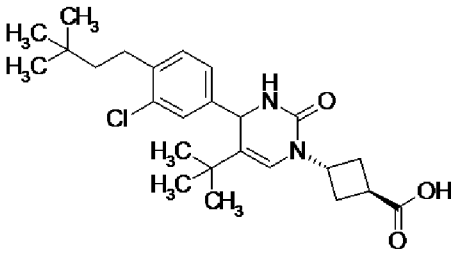
75		i) 実施例74のエナンチオマー ii) 実施例75のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.0min
76		i) 実施例77のエナンチオマー ii) 実施例76のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間3.7min
77		i) 実施例76のエナンチオマー ii) 実施例77のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.1min
78		i) 実施例79のエナンチオマー ii) 実施例78のメチルエステル体の光学純度は>99.5%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間5.27min
79		i) 実施例78のエナンチオマー ii) 実施例79のメチルエステル体の光学純度は>99.5%ee キラルカラムIA-3, IPA/Hex/TFA=10/90/0.1, 1ml/min, 保持時間9.25 min

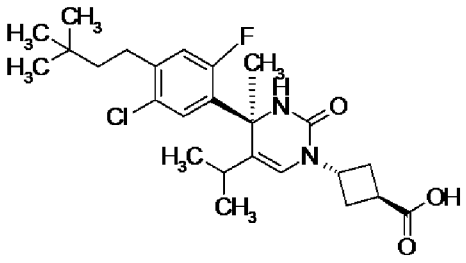
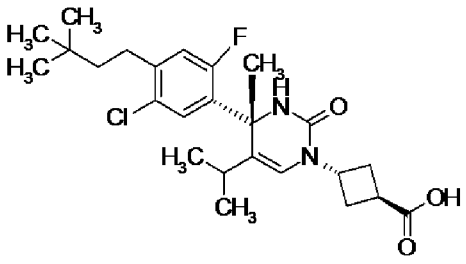
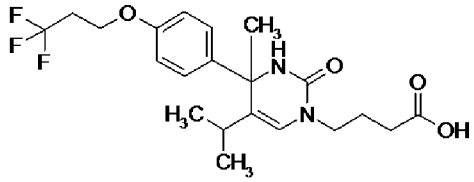
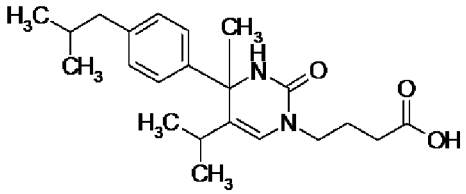
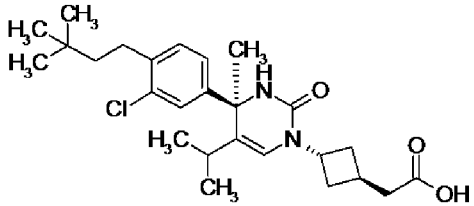
80		i) ラセミ体
81		i) ラセミ体
82		i) 実施例83のエナンチオマー ii) 実施例82のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間4.2 min
83		i) 実施例82のエナンチオマー ii) 実施例83のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間6.3 min
84		i) ラセミ体

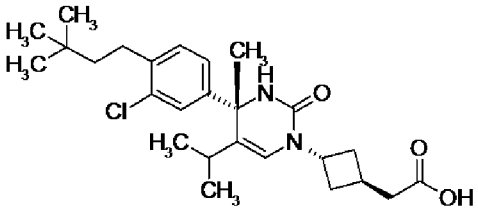
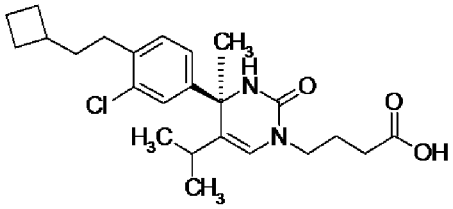
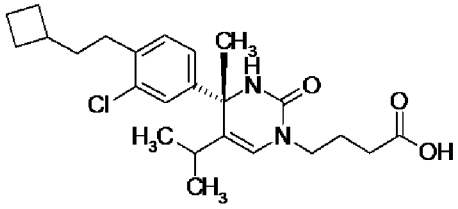
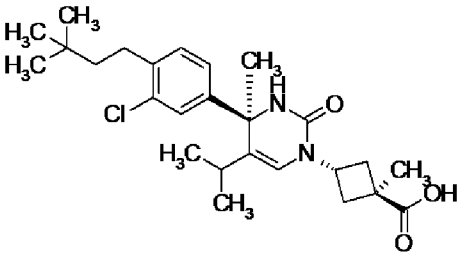
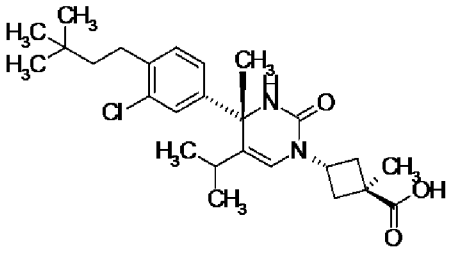
85		i) ラセミ体
86		i) 実施例87のエナンチオマー ii) エチルエステル体の光学純度は>99% ee 実施例86のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.9min 実施例86の光学純度は>99%ee 実施例86の分析条件 キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間6.0min
87		i) 実施例86のエナンチオマー ii) エチルエステル体の光学純度は>99% ee 実施例87のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.1min 実施例87の光学純度は>99%ee 実施例87の分析条件 キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min 保持時間9.0min $[\alpha]_D^{25}$ = +112.6° (C = 1.00, MeOH)

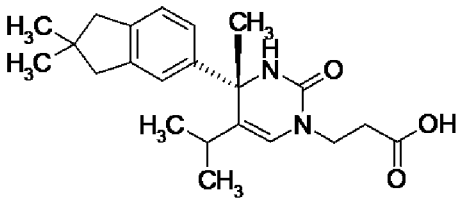
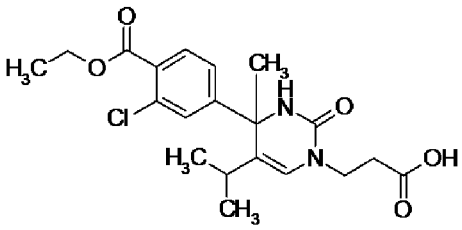
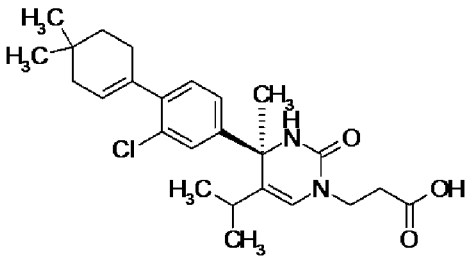
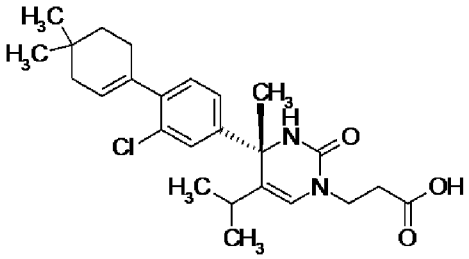
88		i) 実施例89とジアステレオマー ii) 実施例88のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間3.7min
89		i) 実施例88とジアステレオマー ii) 実施例89のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間5.6min
90		i) ラセミ体
91		i) 実施例92のエナンチオマー ii) 実施例91のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間4.5min
92		i) 実施例91のエナンチオマー ii) 実施例92のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間7.5min

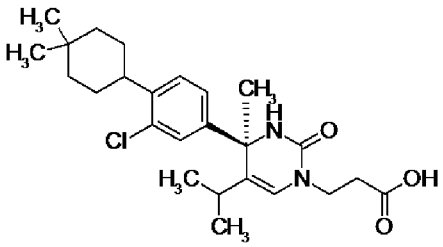
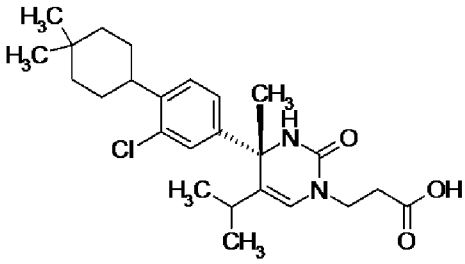
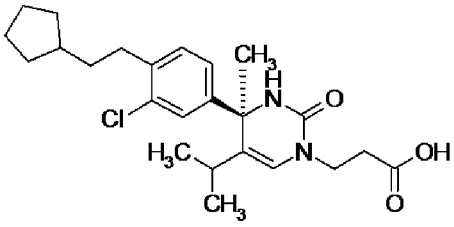
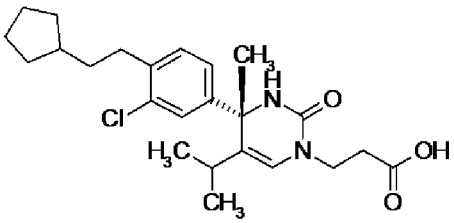
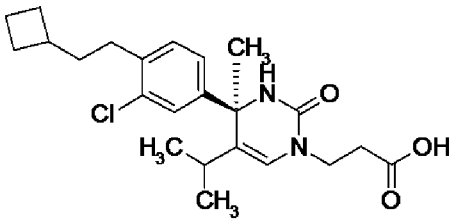
93		i) 実施例94のエナンチオマー ii) 実施例93のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.3min
94		i) 実施例93のエナンチオマー ii) 実施例94のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.8min
95		i) 実施例96のエナンチオマー ii) 実施例95のメチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.0min
96		i) 実施例95のエナンチオマー ii) 実施例96のメチルエステル体分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間9.7min
97		i) 実施例98のエナンチオマー ii) 実施例97のエチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.2min

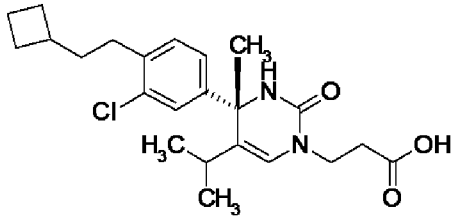
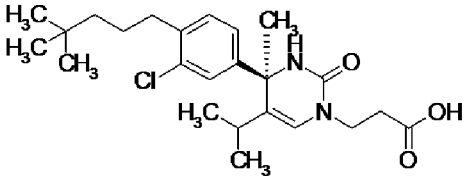
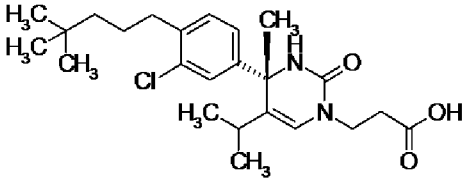
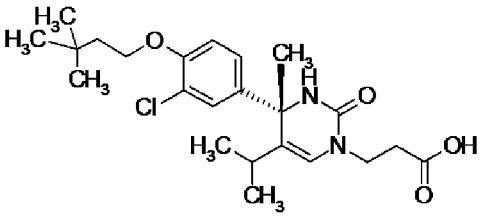
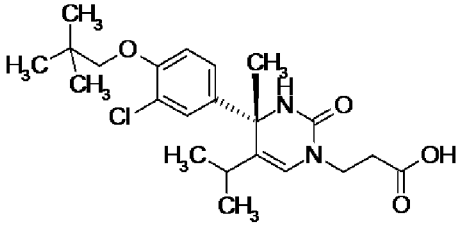
98		i) 実施例97のエナンチオマー ii) 実施例98エチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.2min
99		i) 実施例100のエナンチオマー ii) 実施例99のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間4.3min
100		i) 実施例99のエナンチオマー ii) 実施例100のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間8.9min
101		i) 実施例102のエナンチオマー ii) 実施例101のメチルエステル体分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間7.3min
102		i) 実施例101のエナンチオマー ii) 実施例102のメチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間7.9min

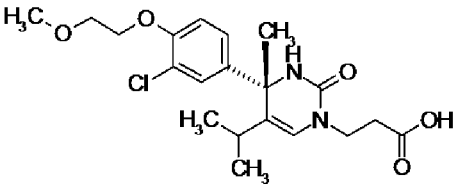
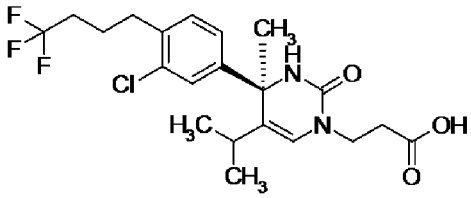
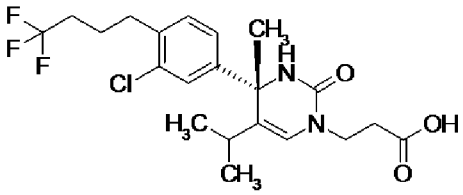
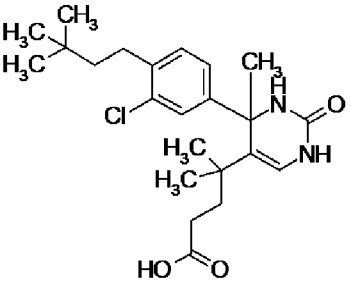
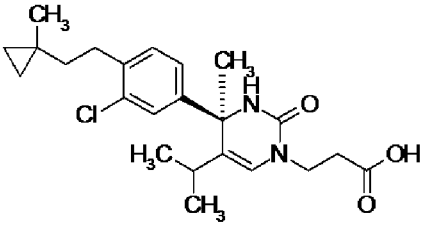
103		i) 実施例104のエナンチオマー ii) 実施例103のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.7min
104		i) 実施例103のエナンチオマー ii) 実施例104のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間12.4min
105		i) ラセミ体
106		i) ラセミ体
107		i) 実施例108のエナンチオマー ii) 実施例107のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/10, 流速1ml/min, 保持時間3.4min シクロブタン環上置換基の相対立体化学はtransと推定

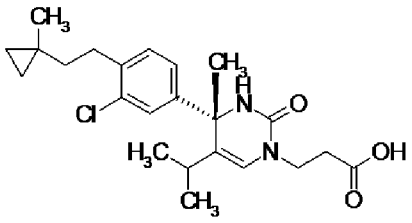
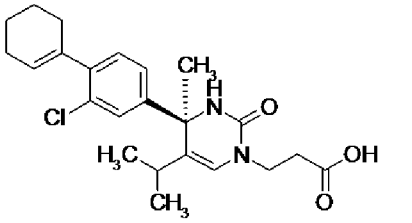
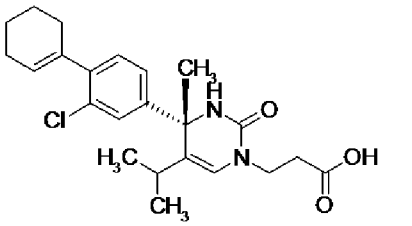
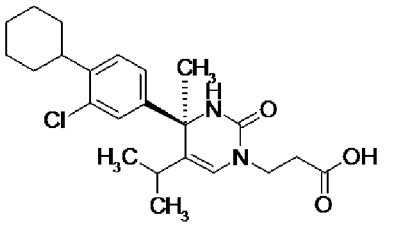
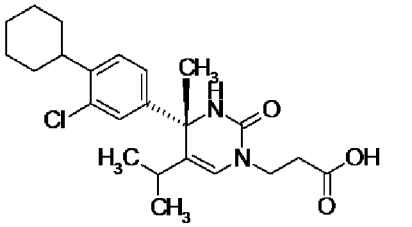
108		i) 実施例107のエナンチオマー ii) 実施例108のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/10, 流速1ml/min, 保持時間4.9min
109		i) 実施例110のエナンチオマー ii) 実施例109のメチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.7min
110		i) 実施例109のエナンチオマー ii) 実施例110のメチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間9.3min
111		i) 実施例112のエナンチオマー ii) 実施例111のエチルエステル体の光学純度は86.6%ee, キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間3.8min
112		i) 実施例111のエナンチオマー ii) 実施例112のエチルエステル体の光学純度は98.8%ee, キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.3min

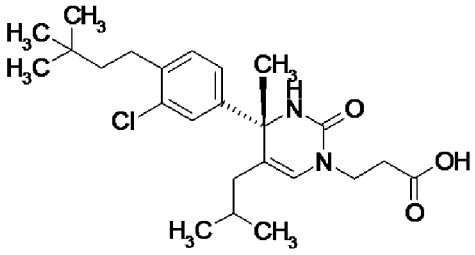
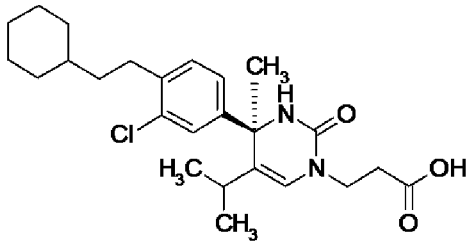
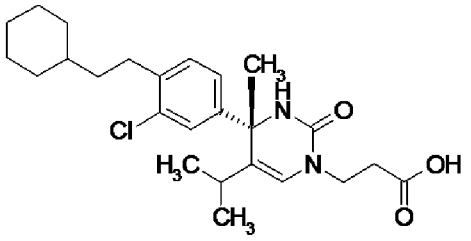
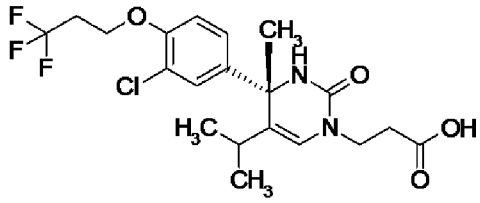
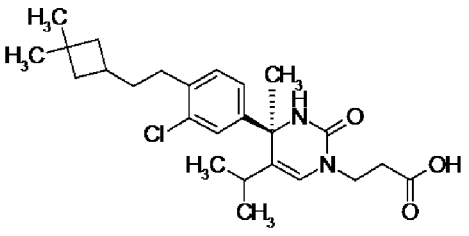
113		i) 光学活性体(光学純度未決定)
114		i) ラセミ体
115		i) 実施例116のエナンチオマー ii) 光学純度は >99%ee 実施例115のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.1min 実施例115の分析条件 キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間6.0min
116		i) 実施例115のエナンチオマー ii) 光学純度は>99%ee 実施例116のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.4min 実施例116の分析条件 キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間9.2min $[\alpha]_D^{25}$ = +106.1° (C = 1.00, MeOH)

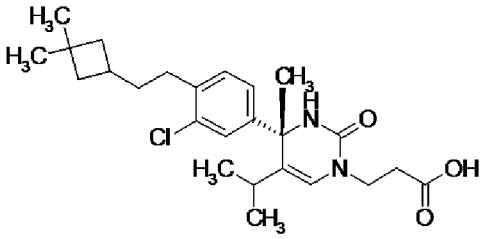
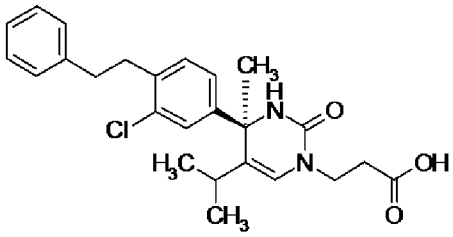
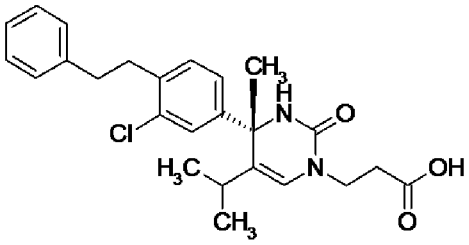
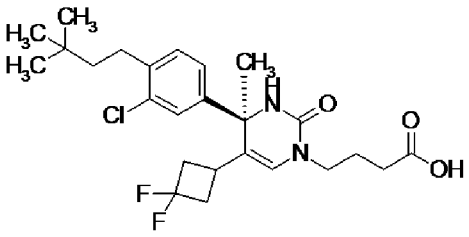
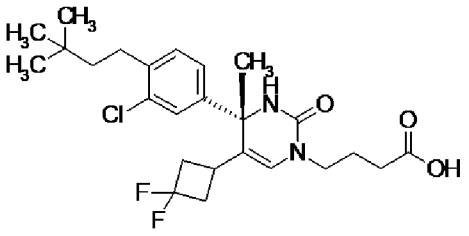
117		i) 実施例118のエナンチオマー ii) 実施例117のエチルエステル体から加水分解して製造 エチルエステル体分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.1min
118		i) 実施例117のエナンチオマー ii) 実施例118のエチルエステル体から加水分解して合成 エチルエステル体分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.4min
119		i) 実施例120のエナンチオマー ii) 実施例119 エチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.8min
120		i) 実施例119のエナンチオマー ii) 実施例120のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.9min
121		i) 実施例122のエナンチオマー ii) 実施例121 エチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.7min

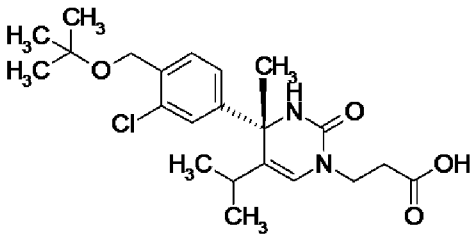
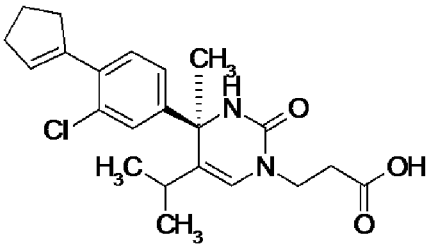
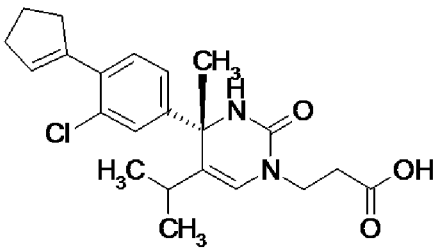
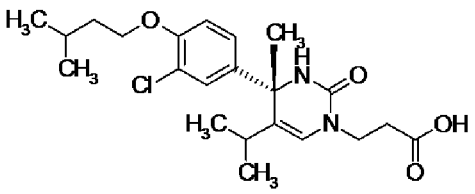
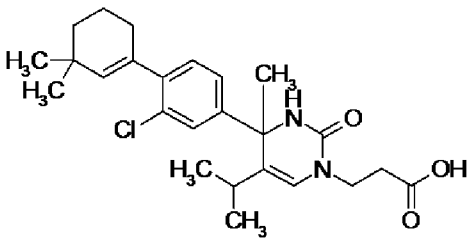
122		i) 実施例121のエナンチオマー ii) 実施例122のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.8min
123		i) 実施例124のエナンチオマー ii) 実施例123のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.2min
124		i) 実施例123のエナンチオマー ii) 実施例124のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.7min
125		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
126		i) 光学活性体（光学純度は未決定）

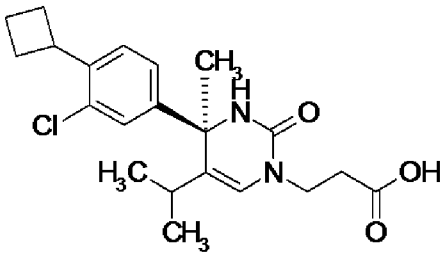
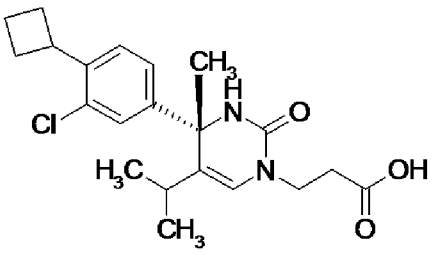
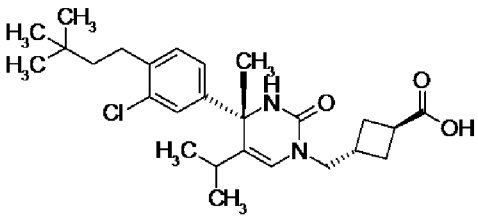
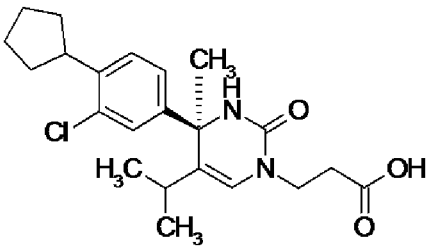
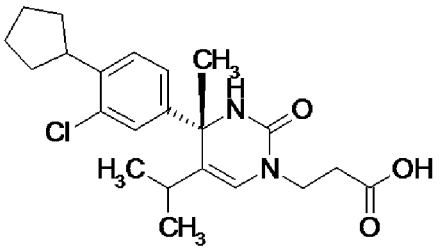
127		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
128		i) 実施例129のエナンチオマー ii) 実施例128のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3，ヘキサン/IPA=90/10，流速1ml/min，保持時間5.1min
129		i) 実施例129のエナンチオマー ii) 実施例128のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3，ヘキサン/IPA=90/10，流速1ml/min，保持時間11.1min
130		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
131		i) 実施例132のエナンチオマー ii) 実施例131のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3，ヘキサン/IPA=90/10，流速1ml/min，保持時間5.0min

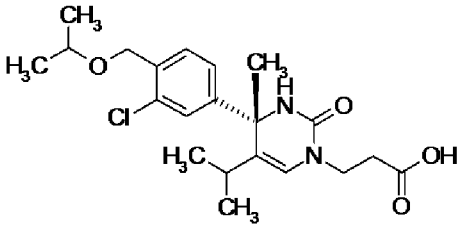
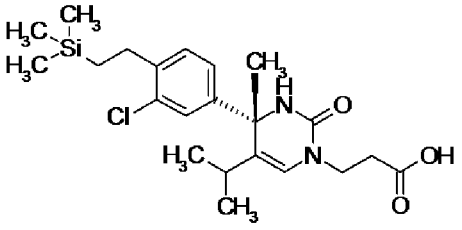
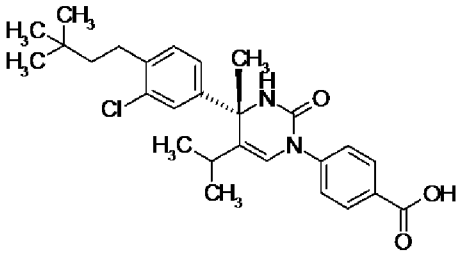
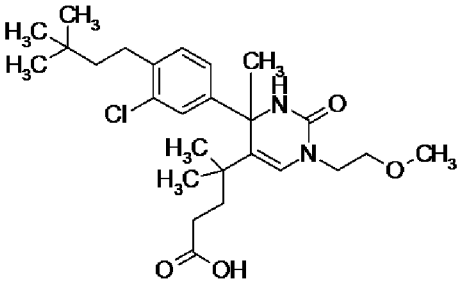
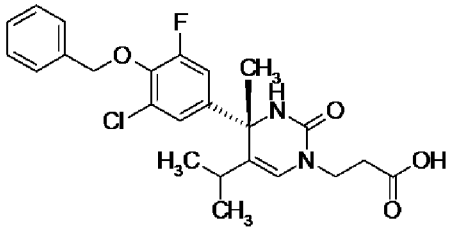
132		i) 実施例131のエナンチオマー ii) 実施例132のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.7min
133		i) 実施例134のエナンチオマー ii) 実施例133のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.4min
134		i) 実施例133のエナンチオマー ii) 実施例134のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.9min
135		i) 実施例136のエナンチオマー 実施例133のエチルエステル体から還元等により製造した。 ii) 実施例135のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.4min
136		i) 実施例135のエナンチオマー 実施例134のエチルエステル体から還元等により製造した。 ii) 実施例136のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.9min

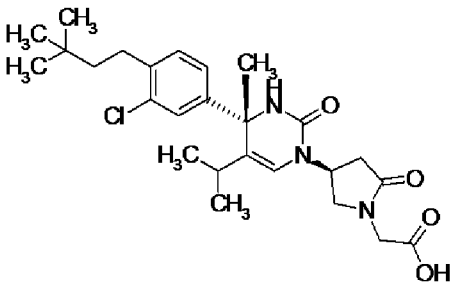
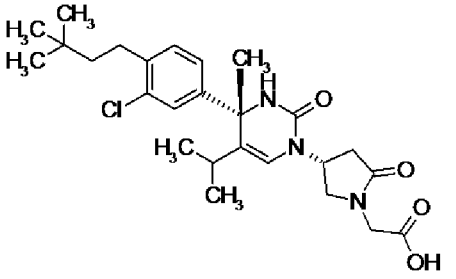
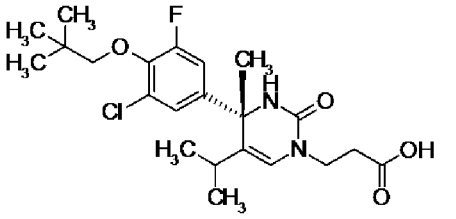
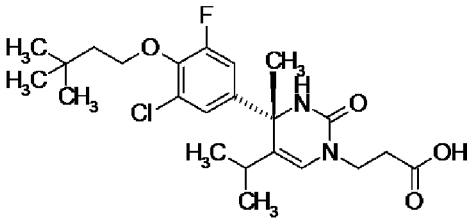
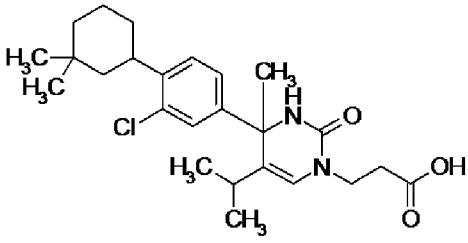
137		i) 光学活性体 ii) キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min 保持時間9.2min $[\alpha]_D^{25}$ = +113.4° (C = 0.5, MeOH)
138		i) 実施例139のエナンチオマー ii) 実施例138のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.9min
139		i) 実施例138のエナンチオマー ii) 実施例139のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.7min
140		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
141		i) 実施例142のエナンチオマー ii) 実施例141のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.1min

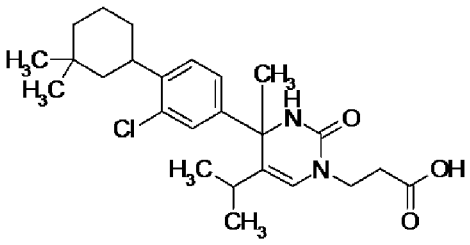
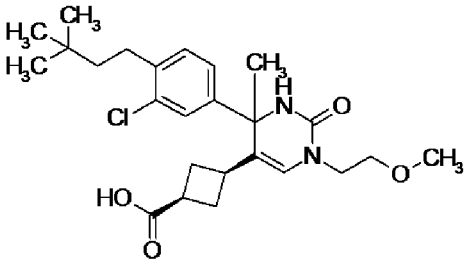
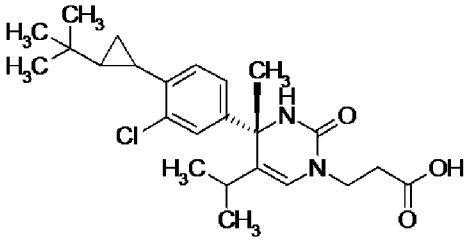
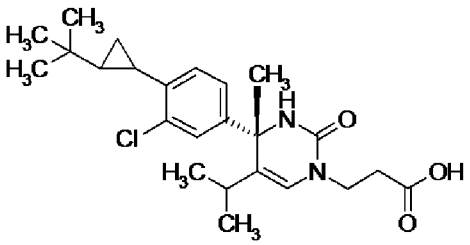
142		i) 実施例141のエナンチオマー ii) 実施例142のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.5min
143		i) 実施例144のエナンチオマー ii) 実施例143のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.0min
144		i) 実施例143のエナンチオマー ii)実施例144のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間11.1min
145		i) 実施例146のエナンチオマー ii) 実施例145のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.1min
146		i) 実施例145のエナンチオマー ii) 実施例146のメチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間8.6min

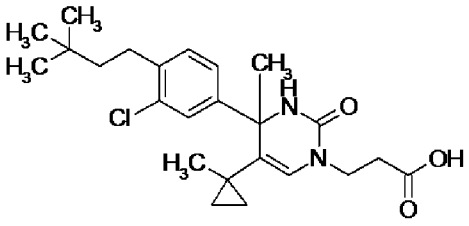
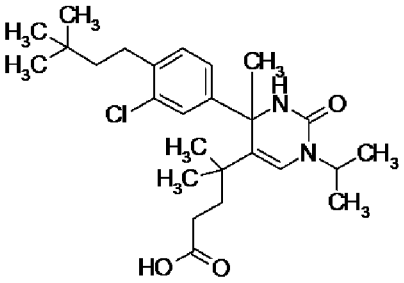
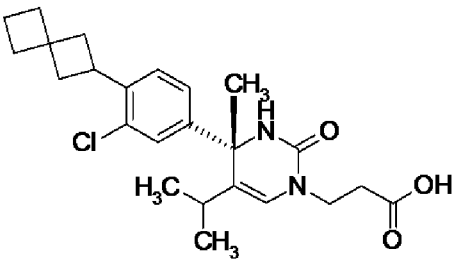
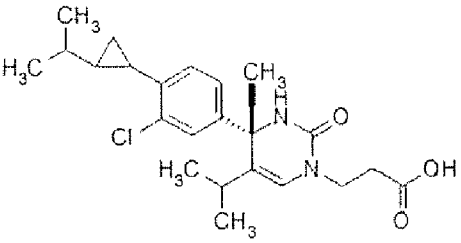
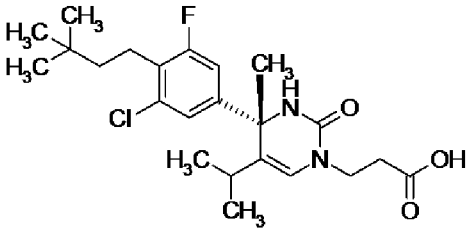
147		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
148		i) 実施例149のエナンチオマー ii)実施例148のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3，ヘキサン/IPA=90/10，流速1ml/min，保持時間4.9min
149		i) 実施例148のエナンチオマー ii) 実施例149のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3，ヘキサン/IPA=90/10，流速1ml/min，保持時間8.7min
150		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
151		i) 光学活性体 ii) 実施例151のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3，ヘキサン/IPA=90/10，流速1ml/min，保持時間4.2min，6.1minのフラクションのうち6.1minのフラクションから製造した。

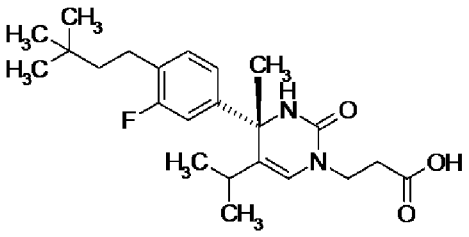
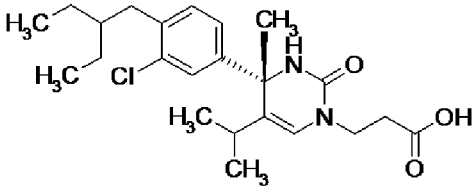
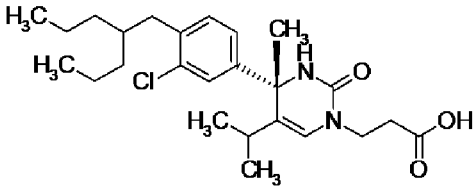
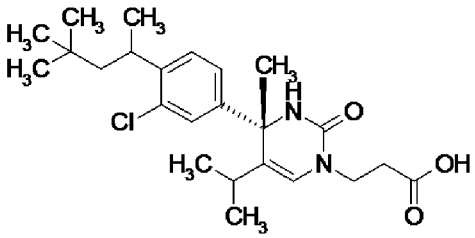
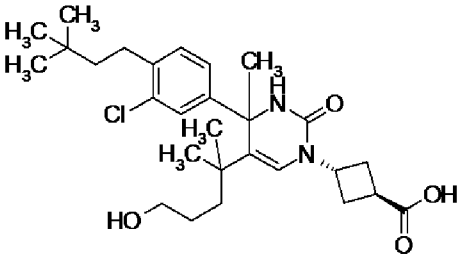
152		i) 光学活性体 ii) 実施例152のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間5.1min
153		i) 光学活性体 ii) 実施例153のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.5min
154		i) 光学活性体 ii) キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間12.1min $[\alpha]_D^{25}$ = +141.2° (C = 0.05, MeOH)
155		i) 実施例156のエナンチオマー 実施例148と同じ絶対配置(実施例148のエチルエステル体を還元して製造した)
156		i) 実施例155のエナンチオマー 実施例149と同じ絶対配置(実施例149のエチルエステルを還元して製造した)

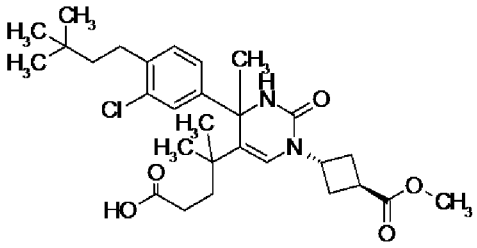
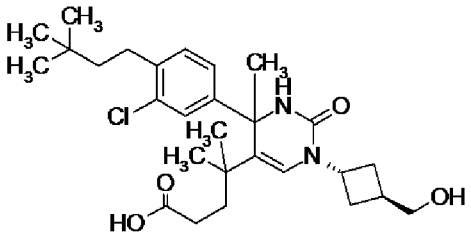
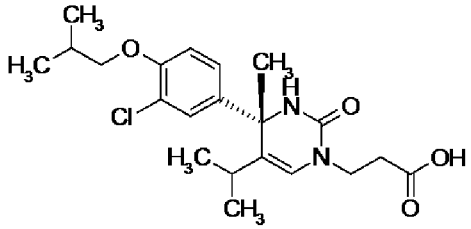
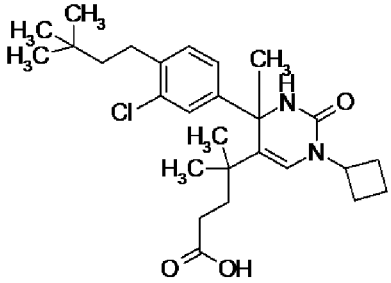
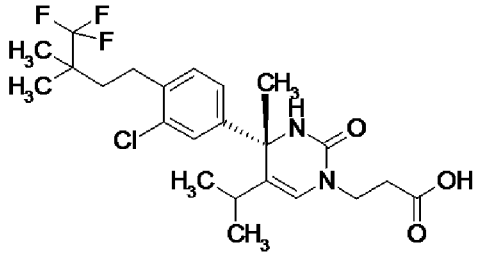
157		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
158		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
159		i) 光学活性体 ii) キラルカラムAD-3R, H_2O/MeCN/HCOOH=30/70/0.1, 流速0.5ml/min, 保持時間16.2min $[\alpha]_D^{25}$ = +87.5° (C = 0.25, MeOH)
160		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
161		i) 光学活性体（光学純度は未決定）

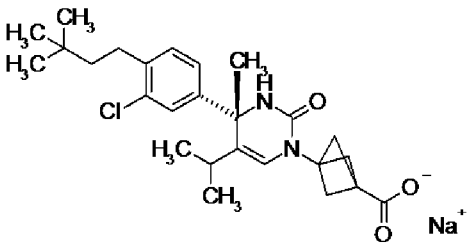
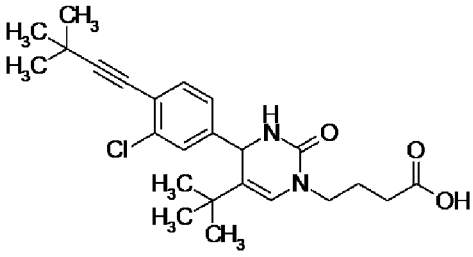
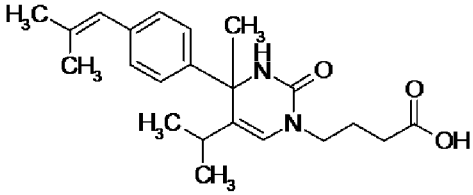
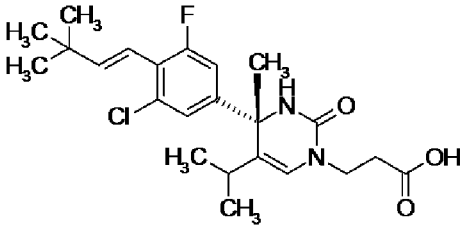
162		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
163		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
164		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
165		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
166		i) シングルエナンチオマー 実施例166と実施例167はジアステレオマー ii) 実施例151のエチルエステル体（キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.9minのフラクションの化合物）から、還元反応をすることにより、実施例166のエチルエステル体を製造した。このエチルエステル体（キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間3.8minのフラクションの化合物）から製造した。

167		i) シングルエナンチオマー 実施例166と実施例167はジアステレオマー ii) 実施例151のエチルエステル体（キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.9minのフラクションの化合物）から、還元反応をすることにより、実施例167のエチルエステル体を製造した。このエチルエステル体（キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速1ml/min, 保持時間4.6minのフラクションの化合物）から製造した。
168		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
169		i) シングルエナンチオマー シクロプロパン環の立体化学はトランス体と推定 実施例169と実施例170はジアステレオマー ii) 実施例169のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間6.7 min
170		i) シングルエナンチオマー シクロプロパン環の立体化学はトランス体と推定 実施例169と実施例170はジアステレオマー ii) 実施例170のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間7.1 min

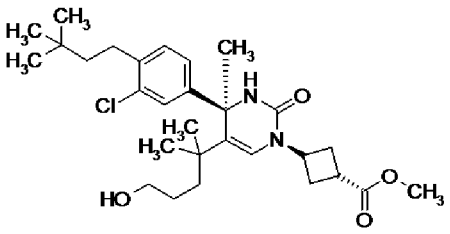
171		i) 光学活性体 ii) 実施例171のエチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間4.8min, 6.6 minのうち6.6minのフラクションから製造した。
172		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
173		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
174		i) シングルエナンチオマー シクロプロパン環の立体化学はトランス体と推定 ii) 実施例174 エチルエステル体の分析条件 キラルカラムIA-3, ヘキサン/IPA=90/10, 流速1ml/min, 保持時間14.5 min
175		i) 光学活性体（光学純度は未決定）

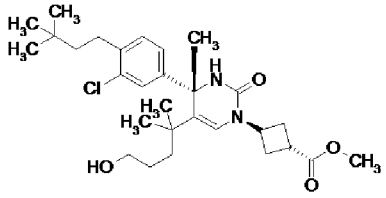
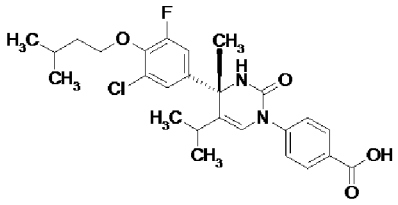
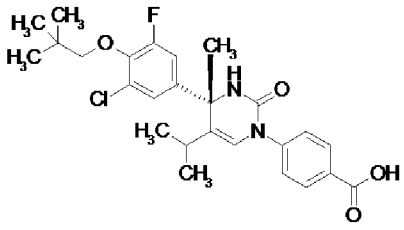
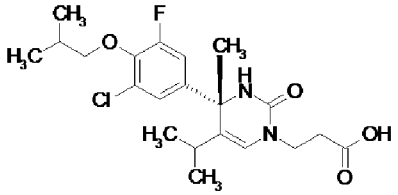
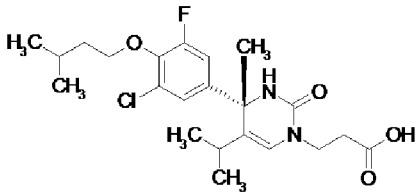
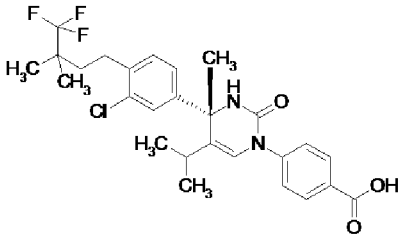
176		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
177		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
178		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
179		i) 3-{(S)-4-[3-クロロ-4-((S)-1,3,3-トリメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸 と3-{(S)-4-[3-クロロ-4-((R)-1,3,3-トリメチル-ブチル)-フェニル]-5-イソプロピル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル}-プロピオン酸のジアステレオマー混合物
180		i) 光学活性体（光学純度は未決定）

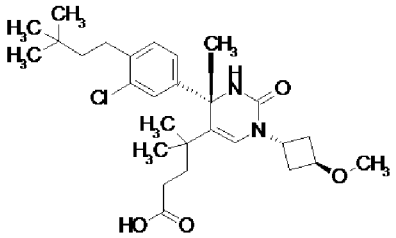
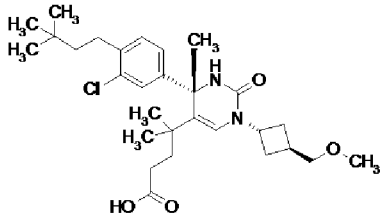
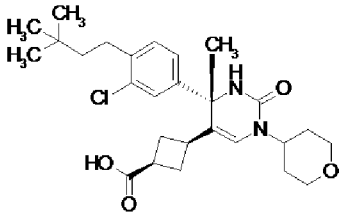
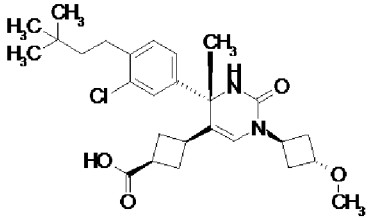
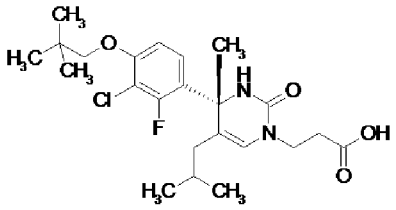
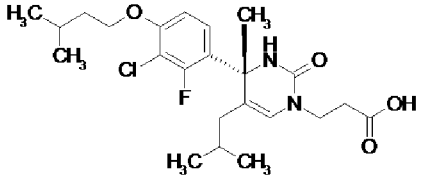
181		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
182		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
183		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
184		i) 光学活性体（光学純度は未決定）
185		i) 光学活性体（光学純度は未決定）

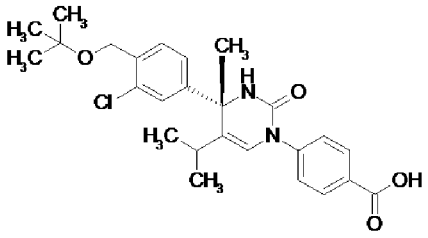
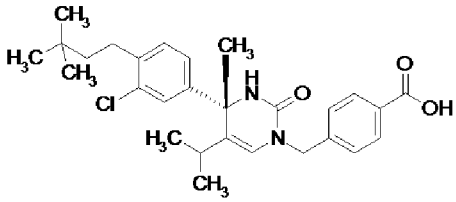
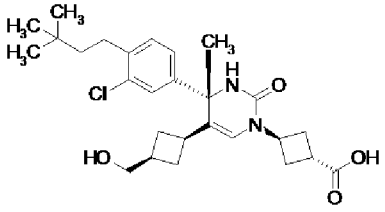
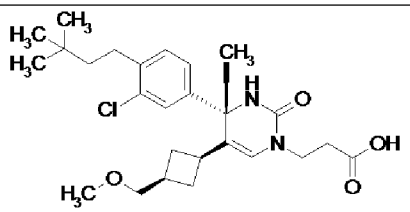
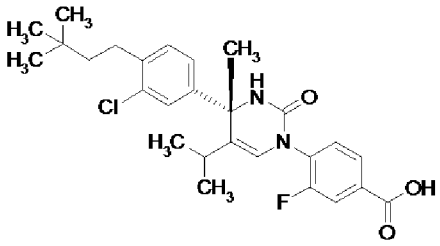
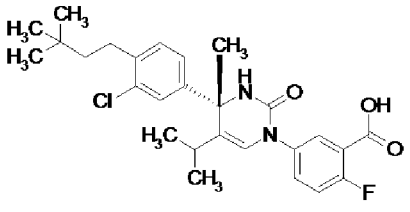
186		i) 光学活性体（光学純度は未決定） ii) 実施例77のNa塩
187		i) ラセミ体
188		i) ラセミ体
189		i) 光学活性体（光学純度は未決定）

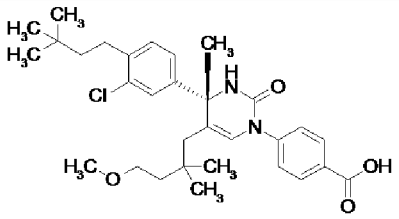
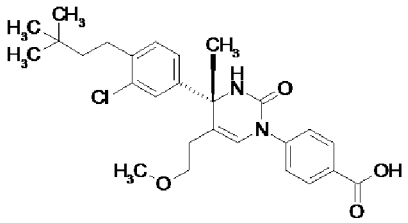
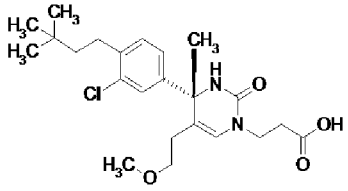
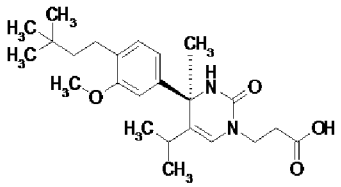
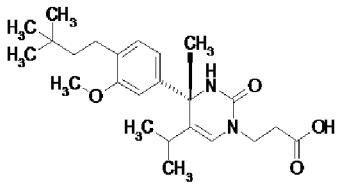
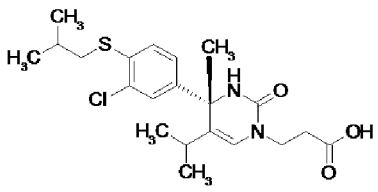
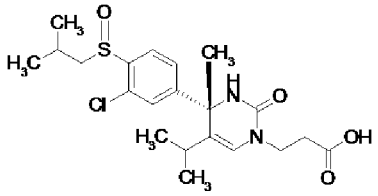
[0416] [表2]

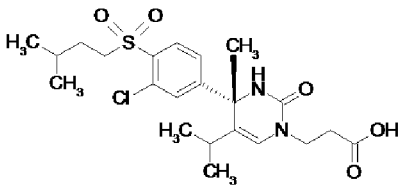
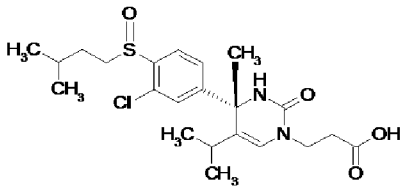
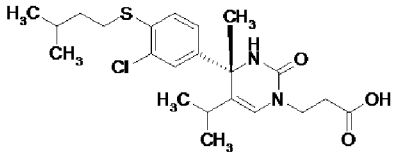
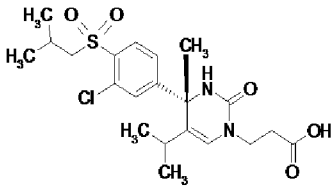
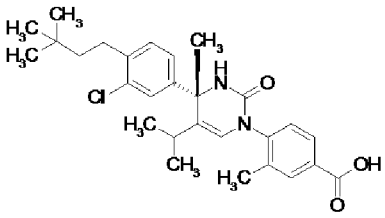
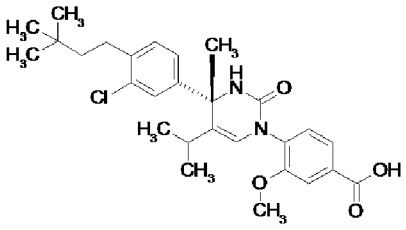
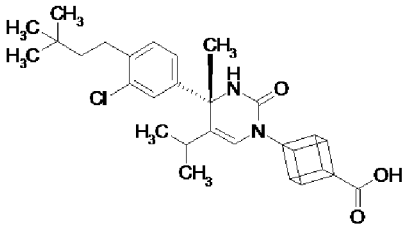
実施例	化学構造式	構造情報
190		i) 光学活性体（光学純度は未決定） ii) 分析条件 キラルカラム IA-3, ヘキサン/IPA=80/20, 流速 1ml/min, 保持時間 4.7min

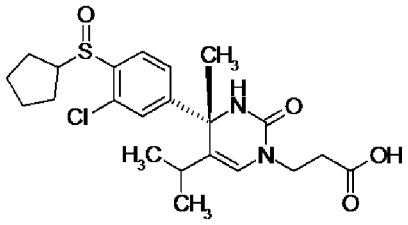
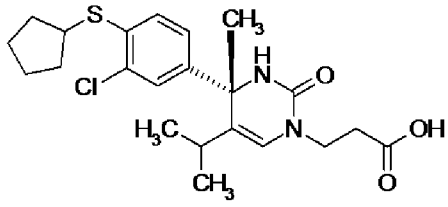
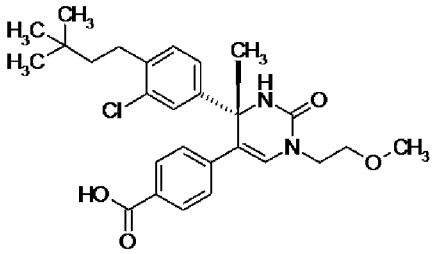
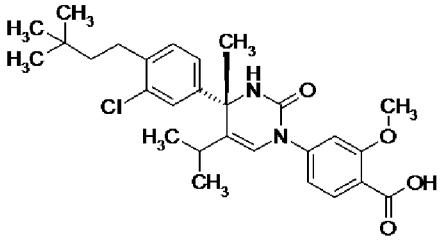
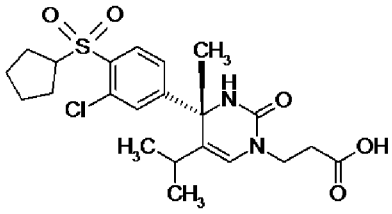
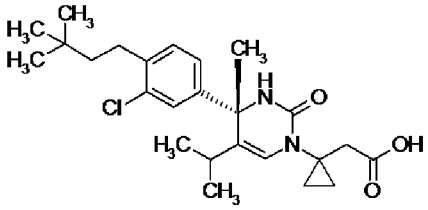
191		i）光学活性体（光学純度は未決定） ii）分析条件 キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=80/20，　流速　1ml/min，　保持時間　10.7min
192		i）光学活性体（光学純度は未決定）
193		i）光学活性体（光学純度は未決定）
194		i）光学活性体（光学純度は未決定）
195		i）光学活性体（光学純度は未決定）
196		i）光学活性体（光学純度は未決定）

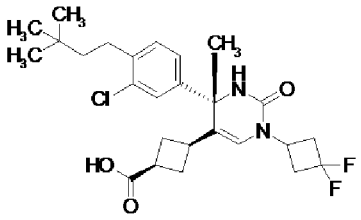
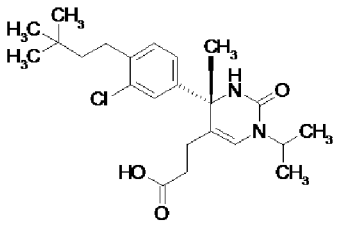
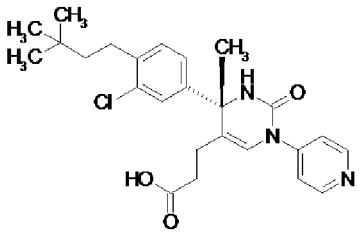
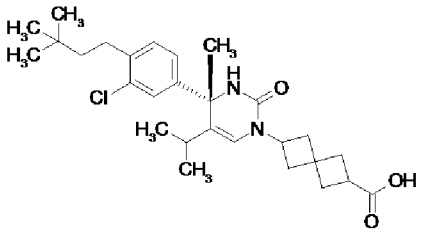
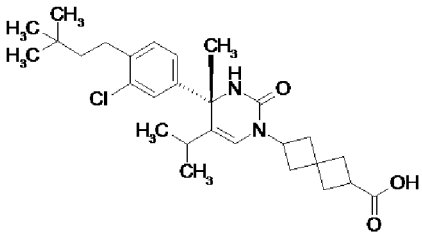
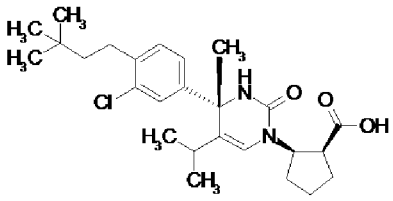
197		i）光学活性体（光学純度は未決定） ii）合成前駆体であるアルコール体の光学純度は>99%ee 実施例197のアルコール体の分析条件 キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=80/20，　流速　1ml/min，　保持時間　6.3min
198		i）光学活性体（光学純度は未決定）
199		i）光学活性体（光学純度は未決定） ii）合成前駆体であるアルコール体の光学純度は>99%ee 実施例199のアルコール体の分析条件 キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=80/20，　流速　1ml/min，　保持時間　5.7min
200		i）光学活性体（光学純度は未決定） ii）合成前駆体であるアルコール体の光学純度は>99%ee 実施例200のアルコール体の分析条件 キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=80/20，　流速　1ml/min，　保持時間　6.0min
201		i）光学活性体（光学純度は未決定）
202		i）光学活性体（光学純度は未決定）

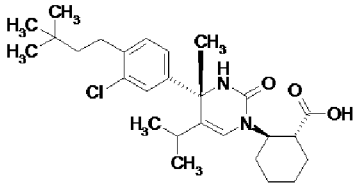
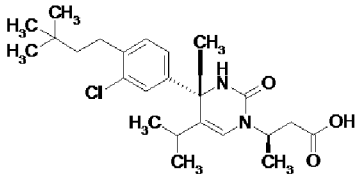
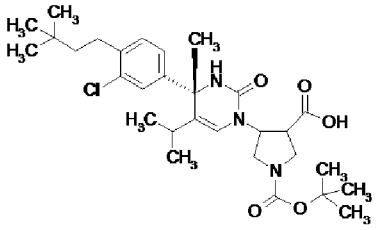
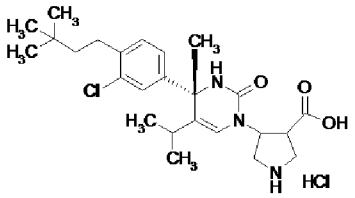
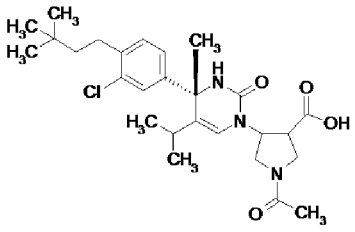
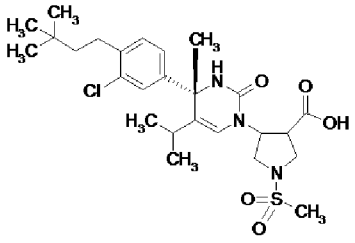
203		i）光学活性体（光学純度は未決定）
204		i）光学活性体（光学純度は未決定）
205		i）光学活性体（光学純度は未決定） ii）実施例205のメチルエステル体分析条件 キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=80/20，　流速　1ml/min，　保持時間　8.8min
206		i）光学活性体（光学純度は未決定）
207		i）光学活性体（光学純度は未決定）
208		i）光学活性体（光学純度は未決定）

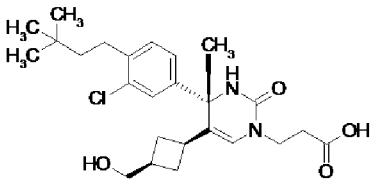
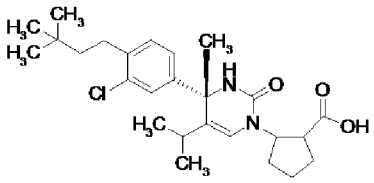
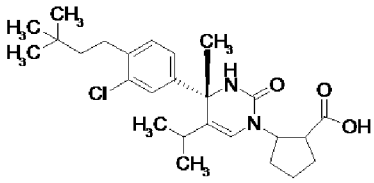
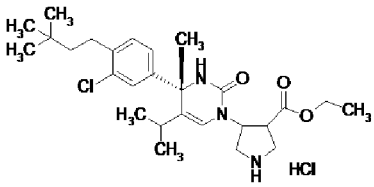
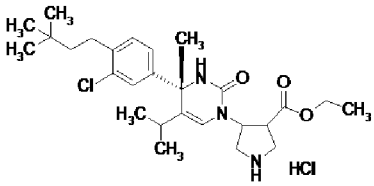
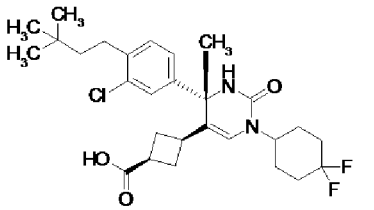
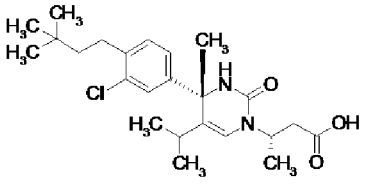
209		i）光学活性体（光学純度は未決定）
210		i）光学活性体（光学純度は未決定）
211		i）光学活性体（光学純度は未決定）
212		i）実施例213のエナンチオマー ii）エチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=90/10，　流速　1ml/min，　保持時間　5.2min
213		i）実施例212のエナンチオマー ii）エチルエステル体の光学純度は>99%ee キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=90/10，　流速　1ml/min，　保持時間　8.3min
214		i）光学活性体（光学純度は未決定）
215		i）2種類のジアステレオマーの混合物

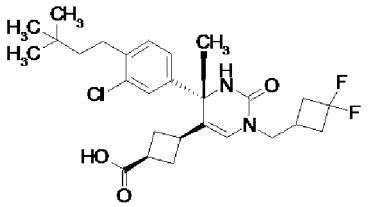
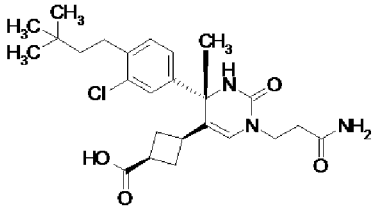
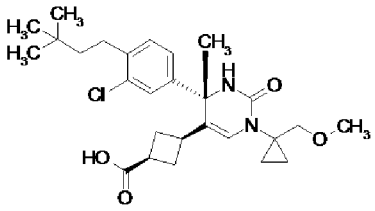
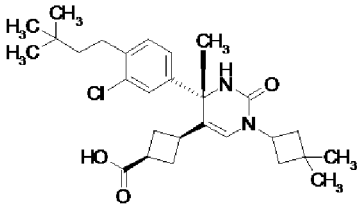
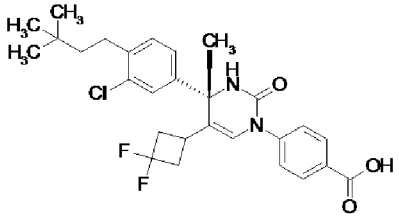
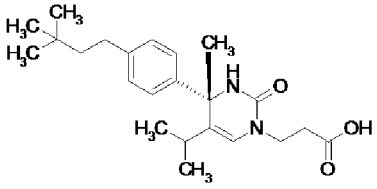
216		i）光学活性体（光学純度未決定）
217		i）2種類のジアステレオマー混合物
218		i）光学活性体（光学純度未決定）
219		i）光学活性体（光学純度未決定）
220		i）光学活性体（光学純度未決定）
221		i）光学活性体（光学純度未決定）
222		i）光学活性体（光学純度未決定）

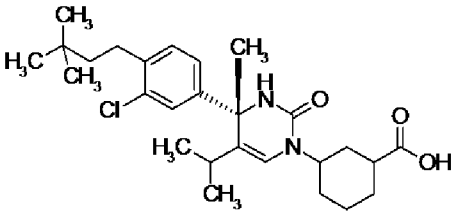
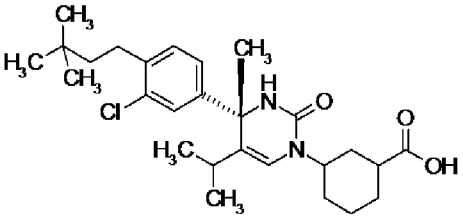
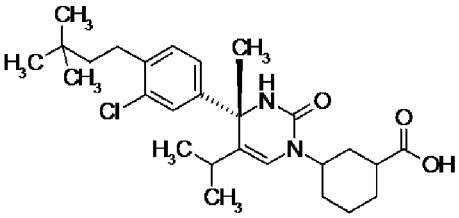
223		i）2種類のジアステレオマー混合物
224		i）光学活性体（光学純度未決定）
225		i）光学活性体（光学純度未決定）
226		i）光学活性体（光学純度未決定）
227		i）光学活性体（光学純度未決定）
228		i）光学活性体（光学純度未決定）

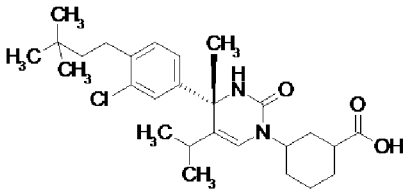
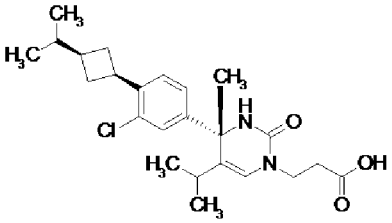
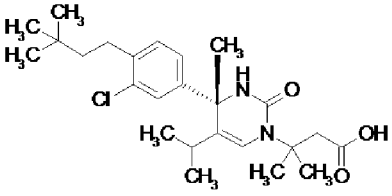
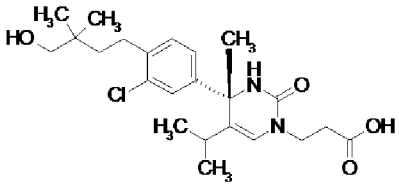
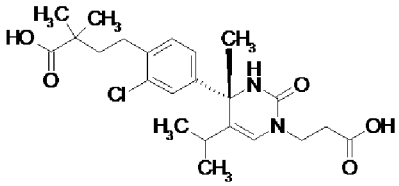
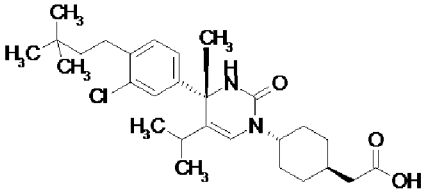
229		i）光学活性体（光学純度未決定）
230		i）光学活性体（光学純度未決定）
231		i）光学活性体（光学純度未決定）
232		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例232と実施例233はジアステレオマー
233		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例232と実施例233はジアステレオマー
234		i）光学活性体（光学純度未決定）

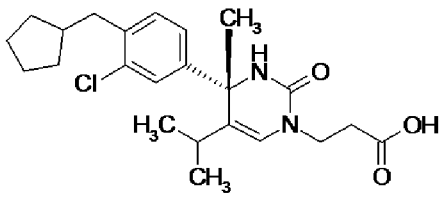
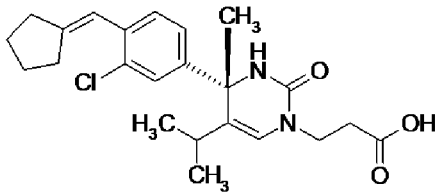
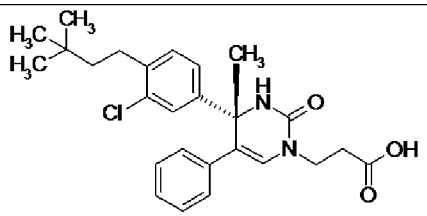
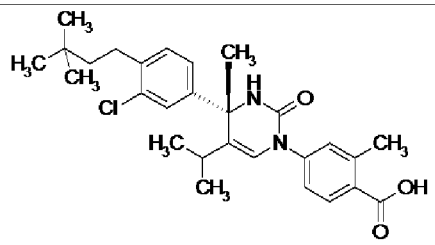
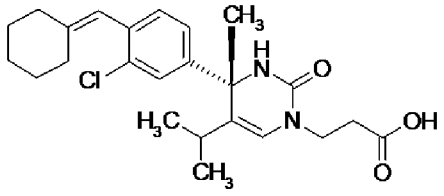
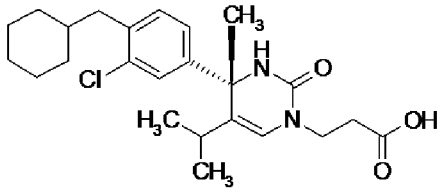
235		i）光学活性体（光学純度未決定）
236		i）光学活性体（光学純度未決定）
237		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） ピロリジン環の立体化学は推定トランス体
238		i）光学活性体（光学純度は未決定） ピロリジン環の立体化学は推定トランス体
239		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） ピロリジン環の立体化学は推定トランス体
240		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） ピロリジン環の立体化学は推定トランス体

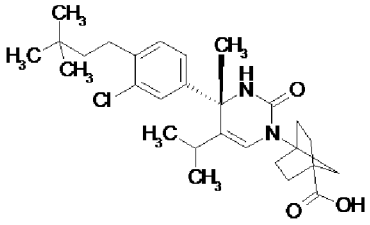
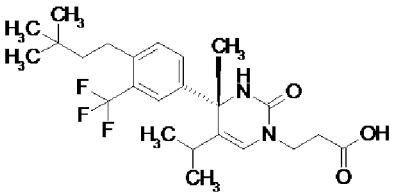
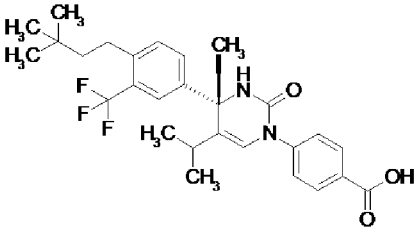
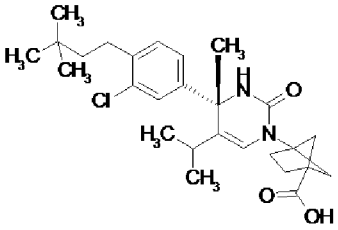
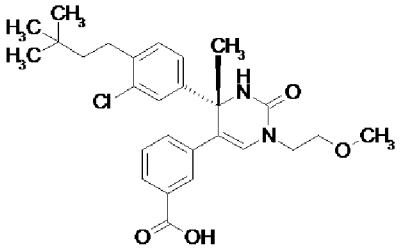
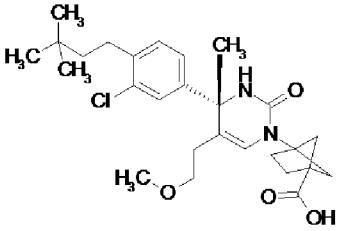
241		i）光学活性体（光学純度未決定）
242		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） シクロペンタン環の立体化学は推定トランス体 実施例242と実施例243はジアステレオマー
243		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） シクロペンタン環の立体化学は推定トランス体 実施例242と実施例243はジアステレオマー
244		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） ピロリジン環の立体化学は推定トランス体 実施例244と実施例245はジアステレオマー
245		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） ピロリジン環の立体化学は推定トランス体 実施例244と実施例245はジアステレオマー
246		i）光学活性体（光学純度未決定）
247		i）光学活性体（光学純度未決定）

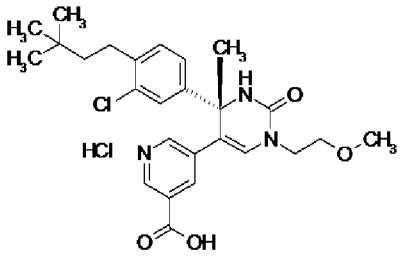
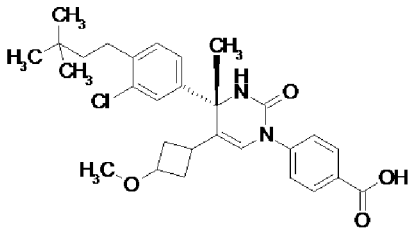
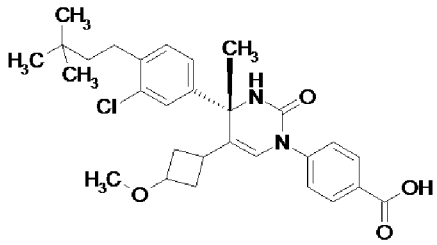
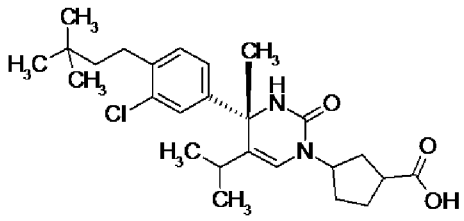
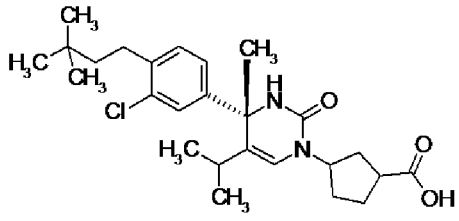
248		i）光学活性体（光学純度未決定）
249		i）光学活性体（光学純度未決定）
250		i）光学活性体（光学純度未決定）
251		i）光学活性体（光学純度未決定）
252		i）光学活性体（光学純度未決定）
253		i）光学活性体（光学純度未決定）

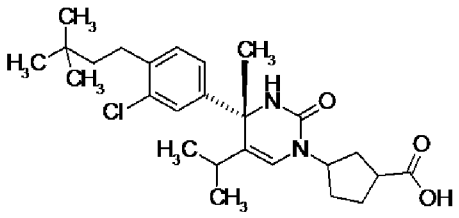
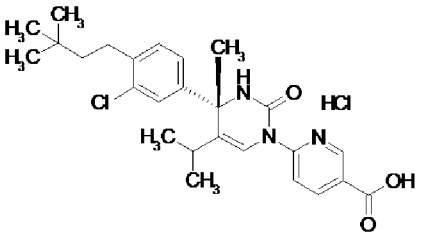
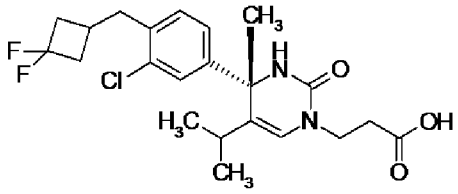
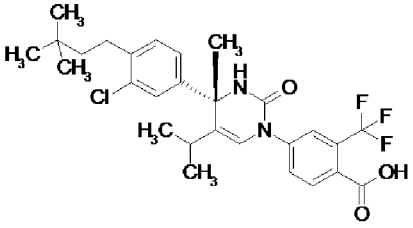
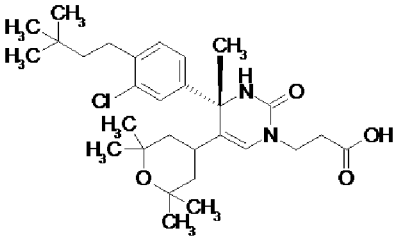
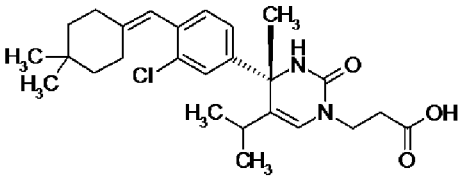
254		i）シングルエナンチオマー(光学純度未決定) シクロヘキサン環の立体化学はトランス体と推定 実施例254、実施例255、実施例256および実施例257は互いにジアステレオマー ii）実施例254の光学純度は>99%ee 実施例254の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 10.2min.
255		i）シングルエナンチオマー(光学純度未決定) シクロヘキサン環の立体化学はシス体と推定 実施例254、実施例255、実施例256および実施例257は互いにジアステレオマー ii）実施例255の光学純度は>99%ee 実施例255の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 13.2min.
256		i）シングルエナンチオマー(光学純度未決定) シクロヘキサン環の立体化学はトランス体と推定 実施例254、実施例255、実施例256および実施例257は互いにジアステレオマー ii） 実施例256の光学純度は>99%ee 実施例256の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 11.7min.

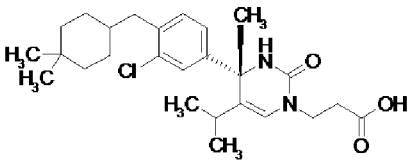
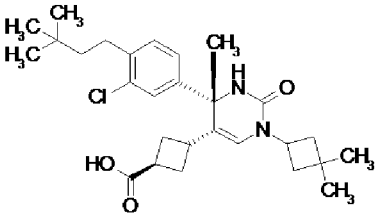
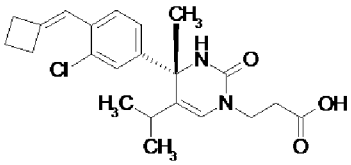
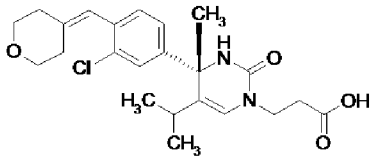
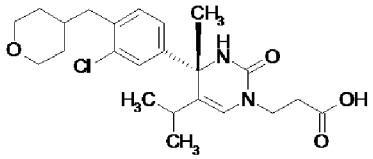
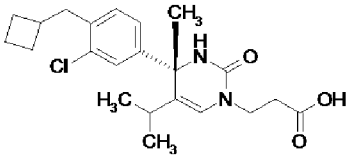
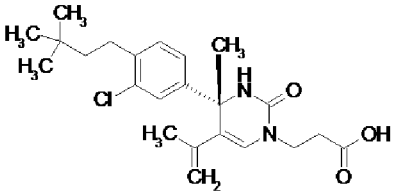
257		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） シクロヘキサン環の立体化学はシス体と推定 実施例254、実施例255、実施例256および実施例257は互いにジアステレオマー ii） 実施例257の光学純度は>99%ee 実施例257の分析条件 JAIGEL ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 14.0min.
258		i）光学活性体（光学純度は未決定）
259		i）光学活性体（光学純度は未決定）
260		i）光学活性体（光学純度は未決定）
261		i）光学活性体（光学純度は未決定）
262		i）光学活性体（光学純度は未決定）

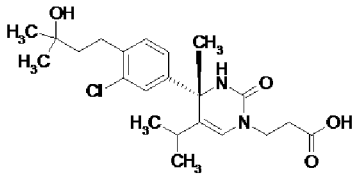
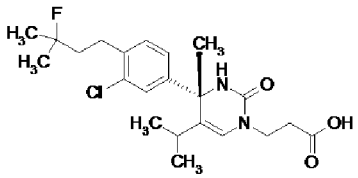
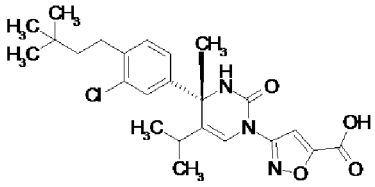
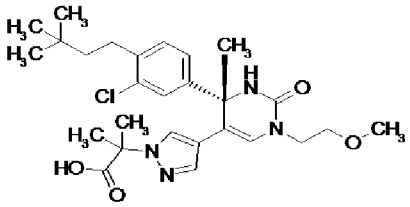
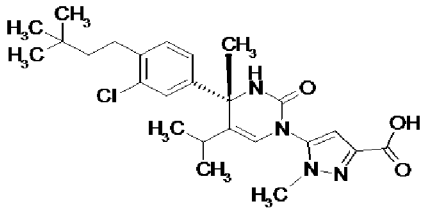
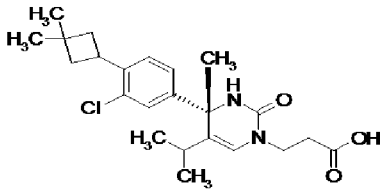
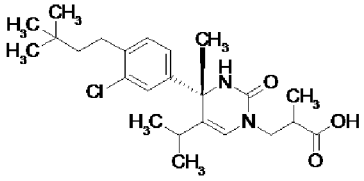
263		i）光学活性体（光学純度は未決定）
264		i）光学活性体（光学純度は未決定）
265		i）光学活性体（光学純度は未決定）
266		i）光学活性体（光学純度は未決定）
267		i）光学活性体（光学純度は未決定）
268		i）光学活性体（光学純度は未決定）

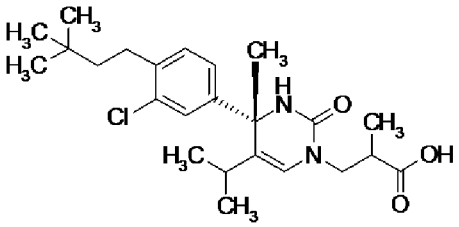
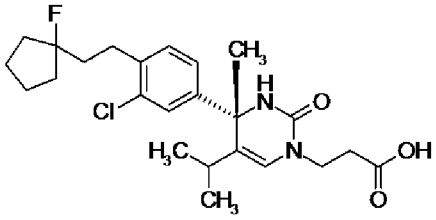
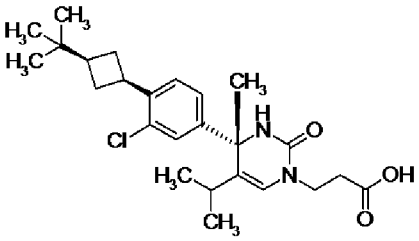
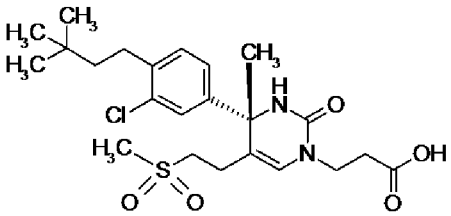
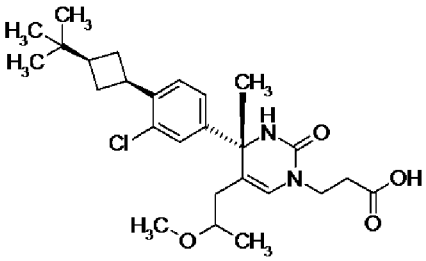
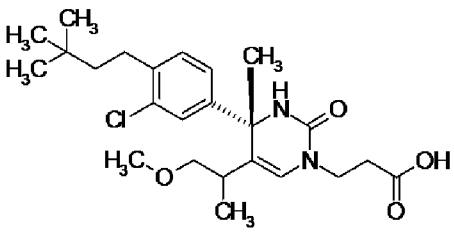
269		i）光学活性体（光学純度は未決定）
270		i）光学活性体（光学純度は未決定）
271		i）光学活性体（光学純度は未決定）
272		i）光学活性体（光学純度は未決定）
273		i）光学活性体（光学純度は未決定）
274		i）光学活性体（光学純度は未決定）

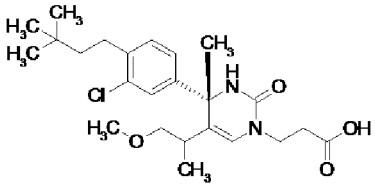
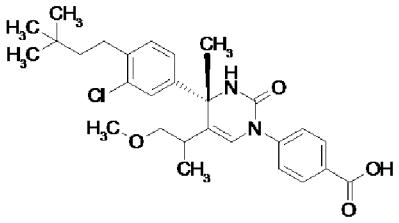
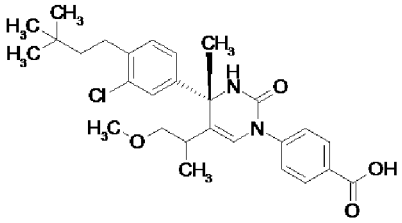
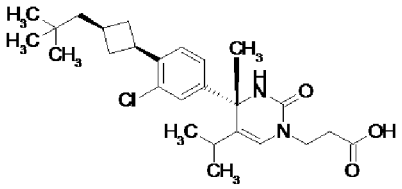
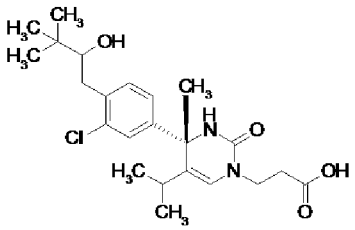
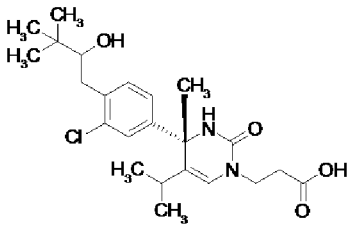
275		i）光学活性体（光学純度は未決定）
276		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） シクロブタン環の立体化学未決定
277		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） シクロブタン環の立体化学未決定
278		i）シングルエナンチオマー シクロペンタン環の立体化学未決定 実施例64、278、279および280は互いにジアステレオマー ii）実施例278の光学純度は>99%ee 実施例278の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 9.1min.
279		i）シングルエナンチオマー シクロペンタン環の立体化学未決定 実施例64、278、279および280は互いにジアステレオマー ii）実施例279の光学純度は>99%ee 実施例279の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 10.4min.

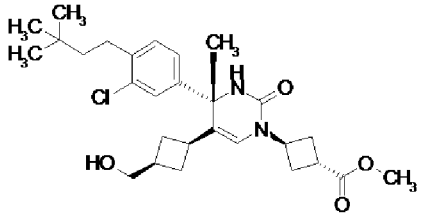
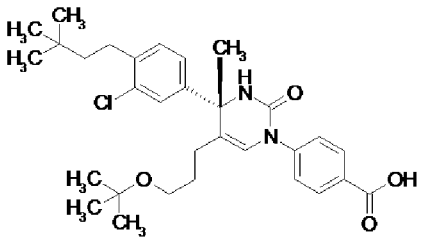
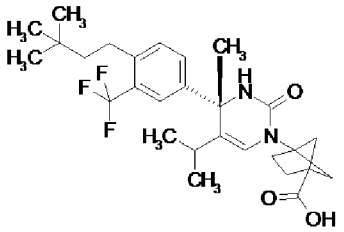
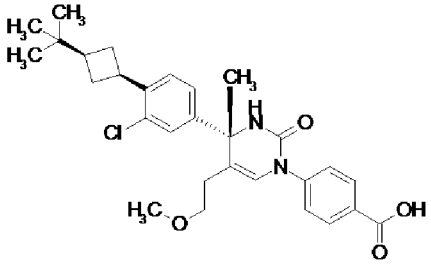
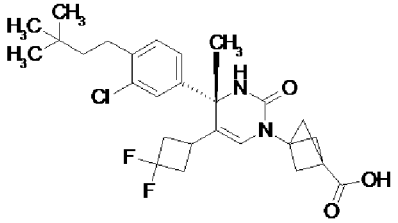
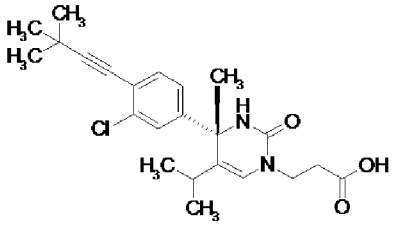
280		i）シングルエナンチオマー シクロペンタン環の立体化学未決定 実施例64、278、279および280は互いにジアステレオマー ii）実施例280の光学純度は>99%ee 実施例280の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=90/10/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 10.8min.
281		i）光学活性体（光学純度未決定）
282		i）光学活性体（光学純度未決定）
283		i）光学活性体（光学純度未決定）
284		i）光学活性体（光学純度未決定）
285		i）光学活性体（光学純度未決定）

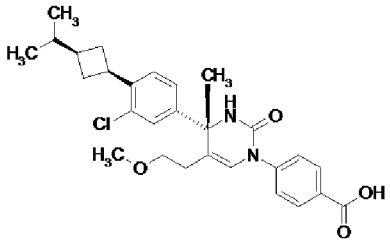
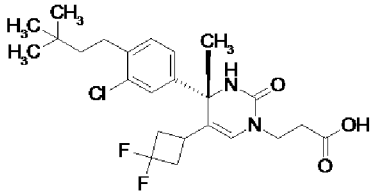
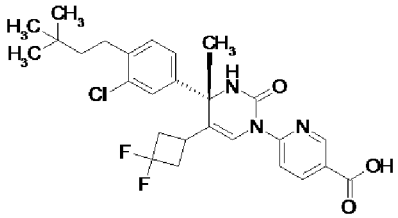
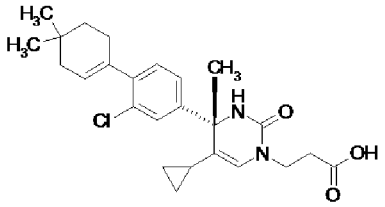
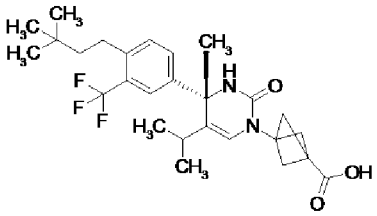
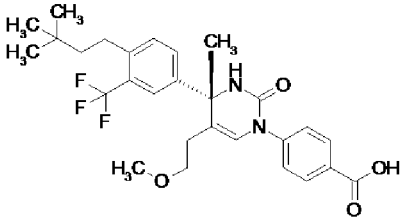
286		i）光学活性体（光学純度未決定）
287		i）光学活性体（光学純度未決定）
288		i）光学活性体（光学純度未決定）
289		i）光学活性体（光学純度未決定）
290		i）光学活性体（光学純度未決定）
291		i）光学活性体（光学純度未決定）
292		i）光学活性体（光学純度未決定）

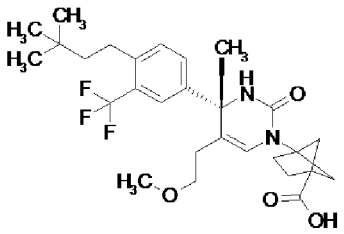
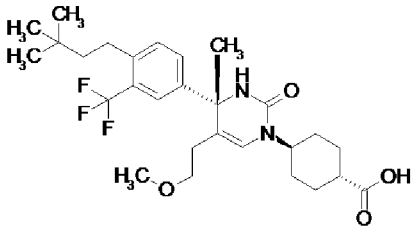
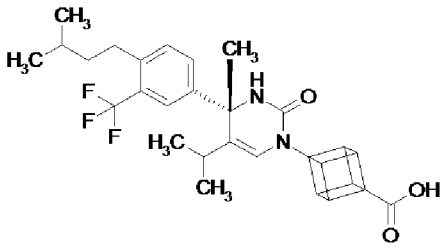
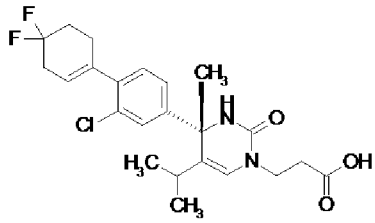
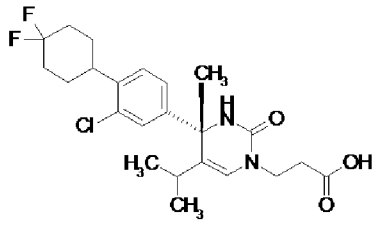
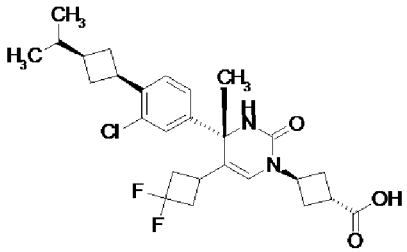
293		i）光学活性体（光学純度未決定）
294		i）光学活性体（光学純度未決定）
295		i）光学活性体（光学純度未決定）
296		i）光学活性体（光学純度未決定）
297		i）光学活性体（光学純度未決定）
298		i）光学活性体（光学純度未決定）
299		i）シングルエナンチオマー 実施例299と実施例300はジアステレオマー ii）実施例299の光学純度は>99%ee 実施例299の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=80/20/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 14.7min.

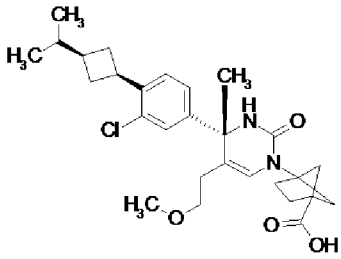
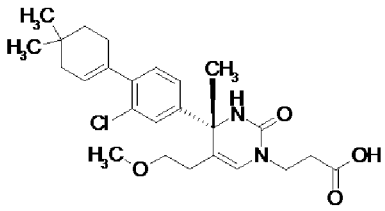
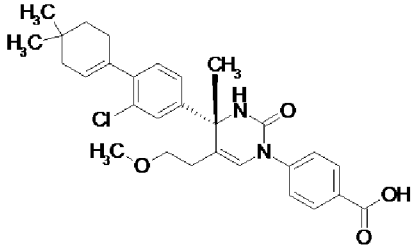
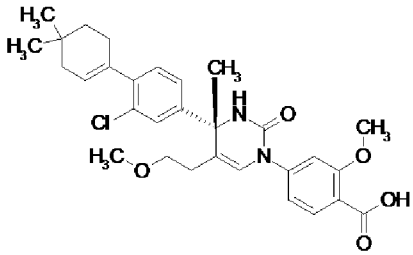
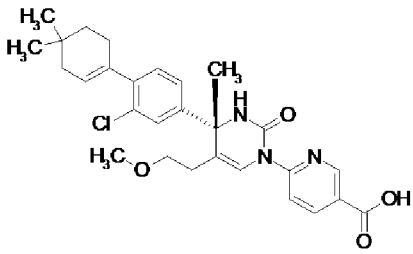
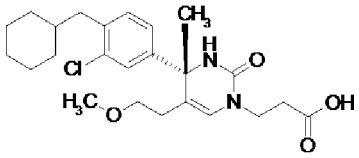
300		i）シングルエナンチオマー 実施例299と実施例300はジアステレオマー ii）実施例300の光学純度は>99%ee 実施例300の分析条件 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H_2O/HCO_2H=80/20/0.1, 流速 1ml/min, 保持時間 15.3min.
301		i）光学活性体（光学純度未決定）
302		i）光学活性体（光学純度未決定）
303		i）光学活性体（光学純度は未決定）
304		i）光学活性体（光学純度は未決定） ジアステレオマー混合物
305		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例305と実施例306はジアステレオマー

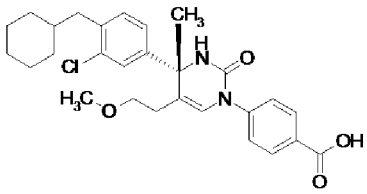
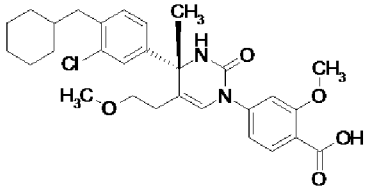
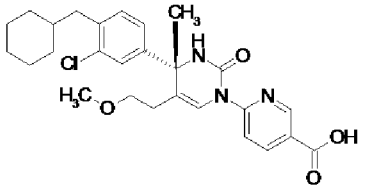
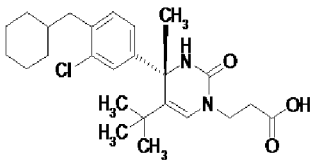
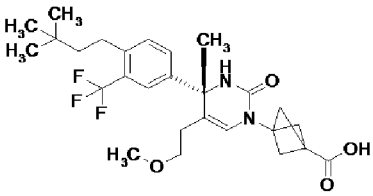
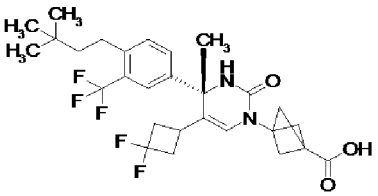
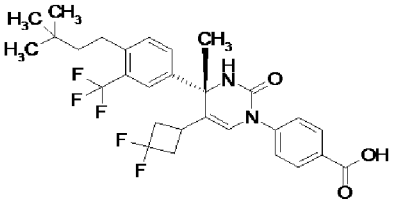
306		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例305と実施例306はジアステレオマー
307		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例307と実施例308はジアステレオマー
308		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例307と実施例308はジアステレオマー
309		i）光学活性体（光学純度は未決定）
310		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例310と実施例311はジアステレオマー
311		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） ヒドロキシル基の立体化学は未決定

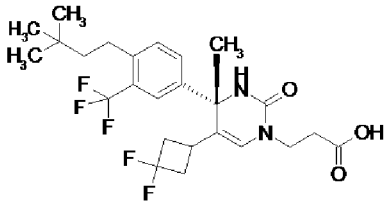
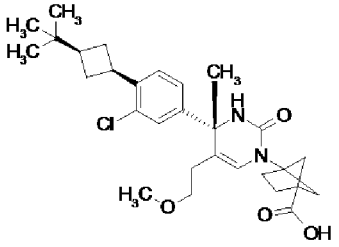
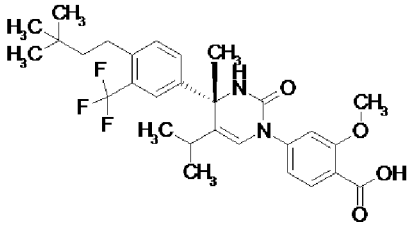
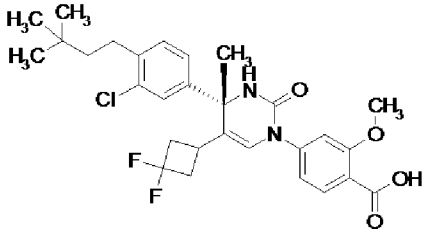
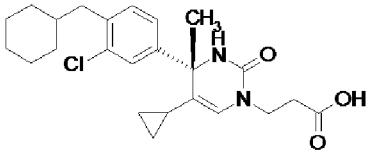
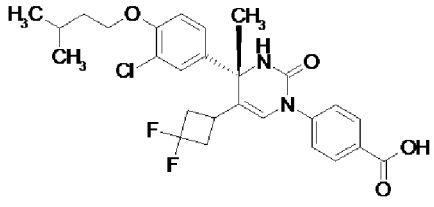
312		i）シングルエナンチオマー，>99%ee 実施例312の分析条件 キラルカラム　IA-3，ヘキサン/IPA=80/20，　流速　1ml/min，　保持時間　8.8min
313		i）光学活性体（光学純度は未決定）
314		i）光学活性体（光学純度は未決定）
315		i）光学活性体（光学純度は未決定）
316		i）光学活性体（光学純度は未決定）
317		i）光学活性体（光学純度は未決定）

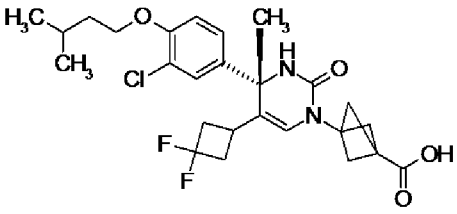
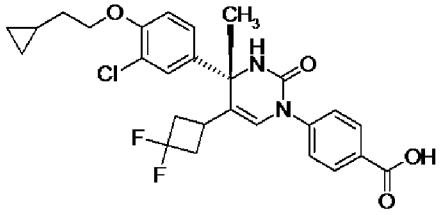
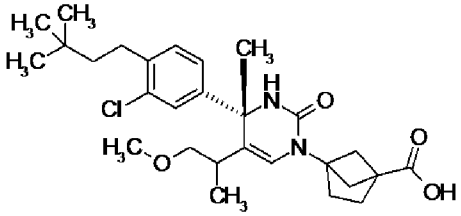
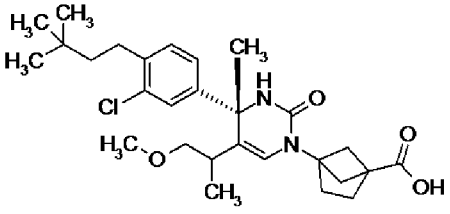
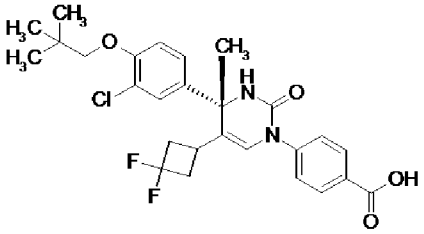
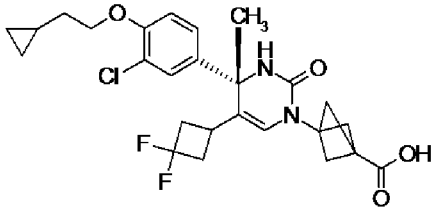
318		i）光学活性体（光学純度は未決定）
319		i）光学活性体（光学純度は未決定）
320		i）光学活性体（光学純度は未決定）
321		i）光学活性体（光学純度は未決定）
322		i）光学活性体（光学純度は未決定）
323		i）光学活性体（光学純度は未決定）

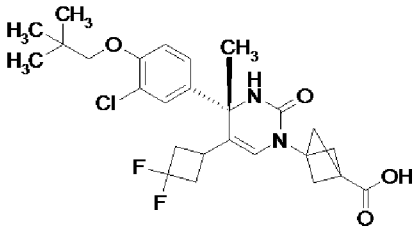
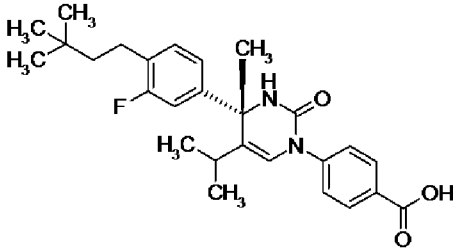
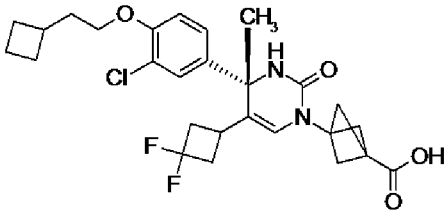
324		i）光学活性体（光学純度は未決定）
325		i）光学活性体（光学純度は未決定）
326		i）光学活性体（光学純度は未決定）
327		i）光学活性体（光学純度は未決定）
328		i）光学活性体（光学純度は未決定）
329		i）光学活性体（光学純度は未決定）

330		i）光学活性体（光学純度は未決定）
331		i）光学活性体（光学純度は未決定）
332		i）光学活性体（光学純度は未決定）
333		i）光学活性体（光学純度は未決定）
334		i）光学活性体（光学純度は未決定）
335		i）光学活性体（光学純度は未決定）

336		i）光学活性体（光学純度は未決定）
337		i）光学活性体（光学純度は未決定）
338		i）光学活性体（光学純度は未決定）
339		i）光学活性体（光学純度は未決定）
340		i）光学活性体（光学純度は未決定）
341		i）光学活性体（光学純度は未決定）
342		i）光学活性体（光学純度は未決定）

343		i）光学活性体（光学純度は未決定）
344		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） シクロブタン環の立体化学はシス体と推定
345		i）光学活性体（光学純度は未決定）
346		i）光学活性体（光学純度は未決定）
347		i）光学活性体（光学純度は未決定）
348		i）光学活性体（光学純度は未決定）

349		i）光学活性体（光学純度は未決定）
350		i）光学活性体（光学純度は未決定）
351		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例351と実施例352はジアステレオマー
352		i）シングルエナンチオマー（光学純度未決定） 実施例351と実施例352はジアステレオマー
353		i）光学活性体（光学純度は未決定）
354		i）光学活性体（光学純度は未決定）

355		i）光学活性体（光学純度は未決定）
356		i）光学活性体（光学純度は未決定）
357		i）光学活性体（光学純度は未決定）

[0417] 下表中、実施例38、87および116の化合物については、クライゼン反応を用いた製造法により合成されたサンプルを用いて測定した。

[表3]

実施例	^{1}H-NMR	MS	
		M+H または M-Na+H	M-H または M-Na-H
1	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.88 - 2.04 (m, 2H), 2.32 - 2.44 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.75 - 5.81 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.49, 2.32 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.21Hz, 1H)	437	435
2	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.72 (d, J=3.24Hz, 1H), 6.22 (d, J=5.32Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.21Hz, 2H), 7.14 (dd, J=8.32, 2.08Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.08Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.14 (s, 1H)	381	379

3	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.14 - 1.31 (m, 3H), 1.49 - 1.59 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 8H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 4.03 (t, J=6.73Hz, 2H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.58 (d, J=2.21Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.49, 2.10Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.98Hz, 1H)	477	475
4	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.88 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 2.15 (d, J=13.87Hz, 1H), 2.29 (d, J=14.33Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.77 (d, J=3.24Hz, 1H), 6.15 (d, J=5.32Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.44, 2.20Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.08Hz, 1H), 8.09 (d, J=3.24Hz, 1H), 11.92 (s, 1H)	395	393
5	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.16Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.49, 2.32Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.21Hz, 1H)	437	435
6	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.91 - 2.03 (m, 2H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.69 - 3.76 (m, 1H), 4.82 (d, J=2.65Hz, 1H), 5.50 - 5.60 (brm, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.38Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.38, 2.21Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.21Hz, 1H)	437	435
7	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.64 (d, J=3.24Hz, 1H), 6.08 (d, J=5.32Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.44Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.44, 2.20Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.31Hz, 1H), 8.14 (d, J=4.86Hz, 1H), 11.96 (s, 1H)	409	407

8	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.24 - 1.30 (m, 2H), 1.41 - 1.46 (m, 2H), 1.89 - 2.02 (m, 2H), 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 4.84 (d, J=2.87Hz, 1H), 5.82 (brs, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.04 (dd, J=7.72, 1.76Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.94Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.76Hz, 1H)	435	433
9	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.19 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.07 (s, 1H)	437	435
10	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.62 - 1.79 (m, 2H), 2.18 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.76 (d, J=3.01Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.86, 1.62Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.24Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (brs, 1H)	435	433
11	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.62 - 1.78 (m, 2H), 2.18 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.76 (d, J=3.01Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.86, 1.62Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.24Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (brs, 1H)	435	433
12	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.00 (d, J=13.28Hz, 9H), 1.04 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.95 (dd, J=13.52, 6.76Hz, 1H), 2.19 (t, J=7.49Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.57, 2.29Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.41Hz, 1H), 12.06 (s, 1H)	437	435

13	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.04 (t, J=5.80Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.91 - 1.97 (m, 1H), 2.19 (t, J=7.49Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.57, 2.29Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.41Hz, 1H), 12.06 (s, 1H)	437	435
14	**(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.66 - 1.73 (m, 2H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 2.17 (t, J=7.63Hz, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.08 (s, 1H)**	**435**	**433**
15	**(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.65 - 1.73 (m, 2H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 2.17 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.08 (s, 1H)**	**435**	**433**
16	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 2H), 2.35 - 2.40 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.69, 2.41Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.41Hz, 1H), 12.22 (s, 1H)	449	447
17	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.78 (d, J=7.49Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 1H), 2.24 - 2.30 (m, 2H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 2.88 - 2.90 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.92 - 5.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.07 (t, J=4.35Hz, 2H), 7.24 (dd, J=8.57, 2.29Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.17Hz, 1H), 12.25 (s, 1H)	449	447

18	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.03 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.47 - 1.48 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.24 (t, J=6.64Hz, 2H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 3.41 - 3.44 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.69, 2.41Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.41Hz, 1H), 11.99 (s, 1H)	451	449
19	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 4H), 1.08 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.47 (td, J=13.76, 7.32Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.79 (td, J=13.70, 7.24Hz, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 1H), 2.28 (dt, J=16.49, 4.74Hz, 1H), 3.32 - 3.43 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)	451	449
20	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 1H), 2.26 - 2.28 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)	451	449
21	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (dd, J=6.94, 3.24Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 (d, J=7.40Hz, 3H), 1.07 (dd, J=6.94, 4.16Hz, 3H), 1.42 - 1.53 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 3.17 - 3.57 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 6.02 (d, J=3.70Hz, 1H), 6.96 (d, J=4.86Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.67, 2.20Hz, 1H), 7.25 (dt, J=8.79, 2.14Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)	451	449

22	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.70 - 1.72 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 2.19 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 12.09 (brs, 1H)	449	447
23	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.82 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.35 - 1.39 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.65 - 1.69 (m, 2H), 1.79 (d, J=4.16Hz, 2H), 2.13 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.59 - 2.63 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.73Hz, 1H), 12.06 (brs, 1H)	463	461
24	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.90 - 0.98 (m, 9H), 1.05 - 1.07 (m, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 2.26 - 2.31 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 1H), 6.04 (d, J=4.39Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.78Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62 Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)	449	447
25	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.90 - 0.98 (m, 9H), 1.05 - 1.07 (m, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.95 - 2.01 (m, 1H), 2.26 - 2.31 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 1H), 6.04 (d, J=4.39Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.78Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62 Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)	449	447
26	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.70 (t, J=6.65 Hz, 3H), 0.94 (d, J=12.89 Hz, 9H), 1.05 (q, J=3.49 Hz, 3H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.72 (d, J=9.67 Hz, 3H), 1.92 (dd, J=10.88, 6.85 Hz, 3H), 2.37 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 3.55 (q, J=6.31 Hz, 2H), 5.36-5.49 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=8.26, 4.23 Hz, 2H).	401	399

27	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.71 (dd, J=12.69, 6.65 Hz, 3H), 0.93 (dd, J=14.51, 11.69 Hz, 6H), 1.06 (dd, J=20.75, 13.90 Hz, 3H), 1.48 (dt, J=17.19, 7.45 Hz, 2H), 1.61 (td, J=13.30, 6.85 Hz, 1H), 1.69 (d, J=14.10 Hz, 3H), 1.87-1.94 (m, 3H), 2.38 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.55 (dq, J=25.39, 6.58 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.80 (d, J=11.69 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.06 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.01 Hz, 1H).	421	419
28	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.25 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.45 Hz, 2H), 1.57 (dd, J=15.51, 7.86 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.93 (dt, J=18.67, 6.95 Hz, 3H), 2.41 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=7.66, 5.64 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.66 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.01 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61 Hz, 1H).	407	405
29	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.74 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.65 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)	475	473
30	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.24 - 1.25 (m, 1H), 1.38 (dt, J=10.33, 3.41Hz, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 9H), 2.02 - 2.13 (m, 3H), 2.60 - 2.62 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473

31	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.87 - 0.94 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 1.02 - 1.18 (m, 4H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 1.47 - 1.59 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 2.35 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 3.52 (t, J=6.47Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473
32	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.89 - 0.95 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 1.04 - 1.17 (m, 4H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 1.47 - 1.59 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 2H), 2.38 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.59Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.09, 2.08Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.08Hz, 1H)	475	473
33	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.38 (t, J=7.34Hz, 1.5H), 0.61 (d, J=6.82Hz, 1.5H), 0.83 (t, J=7.34Hz, 1.5H), 0.94 (s, 4.5H), 0.95 (s, 4.5H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 1.5H), 1.04 - 1.06 (m, 1H), 1.24 - 1.31 (m, 0.5H), 1.37 (dt, J=12.48, 5.12Hz, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 0.5H), 1.58 (s, 1.5H), 1.61 (s, 1.5H), 1.69 - 1.71 (m, 3H), 2.17 - 2.18 (m, 2H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 3.23 - 3.53 (m, 3H), 5.93 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.02 (s, 0.5H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 0.5H), 7.35 (d, J=1.50Hz, 0.5H), 12.09 (brs, 1H)	449	447
34	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.38 (t, J=7.28Hz, 1.5H), 0.61 (d, J=6.82Hz, 1.5H), 0.83 (t, J=7.34Hz, 1.5H), 0.94 (s, 4.5H), 0.95 (s, 4.5H), 1.02 (d, J=6.82Hz, 1.5H), 1.05 - 1.07 (m, 1H), 1.24 - 1.31 (m, 0.5H), 1.36 - 1.39 (m, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 0.5H), 1.58 (s, 1.5H), 1.61 (s, 1.5H), 1.69 - 1.72 (m, 3H), 2.17 - 2.19 (m, 2H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 3.23 - 3.53 (m, 3H), 5.93 (s, 0.5H), 5.97 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.02 (s, 0.5H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 0.5H), 7.35 (d, J=1.50Hz, 0.5H), 12.10 (brs, 1H)	449	447

35	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.02 - 2.07 (m, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.17 (d, J=13.99Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.99Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.29 - 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 12.09 (bs, 1H)	463	461
36	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.02 - 2.07 (m, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.17 (d, J=13.99Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.99Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.29 - 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 12.09 (bs, 1H)	463	461
37	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 - 0.79 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.45 - 1.50 (m, 1H), 1.55 - 1.58 (m, 4H), 1.65 - 1.72 (m, 3H), 2.16 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H), 7.35 (d, J=1.73Hz, 1H), 12.08 (brs, 1H)	449	447
38	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 - 0.76 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.45 - 1.49 (m, 1H), 1.55 - 1.58 (m, 4H), 1.68 - 1.70 (m, 3H), 2.16 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H), 7.35 (d, J=1.73Hz, 1H), 12.08 (brs, 1H)	449	447
39	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.38 (dt, J=8.79, 3.73Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 1H), 2.62 (dt, J=10.40, 3.73Hz, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.36 (m, 1H)	451	449

40	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.38 (dt, J=8.79, 3.73Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 1H), 2.62 (dt, J=10.40, 3.73Hz, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.36 (m, 1H)	451	449
41	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 - 1.13 (m, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 2H), 1.54 - 1.61 (m, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.14 - 2.35 (m, 5H), 2.54 - 2.69 (m, 2H), 4.83 - 4.99 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 3H)	447	445
42	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 - 1.13 (m, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 2H), 1.54 - 1.61 (m, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.14 - 2.35 (m, 5H), 2.54 - 2.69 (m, 2H), 4.83 - 4.99 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 3H)	447	445
43	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.74 - 0.77 (m, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.01 - 1.10 (m, 1H), 1.14 - 1.23 (m, 1H), 1.38 - 1.41 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.63 - 1.71 (m, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.14 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.24 (dd, J=7.98, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.08 (brs, 1H)	463	461
44	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.74 - 0.77 (m, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.02 - 1.06 (m, 1H), 1.15 - 1.21 (m, 1H), 1.38 - 1.41 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.64 - 1.68 (m, 3H), 1.84 - 1.88 (m, 1H), 2.13 (t, J=7.46Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.03, 1.79Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H)	463	461

45	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.10 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.18 - 2.39 (m, 5H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 3H), 12.23 (brs, 1H)	447	445
46	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.10 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.18 - 2.39 (m, 5H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 3H), 12.23 (brs, 1H)	447	445
47	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 11.94 (brs, 1H)	449	447
48	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 11.94 (brs, 1H)	449	447
49	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.47 - 0.54 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.49 - 3.59 (m, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 12.75 (brs, 1H)	497	495

50	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.47 - 0.54 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.49 - 3.59 (m, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 12.75 (brs, 1H)	497	495
51	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.15 - 0.19 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.49Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.27 (d, J=0.97Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 12.05 (brs, 1H)	447	445
52	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.16 - 0.19 (m, 1H), 0.41 - 0.51 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.18 - 3.25 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 12.04 (brs, 1H)	447	445
53	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.90 (t, J=6.85 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.35 (t, J=3.63 Hz, 4H), 1.60 (t, J=7.45 Hz, 2H), 1.73 (d, J=8.06 Hz, 3H), 1.93 (tt, J=17.93, 5.31 Hz, 3H), 2.41 (t, J=7.05 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.58 (td, J=6.55, 3.49 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.01 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01 Hz, 1H).	421	419
54	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.63 - 1.68 (m, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.41 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.18 (bs, 1H)	463	461

55	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.63 - 1.68 (m, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.27 - 3.41 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.18 (bs, 1H)	463	461
56	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.20-0.26 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H), 0.38-0.45 (m, 1H), 0.60-0.67 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.39 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.54 (ddd, J=6.85, 6.85, 2.82Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.65 (d, J=1.61Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.43, 2.01Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431
57	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.20-0.26 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H), 0.38-0.45 (m, 1H), 0.60-0.67 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.39 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.54 (ddd, J=6.85, 6.85, 2.82Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.65 (d, J=1.61Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.43, 2.01Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431
58	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.40 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=14.91, 12.89, 8.06Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.77 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.61 Hz, 1H)	447	445

59	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.40 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=14.91, 12.89, 8.06Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.77 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.61 Hz, 1H)	447	445
60	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.46 (d, J=1.61Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.40 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.85Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.76 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.61 Hz, 1H)	407	405
61	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.46 (d, J=1.61Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.40 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.85Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.76 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.61 Hz, 1H)	407	405
62	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.02 (s, 9H), 1.89 - 2.01 (m, 3H), 2.14 - 2.20 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.95 (d, J=4.35Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.69Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.45, 1.93Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.69Hz, 1H), 8.11 (d, J=3.38Hz, 1H)	393	391
63	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.66 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 2.06 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 3H), 12.21 (brs, 1H)	461	459

64	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.66 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 2.06 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 3H), 12.21 (brs, 1H)	461	459
65	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.70 (t, J=7.66 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.25 Hz, 9H), 1.05 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.28 (d, J=15.72 Hz, 2H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.72 (d, J=5.24 Hz, 3H), 1.88-1.98 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.85 Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=14.81, 8.36, 5.94 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.66 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.66 Hz, 2H).	415	413
66	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.24 - 1.25 (m, 1H), 1.38 (dt, J=10.33, 3.41Hz, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 9H), 2.02 - 2.13 (m, 3H), 2.60 - 2.62 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473
67	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.24 - 1.25 (m, 1H), 1.38 (dt, J=10.33, 3.41Hz, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 9H), 2.02 - 2.13 (m, 3H), 2.60 - 2.62 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H)	475	473
68	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.93 (t, J=7.25Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 3.58 (t, J=6.45Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.71 (t, J=1.61Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.66, 2.01Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.61 Hz, 1H)	421	419

69	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.93 (t, J=7.25Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 3.58 (t, J=6.45Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.71 (t, J=1.61Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.66, 2.01Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.61 Hz, 1H)	421	419
70	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.91 (q, J=8.19 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.57 (dt, J=16.12, 7.05 Hz, 2H), 1.72 (d, J=9.67 Hz, 3H), 1.93 (td, J=13.00, 6.45 Hz, 3H), 2.39 (t, J=6.85 Hz, 2H),2.61 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.49-3.60 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.11 (dq, J=24.48, 6.18 Hz, 3H).	391	389
71	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.61 - 0.72 (m, 5H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.04 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 12.09 (brs, 1H)	461	459
72	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.61 - 0.72 (m, 5H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.04 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 12.09 (brs, 1H)	461	459
73	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.75 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.13 - 1.28 (m, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.72 - 1.98 (m, 4H), 2.19 - 2.36 (m, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 2H), 4.56 (brs, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.08 - 7.22 (m, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 1H)	449	447

74	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 6H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H)	477	475
75	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.72 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 6H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H)	477	475
76	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.63 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.05 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 2.06 (brs, 6H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 3H)	459	457
77	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.63 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.05 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 2.06 (brs, 6H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 3H)	459	457
78	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.74 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.65 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)	475	473

79	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.74 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 4H), 1.54 - 1.65 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 3H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.59 - 2.64 (m, 2H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)	475	473
80	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.37 (dt, J=8.71, 3.67Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.88 - 2.01 (m, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 2.62 (dt, J=10.17, 3.67Hz, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 1H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.62 (dd, J=13.64, 7.40Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (bs, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H)	461	459
81	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.29 (t, J=7.25Hz, 1H), 3.45 (t, J=7.66Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.84 (d, J=7.66Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.33 (s, 1H)	526	524
82	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.52 - 0.57 (m, 3H), 0.89 - 0.92 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.31 - 1.42 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 3.05 - 3.18 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 12.91 (brs, 1H)	497	495
83	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.52 - 0.57 (m, 3H), 0.89 - 0.92 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.31 - 1.42 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 3.05 - 3.18 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 3H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 12.91 (brs, 1H)	497	495

84	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.40Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.28 (qt, J=7.40, 7.20Hz, 2H), 1.53 (tt, J=7.63, 7.20Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.70 (tt, J=7.40, 6.80Hz, 2H), 1.94 (sep, J=6.94Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.40Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.63Hz, 2H), 3.31 (dt, J=13.60, 6.80Hz, 1H), 3.43 (dt, J=13.60, 6.80Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.32Hz, 2H), 12.07 (brs, 1H)	373	371
85	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.61 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.25 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.96 (d, J = 6.45 Hz, 3H), 2.42 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 3.58 (d, J = 6.45 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d, J = 6.45 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 13.70, 5.84 Hz, 5H).	479	477
86	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.46 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)	421	419
87	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.46 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)	421	419

88	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.73 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.54 - 1.68 (m, 4H), 1.84 - 2.01 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	451	449
89	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.73 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.54 - 1.68 (m, 4H), 1.84 - 2.01 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	451	449
90	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.80 (d, J=7.25Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.14 (d, J=7.25Hz, 3H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.36 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.61Hz, 1H)	449	447
91	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.93-1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.37 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.08 (dd, J=12.09, 11.69Hz, 1H), 3.29 (dd, J=11.69, 12.49Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.80 (dd, J=11.69, 3.63Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.28, 2.82Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	477	475
92	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.93-1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.51-1.76 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.37 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.08 (dd, J=12.09, 11.69Hz, 1H), 3.29 (dd, J=11.69, 12.49Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.80 (dd, J=11.69, 3.63Hz, 1H), 3.95 (dd, J=11.28, 2.82Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	477	475

93	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.60 - 0.68 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 3.91 - 4.02 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 12.41 - 12.73 (m, 1H)	407	405
94	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.60 - 0.68 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 3.91 - 4.02 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 12.41 - 12.73 (m, 1H)	407	405
95	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (s, 9H), 1.21 - 1.23 (m, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 3H), 2.52 - 2.63 (m, 7H), 2.64 - 2.66 (m, 1H), 4.92 - 4.96 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.20 - 7.22 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.85Hz, 1H)	495	493
96	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (s, 9H), 1.21 - 1.23 (m, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.23 - 2.32 (m, 3H), 2.51 - 2.66 (m, 7H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.21 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.85Hz, 1H)	495	493
97	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.69 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.38 (brs, 1H)	447	445

98	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.69 (m, 3H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.38 (brs, 1H)	447	445
99	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.93-1.05 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.35-1.47 (m, 3H), 1.56-1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.56-2.69 (m, 6H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.10 (t, J=11.69Hz, 1H), 3.30 (t, J=11.28Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.09Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.28Hz, 1H), 4.99-5.08 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (d, J=10.07Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	489	487
100	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.93-1.05 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.35-1.47 (m, 3H), 1.56-1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.56-2.69 (m, 6H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.10 (t, J=11.69Hz, 1H), 3.30 (t, J=11.28Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.09Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.28Hz, 1H), 4.99-5.08 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (d, J=10.07Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	489	487
101	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 2.62 - 2.69 (m, 6H), 3.06 - 3.13 (m, 1H), 4.77 (d, J=2.90Hz, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 5.31 - 5.36 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.85, 1.81Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.73Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.69Hz, 1H)	447	445
102	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 2.62 - 2.68 (m, 6H), 3.05 - 3.12 (m, 1H), 4.77 (d, J=3.14Hz, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 5.39 (d, J=2.41Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.73, 1.93Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.93Hz, 1H)	447	445

103	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 1H), 4.88 - 5.01 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	465	463
104	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.77 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 1H), 4.88 - 5.01 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	465	463
105	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.66 - 1.74 (m, 2H), 1.93 (qq, J=6.45, 6.45Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.45Hz, 2H), 2.71 - 2.83 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.39 - 3.46 (m, 1H), 4.18 (t, J=5.84Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.87Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.87Hz, 2H)	429	427
106	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.63 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.66 - 1.74 (m, 2H), 1.80 (tsep, J=6.45, 7.25Hz, 1H), 1.94 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.66Hz, 2H), 2.42 (d, J=7.25Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.46Hz, 2H), 12.07 (brs, 1H)	373	371
107	(400Mz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=6.76 Hz, 1H), 0.96 (d, J=12.56 Hz, 9H), 1.09 (d, J=6.76 Hz, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 5H), 2.61-2.65 (m, 2H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H).	461	459

108	(400Mz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=6.76 Hz, 1H), 0.96 (d, J=12.56 Hz, 9H), 1.09 (d, J=6.76 Hz, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 5H), 2.61-2.65 (m, 2H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H).	461	459
109	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 - 1.84 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 3H), 2.17 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 2.56 (dd, J=8.79, 6.94Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 12.04 (s, 1H)	433	431
110	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 - 1.84 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 2.17 (t, J=7.51Hz, 2H), 2.20 - 2.26 (m, 1H), 2.56 (dd, J=8.67, 6.82Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 12.06 (s, 1H)	433	431
111	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.78 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 4.78 - 4.95 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 - 7.35 (m, 3H), 12.32 (brs, 1H)	461	459
112	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.78 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 4.78 - 4.95 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 - 7.35 (m, 3H), 12.32 (brs, 1H)	461	459

113	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.89 (sep, J=6.70Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 4H), 3.52 (dt, J=14.00, 6.94Hz, 1H), 3.62 (dt, J=14.00, 6.94Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 12.24 (s, 1H)	371	369
114	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.25Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.96 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.45 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.65 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.25Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.06Hz, 1H)	409	407
115	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.45 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.92 - 1.99 (m, 3H), 2.21 - 2.26 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 5.54 - 5.56 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	445	443
116	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.46 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.92 - 1.99 (m, 3H), 2.22 - 2.26 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 5.54 - 5.56 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.09, 1.81Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	445	443
117	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.29 - 1.37 (m, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 1.55 - 1.60 (m, 7H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 3H), 2.76 - 2.84 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.93Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	447	445

118	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (d, J=5.80Hz, 3H), 1.29 - 1.37 (m, 2H), 1.45 - 1.48 (m, 2H), 1.55 - 1.58 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.09, 1.81Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.93Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	447	445
119	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.07 - 1.19 (m, 2H), 1.42 - 1.60 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.71 - 1.81 (m, 3H), 1.93 (t, J=6.70Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 3.54 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 3.62 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 (dd, J=7.98, 1.73Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.30 (s, 1H)	433	431
120	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.06 - 1.19 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.70 - 1.80 (m, 3H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.44 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.33 (s, 1H)	433	431
121	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.24 (t, J=7.74Hz, 1H), 2.30 - 2.36 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.86Hz, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.92Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)	419	417

122	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.79 (dt, J=12.02, 5.20Hz, 2H), 1.94 (dd, J=12.72, 5.55Hz, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 2H), 2.24 (t, J=7.74Hz, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 2H), 2.56 (dd, J=12.95, 4.86Hz, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.92Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 12.35 (s, 1H)	419	417
123	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.17 - 1.23 (m, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.93 (t, J=7.05Hz, 1H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.74Hz, 2H), 3.52 (dd, J=14.10, 6.94Hz, 1H), 3.60 (dd, J=14.10, 6.94Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.60, 1.40Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.60Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.40 (s, 1H)	435	433
124	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.20 (dd, J=11.10, 5.78Hz, 2H), 1.47 - 1.55 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.92 (dd, J=11.79, 4.86Hz, 1H), 2.43 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.63Hz, 2H), 3.51 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.09, 1.62Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)	435	433
125	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.02 - 1.06 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.75 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 3.70 - 3.84 (m, 2H), 4.04 - 4.11 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.83 - 6.91 (m, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H)	437	435

126	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.69 (s, 3H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H)	423	421
127	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.65 - 0.73 (m, 3H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.83 (m, 2H), 4.13 - 4.20 (m, 2H), 5.32 - 5.52 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H)	411	409
128	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.93 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.22 - 2.35 (m, 2H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.86Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	447	445
129	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.93 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.22 - 2.35 (m, 2H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.86Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.61Hz, 1H)	447	445
130	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.27-1.35 (m, 1H), 1.36-1.41 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.98-2.13 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 6.00 (d, J=5.24Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.22 (dd, J=5.24, 2.42Hz, 1H), 11.96 (br s, 1H)	421	419

131	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.24 - 0.30 (m, 4H), 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.47 - 1.51 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.69 (t, J=6.40Hz, 2H), 2.76 - 2.80 (m, 2H), 3.77 (t, J=6.52Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.00 (brs, 1H), 7.17 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.93Hz, 1H)	419	417
132	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.24 - 0.29 (m, 4H), 0.72 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.05 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.47 - 1.52 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 2.70 (t, J=6.40Hz, 2H), 2.76 - 2.80 (m, 2H), 3.77 (t, J=6.52Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 7.18 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.93Hz, 1H)	419	417
133	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 - 1.65 (m, 5H), 1.67 - 1.73 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.11 - 2.16 (m, 2H), 2.20 - 2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 3H), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 5.62 - 5.65 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.97, 1.93Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	417	415
134	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.61 - 1.65 (m, 5H), 1.67 - 1.73 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.12 - 2.16 (m, 2H), 2.20 - 2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 5.62 - 5.64 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.09, 1.81Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	417	415
135	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.19 - 1.44 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 5H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 3H), 2.85 - 2.91 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.69Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	419	417

136	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.18 - 1.44 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 5H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 2.85 - 2.91 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.31 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.45Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	419	417
137	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.28Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.28Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.42 - 1.52 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.76Hz, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (dd, J=7.97, 1.69Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.69Hz, 1H)	435	433
138	(400MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.86-0.96 (m, 2H), 1.02-1.04 (m, 4H), 1.16-1.21 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).	447	445
139	(400MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.86-0.96 (m, 2H), 1.02-1.04 (m, 4H), 1.16-1.21 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H).	447	445
140	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.92 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.45 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.76 - 2.87 (m, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.63 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.27 (t, J=5.84Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.46, 2.42Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.42Hz, 1H)	449	447

141	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.01Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.38 (dd, J=11.68, 8.67Hz, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.81 (td, J=8.84, 2.77Hz, 2H), 1.92 (dd, J=8.90, 4.51Hz, 1H), 2.16 (t, J=8.09Hz, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.74Hz, 2H), 3.53 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (d, J=1.16Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.25 (s, 1H)	447	445
142	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=5.78Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.38 (dd, J=11.44, 8.90Hz, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.81 (dt, J=13.18, 4.16Hz, 2H), 1.92 (dd, J=9.02, 4.62Hz, 1H), 2.16 (t, J=8.21Hz, 1H), 2.45 (dd, J=9.02, 5.09Hz, 2H), 2.56 (dd, J=10.06, 5.43Hz, 2H), 3.53 (q, J=6.86Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.76, 6.82Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (d, J=1.16Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.25 (s, 1H)	447	445
143	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.93 (dd, J=11.10, 4.39Hz, 1H), 2.45 (dd, J=9.83, 4.28Hz, 2H), 2.85 (dd, J=9.83, 5.90Hz, 2H), 2.96 (dd, J=9.71, 5.55Hz, 2H), 3.53 (t, J=6.82Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.94Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 3H), 7.26 - 7.29 (m, 4H), 7.38 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.30 (s, 1H)	441	439
144	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 2H), 2.84 (dd, J=9.71, 5.55Hz, 2H), 2.94 (dd, J=9.59, 5.43Hz, 2H), 3.53 (t, J=6.82Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.94Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 3H), 7.23 - 7.29 (m, 4H), 7.37 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.50 (s, 1H)	441	439

145	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.85 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.36 (s, 1H)	483	481
146	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.85 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.36 (s, 1H)	483	481
147	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.71 (m, 3H), 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 12.24 (brs, 1H)	423	421
148	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.90 - 1.98 (m, 3H), 2.42 - 2.53 (m, 4H), 2.67 - 2.72 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.62 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.14 - 6.16 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.21, 1.73Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.26 (s, 1H)	403	401
149	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.95 (dt, J=20.88, 6.59Hz, 3H), 2.42 - 2.51 (m, 4H), 2.69 (td, J=7.51, 2.00Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.15 (dd, J=4.16, 2.31Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.21, 1.73Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.62Hz, 1H), 12.31 (s, 1H)	403	401

150	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.63 (dt, J=6.65, 6.70Hz, 2H), 1.81 (tsep, J=6.70, 6.45Hz, 1H), 1.92 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 4.06 (t, J=6.65Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.42Hz, 1H)	423	421
151	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.03 (s, 6H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.46 - 1.49 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.68 - 1.74 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.16 (t, J=5.92Hz, 2H), 2.45 (t, J=6.88Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.97Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.97, 1.45Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.21Hz, 1H), 12.24 (brs, 1H)	445	443
152	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 4H), 2.30 - 2.37 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.74 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.93Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	391	389
153	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 1H), 1.90 - 2.10 (m, 4H), 2.30 - 2.36 (m, 2H), 2.45 (t, J=7.00Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.74 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.32 (dd, J=7.49, 1.69Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.69Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	391	389
154	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.37 (dt, J=8.71, 3.67Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.88 - 2.01 (m, 3H), 2.12 - 2.15 (m, 2H), 2.62 (dt, J=10.17, 3.67Hz, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 1H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.62 (dd, J=13.64, 7.40Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (bs, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H)	461	459

155	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.50 - 1.57 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.61 - 1.70 (m, 2H), 1.72 - 1.81 (m, 2H), 1.90 - 2.02 (m, 3H), 2.44 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.52 (q, J=7.01Hz, 1H), 3.61 (dd, J=13.87, 6.94Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.95Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.27 (s, 1H)	405	403
156	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.62 - 1.70 (m, 2H), 1.73 - 1.79 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 3H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.51 (dd, J=13.87, 7.17Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.87, 7.17Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.94Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.21Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)	405	403
157	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.67 - 0.75 (m, 3H), 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.21 - 1.28 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 3.68 - 3.82 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.40 - 5.66 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H)	409	407
158	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.03 (d, J=2.82 Hz, 9H), 0.70 (d, J=6.85 Hz, 3H), 0.81-0.85 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.67 (dt, J=14.78, 5.44 Hz, 4H), 3.71-3.82 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.06 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.01 Hz, 2H), 7.37 (d, J=2.01 Hz, 1H).	437	435
159	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 - 0.78 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H)	469	467

160	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.79 (s, 3H), 0.90 (m, 9H), 1.04 (d, J=9.02Hz, 3H), 1.11 - 1.39 (m, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 3.38 (mz, 4H), 3.48 - 3.54 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (d, J=1.85Hz, 1H)	479	477
161	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.95 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (dd, J=12.40, 2.50Hz, 2H), 7.25 (dd, J=2.50, 1.41Hz, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.43 - 7.46 (m, 2H)	461	459
162	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.98 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.67 - 3.72 (m, 1H), 3.85 (d, J=17.33Hz, 1H), 4.07 (d, J=17.33Hz, 1H), 5.02 - 5.09 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.01Hz, 1H)	490	488
163	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.98 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.18 - 2.24 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 3.83 (d, J=17.73Hz, 1H), 4.10 (d, J=17.73Hz, 1H), 5.03 - 5.09 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.01Hz, 1H)	490	488

164	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.97 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.43 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21 (dd, J=12.49, 2.42Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.42, 1.21Hz, 1H)	441	439
165	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.67 (t, J=7.45Hz, 2H), 1.97 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.09 (t, J=7.45Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (dd, J=12.29, 2.22Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.22, 1.41Hz, 1H)	455	453
166	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=7.00Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=7.00Hz, 3H), 1.17 - 1.35 (m, 3H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.55 - 1.74 (m, 6H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.76Hz, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 12.25 (brs, 1H)	447	445
167	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.76Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.76Hz, 3H), 1.15 - 1.35 (m, 3H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.54 - 1.74 (m, 6H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.76Hz, 3H), 3.08 - 3.17 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 12.25 (brs, 1H)	447	445

168	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.50 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.76 - 1.96 (m, 3H), 2.03 - 2.18 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.74 - 2.88 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.53 - 3.60 (m, 2H), 3.61 - 3.75 (m, 2H), 5.08 - 5.42 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.12 - 7.24 (m, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 1H)	463	461
169	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.86 - 0.94 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.90 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.70Hz, 2H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.55Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.08Hz, 1H), 12.28 (s, 1H)	433	431
170	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.85 - 0.94 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.94 (t, J=6.94Hz, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 1H), 2.35 - 2.40 (m, 2H), 3.50 (dd, J=13.99, 6.82Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.99, 6.82Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.28Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.35 (s, 1H)	433	431
171	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.30 - 0.40 (m, 2H), 0.51 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.92 - 1.00 (m, 9H), 1.40 - 1.45 (m, 2H), 1.79 (s, 4H), 2.65 (m, 5H), 3.67 - 3.78 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (d, J=2.08Hz, 1H)	433	431
172	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.21 (d, J=4.84Hz, 3H), 1.23 (d, J=4.84Hz, 3H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.01Hz, 1H)	463	461

173	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.77 - 2.04 (m, 7H), 2.12 (t, J=6.82Hz, 2H), 2.38 - 2.47 (m, 4H), 3.46 - 3.56 (m, 2H), 3.62 (dt, J=13.60, 6.80Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 3H), 12.27 (brs, 1H)	431	429
174	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.78 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.95 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.02 (t, J=6.13Hz, 6H), 1.14 - 1.21 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.93 (dd, J=12.37, 6.13Hz, 2H), 2.35 - 2.43 (m, 2H), 3.50 (dd, J=13.76, 6.59Hz, 1H), 3.59 (dd, J=13.76, 7.05Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.32Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.21, 1.97Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.08Hz, 1H), 12.46 (s, 1H)	419	417
175	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.31 - 1.35 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.97 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.43 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.63 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.12 (dd, J=11.08, 1.81Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.81, 1.01Hz, 1H)	439	437
176	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.38 - 1.42 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.94 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=6.85, 6.85Hz, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (dd, J=11.89, 2.01Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 4.03Hz, 1H)	405	403
177	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.84 (t, J=7.51Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.20 - 1.30 (m, 4H), 1.53 - 1.56 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.80Hz, 2H), 2.59 (d, J=7.17Hz, 2H), 3.52 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 2H), 3.62 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.24 (d, J=8.09Hz, 2H), 7.27 (dd, J=8.09, 1.74Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.74Hz, 1H), 12.31 (bs, 1H)	421	419

178	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.63 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.81 (t, J=6.70Hz, 6H), 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.13 - 1.35 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.67 - 1.70 (m, 1H), 1.87 - 1.94 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.80Hz, 2H), 2.59 (d, J=7.17Hz, 2H), 3.53 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 3.62 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.23 (t, J=3.93Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.35 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.29 (bs, 1H)	449	447
179	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.598 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 0.600 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 0.99 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.11 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 1.12 (d, J=7.20Hz, 1.5H), 1.46 (ddd, J=14.05, 3.93, 0.92Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.75 (dd, J=14.05, 8.79Hz, 1H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 2.42 - 2.44 (m, 2H), 2.48 - 2.49 (m, 1H), 3.51 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 3.61 (dt, J=14.00, 6.80Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.98 (s, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.36 - 7.38 (m, 1H)	435	433
180	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (s, 3H), 0.96 - 1.02 (m, 18H), 1.29 - 1.52 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 2.51 - 2.72 (m, 8H), 2.96 - 3.10 (m, 1H), 3.44 - 3.60 (m, 2H), 4.94 - 5.06 (m, 1H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H)	505	503
181	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.82 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.18 - 2.36 (m, 2H), 2.50 - 2.78 (m, 8H), 2.97 - 3.10 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.77 - 4.90 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H)	533	531

182	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.77 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.33 - 1.50 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.07 - 2.50 (m, 6H), 2.57 - 2.71 (m, 2H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 4.78 - 4.89 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H)	505	503
183	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.92 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.03 (tsep, J=6.45, 6.45Hz, 1H), 2.45 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.52 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.62 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.45Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.42Hz, 1H)	409	407
184	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.85 (d, J=15.26Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.10 (s, 6H), 1.24 - 1.77 (m, 8H), 1.90 m, 2H), 2.14 - 2.31 (m, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.63Hz, 1H), 7.21 (t, J=3.93Hz, 1H), 7.25 (t, J=1.50Hz, 1H), 7.35 (s, 1H)	475	473
185	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.70 (m, 3H), 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.60 - 1.67 (m, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.66 - 2.74 (m, 2H), 3.43 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 3H)	475	473
186	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.70 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.85 - 2.00 (m, 7H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 4.00 - 4.15 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 3H)	459	457

187	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 2H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 4.84 (d, J=2.87Hz, 1H), 5.50 - 5.59 (brm, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.05 (dd, J=7.94, 1.76Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.94Hz, 1H)	431	429
188	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.67 - 1.74 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.96 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.45Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.46Hz, 2H)	371	369
189	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 1.98 (qq, J=6.85, 6.85Hz, 1H), 2.44 (dd, J=7.05, 7.05Hz, 2H), 3.51 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.29 (d, J=16.52Hz, 1H), 6.44 (d, J=16.52Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.17 (dd, J=12.29, 1.81Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.81Hz, 1H)	437	435

[0418] [表4]

実施例	^{1}H-NMR	MS	
		M+H または M-Na+H	M-H または M-Na-H
190	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.56 - 2.73 (m, 6H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 3.43 - 3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.48 - 4.53 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H)	519	517
191	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.51 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.56 - 2.73 (m, 6H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 3.43 - 3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.48 - 4.53 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H)	519	517

192	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 - 0.79 (m, 3H), 0.88 - 0.93 (m, 6H), 1.05 - 1.11 (m, 3H), 1.55 - 1.63 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.77 - 1.88 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 4.05 - 4.11 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 4H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 2H)	489	487
193	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 - 0.78 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.06 - 1.10 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 3.73 - 3.75 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 4H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H)	489	487
194	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.45Hz, 6H), 1.03 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 2H), 2.44 (t, J=7.05Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 7.05Hz, 1H), 3.83 (d, J=6.25Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21 (dd, J=12.29, 2.22Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.22, 1.41Hz, 1H)	427	425
195	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.85Hz, 6H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.57 - 1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.85Hz, 2H), 3.50 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 3.64 (dt, J=13.50, 6.85Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.45Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (dd, J=12.29, 2.22Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.22, 1.41Hz, 1H)	441	439
196	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.71 - 0.77 (m, 3H), 1.06 - 1.11 (m, 3H), 1.14 - 1.18 (m, 6H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 12.86 (brs, 1H)	523	521

197	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 1H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.11 - 2.34 (m, 3H), 2.34 - 2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.57 (m, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 4.77 - 4.87 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 1H)	505	503
198	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.81 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.93 - 1.99 (m, 2H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 2.25 - 2.40 (m, 3H), 2.59 - 2.63 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (d, J=6.45Hz, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.01Hz, 1H)	519	517
199	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.77 - 0.91 (m, 2H), 0.96 - 0.99 (m, 9H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.94 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.43 - 2.53 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.78 - 2.92 (m, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 2H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 5.12 (brs, 1H), 5.96 (brs, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.33 - 7.34 (m, 1H)	489	487
200	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.47 (m, 2H), 1.62 - 1.66 (m, 3H), 1.79 - 1.98 (m, 3H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 2.39 - 2.54 (m, 5H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 1H), 3.26 - 3.30 (m, 3H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.84 - 4.90 (m, 1H), 4.92 - 5.02 (m, 1H), 5.98 - 6.00 (m, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H)	489	487
201	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 - 0.85 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.47 - 1.63 (m, 2H), 1.66 - 1.75 (m, 4H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 3.59 - 3.66 (m, 2H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 5.30 (brs, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.56 - 6.62 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H)	455	453

202	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 - 0.85 (m, 6H), 0.91 - 1.01 (m, 6H), 1.45 - 2.09 (m, 9H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 4.00 - 4.07 (m, 2H), 5.19 (brs, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.58 - 6.65 (m, 1H), 7.03 - 7.12 (m, 1H)	455	453
203	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.75 - 0.80 (m, 3H), 1.09 - 1.13 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 5H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 12.88 (brs, 1H)	471	469
204	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.72 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.35 - 1.38 (m, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 3H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 4.48 - 4.57 (m, 1H), 4.70 - 4.79 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.17 - 7.36 (m, 6H), 7.84 - 7.89 (m, 2H), 12.88 (brs, 1H)	483	481
205	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.34 - 1.41 (m, 2H), 1.43 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.54 (m, 3H), 1.57 - 1.67 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 4H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 4.88 - 4.99 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.12 - 7.14 (m, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 12.24 (brs, 1H)	489	487
206	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.94 - 1.01 (m, 9H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.53 - 1.68 (m, 5H), 2.05 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.43 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 5H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 3H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.90 (m, 1H), 5.53 - 5.64 (m, 1H), 5.79 - 5.82 (m, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H)	477	475
207	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.72 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.37 - 1.43 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.61 - 2.69 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H)	487	485

208	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 - 0.79 (m, 3H), 0.98 (brs, 9H), 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.39 - 1.49 (m, 2H), 1.72 - 1.80 (m, 3H), 1.87 - 2.00 (m, 1H), 2.61 - 2.72 (m, 2H), 5.51 - 5.77 (m, 1H), 6.00 - 6.10 (m, 1H), 7.00 - 7.12 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 2H), 7.84 - 7.99 (m, 1H)	487	485
209	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.75 - 0.79 (m, 3H), 0.79 - 0.83 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.34 - 1.44 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H)	541	539
210	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.96 (s, 9H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 12.89 (brs, 1H)	485	483
211	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.40 - 1.48 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 2.59 - 2.70 (m, 4H), 3.14 - 3.27 (m, 5H), 3.67 - 3.88 (m, 2H), 5.53 (brs, 1H), 5.91 - 5.93 (m, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.37 - 7.39 (m, 1H)	437	435
212	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.32 - 1.38 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 4H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 6.87 (dd, J=7.74, 1.73Hz, 1H), 6.89 - 6.92 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.86Hz, 1H), 12.24 (s, 1H)	417	415
213	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.32 - 1.38 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.94 (t, J=6.70Hz, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 4H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.08 (s, 1H), 6.87 (dd, J=7.74, 1.73Hz, 1H), 6.89 - 6.92 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.86Hz, 1H), 12.26 (s, 1H)	417	415

214	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (t, J=5.20Hz, 6H), 1.06 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.88 (tt, J=19.19, 6.40Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.24Hz, 2H), 2.80 (d, J=6.94Hz, 2H), 3.76 (t, J=6.47Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.44, 1.97Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.08Hz, 1H)	425	423
215	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (t, J=6.59Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.20 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.88 (dt, J=19.34, 6.70Hz, 2H), 2.60 (tt, J=17.11, 5.39Hz, 2H), 2.83 (dd, J=12.95, 9.94Hz, 2H), 3.76 (ddd, J=44.74, 20.46, 12.60Hz, 2H), 5.69 (d, J=27.51Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.45 (dd, J=18.84, 1.73Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=20.29, 8.38, 1.79Hz, 1H), 7.86 (dd, J=10.52, 8.21Hz, 1H)	441	439
216	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.71 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 3.24 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.94 Hz, 6H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 13.64, 6.70 Hz, 2H), 2.58 (dt, J = 8.71, 3.29 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.69-3.85 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.32, 1.85 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.32 Hz, 1H).	471	469
217	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.87 (t, J=3.24Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.94Hz, 6H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 1.86 (dd, J=13.64, 6.70Hz, 2H), 2.58 (dt, J=8.71, 3.29Hz, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.32, 1.85Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.85Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.32Hz, 1H)	455	453
218	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.57 (dd, J=15.37, 6.82Hz, 5H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 2.66 (t, J=6.36Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.74Hz, 2H), 3.76 (td, J=6.30, 2.62Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.32, 2.08Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.85Hz, 1H)	439	437

219	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.99 - 1.08 (m, 9H), 1.83 - 1.90 (m, 3H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 2H), 3.28 (d, J=6.47Hz, 2H), 3.67 - 3.86 (m, 2H), 5.92 (d, J=5.32Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.44, 1.73Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.85Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.32Hz, 1H)	457	455
220	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.61 - 0.77 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.10 (m, 3H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.02 - 2.18 (m, 4H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 5.91 - 6.04 (m, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 1H), 7.18 - 7.45 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H)	483	481
221	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.70 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 2.60 - 2.68 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 3H), 13.03 (brs, 1H)	499	497
222	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 - 0.77 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 4.17 - 4.26 (m, 3H), 4.27 - 4.35 (m, 3H), 5.35 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H)	495	493
223	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.66 (dd, J=9.02, 6.94Hz, 3H), 1.05 (dd, J=6.82, 1.50Hz, 3H), 1.31 - 2.07 (m, 20H), 2.61 - 2.67 (m, 2H), 3.42 (t, J=7.86Hz, 1H), 3.70 - 3.84 (m, 2H), 5.53 (d, J=15.95Hz, 1H), 5.90 (d, J=3.24Hz, 1H), 7.44 (dd, J=17.57, 1.85Hz, 1H), 7.54 (tt, J=13.18, 3.74Hz, 1H), 7.78 (dd, J=10.06, 8.21Hz, 1H)	453	451
224	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.54 - 1.89 (m, 0H), 2.10 (t, J=7.86Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.24Hz, 2H), 3.76 (t, J=6.24Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.28 (t, J=2.08Hz, 2H), 7.39 (s, 1H)	437	435

225	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.63 - 2.70 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.54 - 3.63 (m, 3H), 3.82 - 3.95 (m, 1H), 5.43 - 5.55 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.83 - 7.87 (m, 2H)	485	483
226	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.76 - 0.81 (m, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.10 - 1.14 (m, 3H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.93 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.48 (m, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 1H)	499	497
227	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.64 (d, J=7.17Hz, 5H), 1.83 (dt, J=17.42, 7.63Hz, 4H), 2.05 (t, J=11.33Hz, 2H), 2.57 (dd, J=9.13, 6.59Hz, 2H), 3.77 (ddd, J=25.72, 13.24, 6.65Hz, 2H), 4.07 (t, J=7.40Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.62 (d, J=1.85Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.32Hz, 1H)	469	467
228	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.74 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.96 - 1.10 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 1.07 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.46 - 1.42 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.87 - 1.93 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.61Hz, 1H)	447	445
229	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.81 - 1.92 (m, 2H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 2.78 - 2.91 (m, 3H), 2.94 - 3.04 (m, 2H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.34 (s, 1H)	495	493
230	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.14 - 1.19 (m, 6H), 1.40 - 1.48 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.13 - 2.37 (m, 3H), 2.61 - 2.70 (m, 2H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	421	419

231	(400 MHz, MeOH-D_4) 1.01 (s, 9H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.19 - 2.38 (m, 4H), 2.70 - 2.76 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.49 - 8.55 (m, 2H)	456	454
232	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.76 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.03 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.91 - 2.26 (m, 9H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H)	487	475
233	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.75 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.02 - 1.08 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.84 - 2.20 (m, 9H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 4.46 - 4.58 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 2H)	487	485
234	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.75 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.08 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.74 - 1.89 (m, 3H), 1.94 - 2.11 (m, 4H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.80 (td, J=8.46, 8.06Hz, 1H), 4.89 (td, J=7.25, 8.06Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.01Hz, 1H)	461	459
235	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.22 - 1.46 (m, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.57 - 1.67 (m, 3H), 1.69 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 2H), 2.45 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 4.11 - 4.26 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.61Hz, 1H)	475	473
236	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.74 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.14 - 1.20 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 2.52 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.21 (brs, 1H)	435	433

237	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.56 - 1.64 (m, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.24 - 3.43 (m, 4H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 4.85 - 5.03 (m, 1H), 6.18 - 6.30 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.23 - 7.39 (m, 3H), 12.63 (brs, 1H)	562	560
238	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.08 (m, 3H), 1.35 - 1.42 (m, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 3H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.25 - 3.52 (m, 5H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 4.77 - 5.03 (m, 1H), 6.20 - 6.29 (m, 1H), 7.24 - 7.42 (m, 4H), 8.87 - 9.22 (m, 1H)	462	460
239	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.56 - 1.63 (m, 3H), 1.83 - 1.96 (m, 4H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 3.30 - 3.36 (m, 1H), 3.39 - 3.64 (m, 2H), 3.66 - 3.89 (m, 2H), 4.80 - 5.13 (m, 1H), 6.13 - 6.32 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 2H), 12.62 (brs, 1H)	504	502
240	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.72 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 2.00 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.91 - 2.96 (m, 3H), 3.08 - 3.26 (m, 2H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 4.81 - 5.02 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H)	540	538
241	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.30 - 1.40 (m, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 2.02 - 2.09 (m, 2H), 2.35 - 2.43 (m, 3H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 3.22 (d, J=5.64Hz, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.01Hz, 1H)	463	461

242	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.47 - 2.00 (m, 9H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 6.04 - 6.08 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 3H)	461	459
243	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.47 - 2.00 (m, 9H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 6.04 - 6.08 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 3H)	461	459
244	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.85 - 0.89 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.08 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.35 (m, 3H), 1.40 - 1.47 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.59 - 2.69 (m, 2H), 3.28 - 3.66 (m, 5H), 3.77 - 3.92 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 1H), 8.66 (brs, 1H), 11.57 (brs, 1H)	490	488
245	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.78 - 0.82 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.04 - 1.12 (m, 3H), 1.22 - 1.35 (m, 3H), 1.38 - 1.52 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.57 - 2.72 (m, 1H), 3.36 - 3.71 (m, 5H), 3.72 - 3.91 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 4.35 - 4.47 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 8.79 (brs, 1H), 10.94 (brs, 1H)	490	488
246	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.58 - 1.70 (m, 2H), 1.74 - 2.11 (m, 9H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 2.55 (d, J=9.27Hz, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.73 - 2.82 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.21 (dd, J=7.86, 1.81Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.01Hz, 1H)	523	521
247	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.13 - 1.19 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.89 - 2.01 (m, 1H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 2H), 4.54 - 4.69 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 12.16 (brs, 1H)	435	433

248	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.82 - 1.91 (m, 2H), 2.11 (q, J=10.21Hz, 1H), 2.29 - 2.55 (m, 5H), 2.61 - 2.72 (m, 4H), 2.81 - 2.90 (m, 1H), 3.63 (d, J=7.25Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.32 (s, 1H)	509	507
249	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.70 (t, J=10.00Hz, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 2H), 2.43 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.75 (m, 3H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.23 (dd, J=1.61, 8.06Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	476	474
250	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 - 0.85 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.67 (q, J=10.21Hz, 1H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 1.91 (q, J=10.07Hz, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.46 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.72 - 2.78 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.34 - 3.44 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (dd, J=2.01, 8.06Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H)	489	487
251	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.42 - 1.46 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 4H), 2.10 - 2.18 (m, 3H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 2.44 - 2.52 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 4.79 - 4.88 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.61Hz, 1H)	487	485
252	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.98 - 2.24 (m, 2H), 2.32 - 2.57 (m, 2H), 2.61 - 2.74 (m, 3H), 5.45 (brs, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 3H), 8.05 - 8.20 (m, 2H)	517	515

253	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.42 (dt, J=8.55, 4.16Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.42 - 2.54 (m, 4H), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.09Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.09Hz, 2H), 12.26 - 12.29 (m, 1H)	387	385
254	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.54 (m, 4H), 1.55 - 1.66 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.56 - 2.63 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	475	473
255	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 12.19 (brs, 1H)	475	473
256	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.54 (m, 4H), 1.55 - 1.66 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.56 - 2.63 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 12.18 (brs, 1H)	475	473
257	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.54 (m, 2H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 2.02 (m, 3H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 12.19 (brs, 1H)	475	473

258	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.70Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.60 - 1.69 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 2.38 - 2.48 (m, 4H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.52 (ddd, J=6.80, 7.20, 14.00Hz, 1H), 3.62 (ddd, J=6.80, 7.20, 14.00Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 3H), 12.30 (brs, 1H)	433	431
259	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.75 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.42 - 1.47 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 3.11 (d, J=14.51Hz, 1H), 3.19 (d, J=14.91Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.01, 8.06Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	449	447
260	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.49 - 1.54 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.75 - 3.77 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.85Hz, 1H)	437	435
261	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.13 - 1.11 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.39 - 1.66 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.91 - 1.96 (m, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 7.26 (s, 1H)	451	449
262	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.76 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.10 (m, 5H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.46 - 1.62 (m, 7H), 1.63 - 1.81 (m, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.97 (brs, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.33 (m, 1H)	489	487

263	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.17 - 1.26 (m, 2H), 1.50 - 1.56 (m, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.66 (t, J=6.25Hz, 2H), 2.71 (d, J=7.25Hz, 2H), 3.70 - 3.84 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	419	417
264	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.45 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.53 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.55 (t, J=2.01Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.06, 2.42Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.87Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	417	415
265	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.44 - 1.48 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.04Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.87 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	455	453
266	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.76 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.04 - 1.10 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 2.43 - 2.53 (m, 3H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.64 - 7.75 (m, 1H)	483	481
267	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.54 - 1.69 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 2.22 (t, J=5.64Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.64Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.71 - 3.82 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.61Hz, 1H)	431	429
268	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 - 0.98 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.13 - 1.22 (m, 3H), 1.60 - 1.68 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.58 (d, J=6.85Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.45Hz, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431

269	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.68 - 0.74 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.31 - 1.46 (m, 4H), 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.71 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 1H)	487	485
270	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.62 - 0.69 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 2.62 - 2.69 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 12.28 (brs, 1H)	455	453
271	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 3H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.90 - 7.96 (m, 2H), 12.89 (brs, 1H)	503	501
272	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.73 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.62 - 1.84 (m, 8H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 3H)	473	471
273	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.44 - 1.48 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.66 - 2.71 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.57 - 3.61 (m, 3H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.01 (dt, J=8.46, 2.01Hz, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 3H), 7.45 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.74 (t, J=1.61Hz, 1H), 7.90 (dt, J=7.66, 1.41Hz, 1H)	485	483
274	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 6H), 1.85 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 12.30 (brs, 1H)	489	487

275	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.38 - 1.43 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 3H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.34 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.21Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71 (t, J=2.22Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.61Hz, 1H), 8.85 (d, J=1.21Hz, 1H)	486	484
276	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.39 - 1.48 (m, 2H), 1.71 - 1.84 (m, 5H), 2.07 - 2.23 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.83 - 2.96 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.19 - 6.22 (m, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 8.08 - 8.16 (m, 2H)	511	509
277	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 4H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.39 - 2.49 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.52 - 3.64 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.17 - 6.21 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 8.07 - 8.14 (m, 2H)	511	509
278	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.75 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 2H), 1.51 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 2.05 (m, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.69 - 2.80 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 12.17 (brs, 1H)	461	459
279	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.67 - 0.74 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 4H), 1.67 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 2.05 (m, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 3H), 12.20 (brs, 1H)	461	459

280	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 - 0.78 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.03 - 1.10 (m, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.64 - 1.76 (m, 4H), 1.81 - 1.99 (m, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.91 - 3.03 (m, 1H), 4.82 - 4.96 (m, 1H), 5.63 (brs, 1H), 5.86 (brs, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H)	461	459
281	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.76 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.12 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.36 - 1.40 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 2.62 - 2.66 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.87, 0.81Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.87, 2.42Hz, 1H), 8.90 (dd, J=2.42, 0.81Hz, 1H), 13.20 (s, 1H)	470	468
282	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 4H), 2.90 (d, J=7.66Hz, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.01Hz, 1H)	441	439
283	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 - 0.75 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.05 - 1.10 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 2.59 - 2.68 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.46 - 7.72 (m, 4H)	537	535
284	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=12.49Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 - 1.23 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.32 - 1.37 (m, 2H), 1.53 (d, J=12.09Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.85Hz, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.06, 1.61Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.61Hz, 1H)	519	517

285	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.34 (t, J=6.25Hz, 2H), 1.46 (t, J=6.25Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.24 (t, J=6.04Hz, 2H), 2.32 (t, J=6.04Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.45Hz, 2H), 3.68 - 3.82 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.01Hz, 1H)	459	457
286	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 (d, J=6.85Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.08 - 1.23 (m, 4H), 1.33 - 1.36 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.60 - 2.63 (m, 4H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.01Hz, 1H)	461	459
287	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.24Hz, 1H), 1.12, (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.34 - 1.38 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.83 - 1.85 (m, 2H), 1.89 - 2.05 (m, 4H), 2.22 - 2.25 (m, 1H), 2.59 - 2.63 (m, 2H), 2.79 (t, J=8.55Hz, 1H), 3.52 (brs, 1H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14 - 7.16 (m, 1H), 7.25 - 7.26 (m, 2H)	487	485
288	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.25Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.66Hz, 2H), 2.99 (t, J=8.06Hz, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.41 (t, J=2.22Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.40 (d, J=1.21Hz, 1H)	403	401
289	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 2.37 (t, J=5.04Hz, 2H), 2.44 (t, J=5.04Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.44Hz, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.46, 2.42Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.01Hz, 1H)	433	431

290	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.33 - 1.43 (m, 2H), 1.50 - 1.54 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 2.61 - 2.67 (m, 4H), 3.33 (td, J=11.69, 1.61Hz, 2H), 3.76 (dt, J=20.42, 7.25Hz, 2H), 3.94 (dd, J=11.28, 2.82Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.01Hz, 1H)	435	433
291	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.68 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.85Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.71 - 1.77 (m, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 2.60 - 2.68 (m, 3H), 2.80 (d, J=7.66Hz, 2H), 3.70 - 3.83 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.01Hz, 1H)	405	403
292	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 12H), 1.40 - 1.45 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.61 - 2.71 (m, 4H), 3.69 - 3.87 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.86, 1.62Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.62Hz, 1H)	419	417
293	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.71 - 1.76 (m, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 2H), 2.76 - 2.81 (m, 2H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.07, 2.09Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.09Hz, 1H)	423	421
294	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.70 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.84 - 1.93 (m, 3H), 2.66 (t, J=6.28Hz, 2H), 2.79 - 2.84 (m, 2H), 3.71 - 3.84 (m, 2H), 5.40 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.07, 2.09Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.79Hz, 1H)	425	423

295	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 4H), 8.01 (s, 1H)	460	458
296	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.41 - 1.46 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.67 (s, 3H), 2.66 - 2.71 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.56 - 3.65 (m, 3H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.06, 2.01Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.61Hz, 1H)	517	515
297	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.90Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.90Hz, 3H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.61 - 2.66 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.32 (brs, 1H), 7.35 (brs, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H)	473	471
298	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 3H), 2.21 - 2.26 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.24Hz, 2H), 3.66 - 3.83 (m, 3H), 5.20 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.21, 2.08Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.08Hz, 1H)	419	417
299	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.61 - 0.71 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 1.67 (brs, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 2H), 2.72 - 2.85 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 5.76 - 5.85 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H)	435	433
300	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.61 - 0.71 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 1.67 (brs, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 2H), 2.72 - 2.85 (m, 1H), 3.46 - 3.60 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 5.76 - 5.85 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H)	435	433

301	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.71 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.58 - 1.67 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.80 - 1.91 (m, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 4H), 2.68 (t, J=6.24Hz, 2H), 2.86 - 2.90 (m, 2H), 3.72 - 3.83 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.09, 2.08Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.08Hz, 1H)	451	449
302	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.65 - 0.71 (m, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.68 - 1.81 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 2.17 - 2.33 (m, 4H), 3.30 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.61 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 3H)	447	445
303	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.03 (s, 9H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.46 (t, J=7.17Hz, 2H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.93 - 2.98 (m, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H)	485	483
304	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.83 (s, 9H), 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.65 - 1.69 (m, 3H), 1.70 - 1.84 (m, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 2.89 - 3.05 (m, 1H), 3.14 - 3.18 (m, 3H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 3.66 - 3.88 (m, 2H), 5.66 - 5.72 (m, 1H), 5.93 - 5.99 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H)	477	475
305	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 3.08 (t, J=9.02Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.46 - 3.65 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H)	451	449

306	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 2.42 (t, J=7.05Hz, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 3H), 2.85 (t, J=9.36Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.48 - 3.63 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.36 (s, 1H)	451	449
307	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.37 - 1.43 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 2.05 - 2.11 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 3.19 (t, J=8.90Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.33 - 7.46 (m, 4H), 7.83 (d, J=8.32Hz, 2H)	499	497
308	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.36 - 1.41 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.08 - 2.14 (m, 1H), 2.62 - 2.71 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.96 (t, J=9.13Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H)	499	497
309	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.70Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.65 (d, J=32.60Hz, 2H), 1.93 (sep, J=6.82Hz, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.43 - 2.46 (m, 2H), 2.48 - 2.54 (m, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 2H), 3.62 (ddd, J=6.80, 7.20, 14.00Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 3H), 12.32 (brs, 1H)	461	459
310	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.36 - 2.46 (m, 3H), 2.93 - 2.98 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 4.38 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.31 - 7.34 (m, 2H)	437	435
311	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.73 (d, J=6.82Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.82Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 3H), 2.96 (dd, J=13.76, 1.50Hz, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 4.39 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H)	437	435

312	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.39 - 1.47 (m, 2H), 1.52 - 1.68 (m, 5H), 2.07 - 2.26 (m, 2H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 2.56 - 2.68 (m, 6H), 2.98 - 3.08 (m, 1H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.64 - 4.69 (m, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 5.90 - 5.94 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 1H)	503	501
313	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.37 - 1.74 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.65 - 2.73 (m, 2H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 8.07 - 8.13 (m, 2H)	541	539
314	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 - 0.71 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.78 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.87 (m, 4H), 1.91 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 12.27 (brs, 1H)	507	505
315	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.79 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 - 3.44 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.32 - 7.48 (m, 5H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 12.86 (brs, 1H)	511	509
316	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (s, 9H), 1.33 - 1.40 (m, 2H), 1.54 (brs, 3H), 2.15 (brs, 6H), 2.17 - 2.27 (m, 2H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 2.65 - 2.77 (m, 1H), 6.01 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H)	507	505
317	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.66 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 1.89 - 1.95 (m, 1H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.48 - 3.67 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.09, 1.85Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	417	415

318	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.81 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.38 - 1.49 (m, 1H), 1.63 - 1.69 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 3.44 (tt, J=9.66, 7.33Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 3H), 7.46 (dt, J=8.94, 2.20Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (dt, J=8.94, 2.20 Hz, 2H), 12.91 (brs, 1H)	497	495
319	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.89 - 2.16 (m, 3H), 2.26 - 2.45 (m, 2H), 2.56 - 2.70 (m, 4H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 5.89 - 5.93 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.36 (m, 1H)	469	467
320	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.33 - 1.41 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 2.14 - 2.36 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 3.23 - 3.44 (m, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.39 - 7.42 (m, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 2H), 8.19 - 8.25 (m, 2H), 8.87 - 8.92 (m, 1H)	518	516
321	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.23 - 0.32 (m, 2H), 0.32 - 0.40 (m, 1H), 0.54 - 0.62 (m, 1H), 0.87 - 0.94 (m, 1H), 0.97 (s, 6H), 1.41 - 1.47 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.90 - 1.94 (m, 2H), 2.20 - 2.26 (m, 2H), 2.34 - 2.42 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.62 (m, 1H), 5.52 - 5.55 (m, 1H), 5.92 - 5.96 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H)	443	441
322	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.64 - 0.69 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.36 - 1.42 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 12.41 (brs, 1H)	493	491
323	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 9H), 1.38 - 1.46 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.16 - 3.25 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 3H), 7.91 - 7.96 (m, 2H)	519	517

324	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.92 (s, 9H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.74 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.83 (m, 4H), 1.87 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.99 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.08 - 3.21 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H)	523	521
325	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.30 - 1.44 (m, 4H), 1.49 - 1.57 (m, 2H), 1.56 - 1.64 (m, 5H), 1.91 - 2.05 (m, 3H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 12.07 (brs, 1H)	525	523
326	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.69 - 0.76 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.04 - 1.10 (m, 3H), 1.42 - 1.50 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 4.19 - 4.27 (m, 3H), 4.28 - 4.35 (m, 3H), 5.18 (brs, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H)	529	527
327	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.72 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.93 - 1.99 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.82Hz, 2H), 2.66 - 2.75 (m, 2H), 3.48 - 3.66 (m, 2H), 5.54 - 5.58 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.09, 2.08Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.08Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	453	451
328	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.69 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 1.83 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 2.15 (m, 5H), 2.45 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 12.25 (brs, 1H)	455	453
329	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.80 (d, J=6.58Hz, 6H), 1.40 - 1.45 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.62 - 1.67 (m, 2H), 1.85 - 1.90 (m, 1H), 2.22 - 2.28 (m, 3H), 2.41 - 2.45 (m, 3H), 2.55 - 2.60 (m, 4H), 2.69 - 2.75 (m, 1H), 2.88 (t, J=9.87Hz, 1H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 4.91 - 5.01 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 3H), 12.23 (s, 1H)	507	505

330	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.80 (d, J=6.70Hz, 6H), 1.38 - 1.48 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.77 - 1.99 (m, 6H), 1.83 (s, 4H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 2.39 - 2.47 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.13 - 3.19 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 12.30 (brs, 1H)	501	499
331	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.40Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.21 - 2.27 (m, 2H), 2.44 (t, J=6.94Hz, 2H), 3.12 - 3.28 (m, 5H), 3.47 - 3.62 (m, 2H), 5.54 - 5.56 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.98, 1.85Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.85Hz, 1H), 12.24 (brs, 1H)	461	459
332	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.36Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.91 - 1.96 (m, 2H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 5.55 - 5.58 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.91, 1.97Hz, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	509	507
333	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.36Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.92 - 1.95 (m, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 2.13 - 2.28 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.55 - 5.58 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.96 (dd, J=8.32, 1.85Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.62Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.98, 1.97Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.85Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.55Hz, 1H), 12.50 (s, 0H)	539	537
334	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.98 (s, 6H), 1.46 (t, J=6.36Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.91 - 1.95 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 2.19 - 2.27 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.22 - 3.26 (m, 2H), 5.55 - 5.57 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.04, 1.91Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.91Hz, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 2H), 8.14 (dd, J=8.67, 2.03Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.03Hz, 1H)	510	508

335	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.92 - 1.03 (m, 2H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.50 - 1.68 (m, 9H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 2.44 (t, J=6.94Hz, 2H), 2.56 (d, J=6.94Hz, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 4H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.47 - 3.63 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.39Hz, 1H), 12.25 (brs, 1H)	449	447
336	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 - 1.05 (m, 2H), 1.10 - 1.17 (m, 3H), 1.53 - 1.70 (m, 9H), 1.99 - 2.07 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.58 (d, J=6.70Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.13 - 3.28 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 2H), 12.89 (s, 1H)	497	495
337	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.96 - 1.03 (m, 2H), 1.10 - 1.18 (m, 3H), 1.53 - 1.71 (m, 9H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 2.58 (d, J=6.70Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.12 - 3.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.05 - 7.07 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.15Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.15, 2.14Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.14Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H)	527	525
338	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 - 1.04 (m, 2H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.52 - 1.72 (m, 9H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.57 (d, J=6.00Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.21 (d, J=14.57Hz, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 3H), 7.42 (d, J=1.85Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (dd, J=8.79, 0.69Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.79, 2.54Hz, 1H), 8.87 - 8.89 (m, 1H)	498	496
339	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.88 - 1.03 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.52 - 1.69 (m, 6H), 1.77 (s, 3H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.55 (d, J=6.45Hz, 2H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.46, 2.01Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.01Hz, 1H)	447	445

340	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (s, 9H), 1.37 - 1.44 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.64 - 2.72 (m, 2H), 3.05 - 3.14 (m, 4H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 12.49 (brs, 1H)	509	507
341	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.87 - 2.13 (m, 2H), 2.28 - 2.44 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.57 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 2H), 5.18 (brs, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H)	541	539
342	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (s, 9H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.96 - 2.24 (m, 2H), 2.37 - 2.57 (m, 2H), 2.63 - 2.81 (m, 3H), 5.44 (brs, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 2H)	551	549
343	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 - 1.00 (m, 9H), 1.42 - 1.50 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.88 - 2.13 (m, 2H), 2.29 - 2.45 (m, 2H), 2.59 - 2.67 (m, 2H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 2H), 5.81 (brs, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 1H)	503	501
344	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.82 (s, 9H), 1.65 - 1.69 (m, 3H), 1.71 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.18 (m, 6H), 2.24 - 2.37 (m, 2H), 3.14 - 3.26 (m, 5H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 4.88 (brs, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)	515	513
345	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.73 - 0.78 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.09 - 1.14 (m, 3H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.69 - 2.78 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 10.44 - 10.67 (m, 1H)	533	531

346	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (s, 9H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.97 - 2.26 (m, 2H), 2.33 - 2.59 (m, 2H), 2.62 - 2.76 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.98 (brs, 1H), 6.19 - 6.23 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 8.20 - 8.26 (m, 1H), 10.51 (brs, 1H)	547	545
347	(400 MHz, $CDCl_3$) 0.16 - 0.24 (m, 1H), 0.25 - 0.32 (m, 1H), 0.33 - 0.43 (m, 1H), 0.56 - 0.65 (m, 1H), 0.82 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 1.06 (m, 2H), 1.09 - 1.30 (m, 4H), 1.55 - 1.76 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.54 - 2.65 (m, 4H), 3.65 - 3.81 (m, 2H), 5.66 (brs, 1H), 5.70 - 5.72 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H)	431	429
348	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.94 (d, J=6.47Hz, 6H), 1.63 (t, J=6.82Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 2.21 - 2.40 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 3H), 4.09 (t, J=6.59Hz, 2H), 6.49 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.54Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.94 - 7.96 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	519	517
349	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.93 (d, J=6.47Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.75 - 1.86 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.42 - 2.55 (m, 2H), 2.66 - 2.75 (m, 1H), 4.07 (t, J=6.59Hz, 2H), 6.03 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.70Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.70, 2.43Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.43Hz, 1H), 12.46 (brs, 1H)	509	507
350	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.12 - 0.16 (m, 2H), 0.41 - 0.46 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 1H), 1.64 (t, J=6.47Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 2.21 - 2.37 (m, 2H), 2.54 - 2.74 (m, 3H), 4.12 (t, J=6.47Hz, 2H), 6.49 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.70Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.70, 2.50Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.50Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.93 - 7.97 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	517	515

351	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 (d, J=6.94Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.56 - 1.77 (m, 11H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 3.11 (t, J=8.90Hz, 1H), 3.22 (s, 4H), 5.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H)	503	501
352	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.95 (s, 10H), 1.03 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 2H), 1.61 - 1.79 (m, 11H), 2.00 - 2.06 (m, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 3H), 2.86 - 2.91 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.37 (d, J=1.85Hz, 1H)	503	501
353	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.03 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.54 - 2.79 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.49 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.31Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.93 - 7.97 (m, 2H), 12.90 (brs, 1H)	519	517
354	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.16 - 0.12 (m, 2H), 0.45 - 0.41 (m, 2H), 0.81 - 0.88 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 2.19 - 2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.44 - 2.57 (m, 2H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 4.10 (t, J=6.47Hz, 2H), 6.03 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.54Hz, 1H), 12.44 (brs, 1H)	507	505
355	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.02 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.44 - 2.52 (m, 2H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.04 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.55, 2.31Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.44 (brs, 1H)	509	507
356	(400 MHz, DMSO-D_6) 0.70 - 0.76 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.06 - 1.11 (m, 3H), 1.37 - 1.46 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.52 - 2.61 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 2H)	453	451

357	(400 MHz, DMSO-D_6) 1.55 (s, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.76 - 1.87 (m, 4H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.41 - 2.51 (m, 3H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.47Hz, 2H), 6.03 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.31Hz, 1H), 12.45 (brs, 1H)	521	519

[0419] 本発明の製剤例としては、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

製剤例1（カプセルの製造）

1）実施例1の化合物	30 mg
2）微結晶セルロース	10 mg
3）乳糖	19 mg
4）ステアリン酸マグネシウム	1 mg

1)、2)、3)及び4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0420] 製剤例2（錠剤の製造）

1）実施例1の化合物	10 g
2）乳糖	50 g
3）トウモロコシデンプン	15 g
4）カルメロースカルシウム	44 g
5）ステアリン酸マグネシウム	1 g

1)、2)及び3)の全量及び30 gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14 gの4)及び1 gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物10 mgを含有する錠剤1000錠を得る。

[0421] 試験例１

本発明の代表的化合物についてその薬理作用を調べた。

[0422] インビトロにおけるRORγ転写活性阻害測定

被験物質のRORγ転写活性阻害作用は、以下のレポータージーンアッセイを用いて評価した。

ヒトRORγ（ジーンバンク（Genbank）登録番号NM_005060.3）、並びにマウスRORγ（ジーンバンク（Genbank）登録番号NM_011281.2）の配列情報を基に、ヒトおよびマウスRORγのリガンド結合部位（Ligand Binding Domain(LBD)）に当たるcDNAを取得した（LBD配列：ヒトRORγの場合、253番目セリン残基から518番目リジン残基まで；マウスRORγの場合、251番目イソロイシン残基から516番目リジン残基まで）。

ヒトおよびマウスRORγのLBD cDNAをGAL4 DNA結合ドメイン融合タンパク発現ベクターであるpFA-CMVベクター（Strategene社）に挿入した。以後、構築したプラスミドは、それぞれGAL4-hRORγプラスミド、GAL4-mRORγプラスミドと呼ぶ。

GAL4-hRORγプラスミド、或いはGAL4-mRORγプラスミドを、GAL4依存的にホタルルシフェラーゼを発現するレポータープラスミドであるpG5-Luc（Promega社）と共にチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）に一過性に導入した。

GAL4-hRORγプラスミド、又はGAL4-mRORγプラスミドとpG5-LucプラスミドのCHO細胞への導入は、TransIT（登録商標）CHO transfection reagent（Mirus社）を用いた。試験前日に、10%(v/v)ウシ胎児血清を含むHAM F-12 Nutrient培地でCHO細胞を懸濁して6×10^6細胞ずつ、175 cm^2細胞培養用フラスコに播種した。15mLチューブ内で、54μLのTransIT（登録商標）-CHO Reagentを1.16mLのウシ胎児血清を含まないHAM F-12 Nutrient培地に加えた。この溶液をよく混和して、室温にて10分間インキュベーションした。これに、400ngのGAL4-hRORγプラスミド、9000ngのpG5-Lucプラスミド、8600ngのpcDNA3プラスミドを含んだプラスミド溶液36μLを加えて穏やかに混和した。なお、マウスアッセイの場合、250ngのGAL4-mRORγプラスミド、9000ngのpG5-Lucプラスミド、8750ngのpcDNA3プラスミドを含んだプラスミド溶液を代わりに添加した。混合液を室温10分間インキュベーションした。CHO Mojo Reagentを9μLずつ各チューブに添加して、穏やかに混和した。チューブを室温10分間インキュベーションした。作製したトランスフェクション試薬溶液を細胞に添加した。37℃、5%CO_2にて4時間培養後、トリプシン処理によって、プラスミド導入CHO細胞を回収した。10%(v/v)ウシ胎児血清を含むHAM F-12 Nutrient培地に細胞を懸濁して、8,000cells/50μL/wellずつ384穴白色プレートに播種した。プレートは、1時間室温にて静置後、37℃、5%CO_2にてさらに3時間培養した。被験物質は、10mMの濃度でジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、使用直前に培地で希釈して任意の8用量で細胞に添加した。最終のDMSO濃度は

0.2%(v/v)とした。被験物質添加後、細胞は37℃、5%CO_2にて2日間培養した。

細胞生存率は、Resazurin (invitrogen社)による蛍光法を用いて測定した。被験物質添加2日後に、Resazurinを20μMになるように培地で希釈した。希釈したResazurin溶液を10μLずつ384穴プレートに添加した。添加後すぐに、励起波長570nmを用いて615nmの蛍光を測定した（0時間値）。37℃、5%CO_2にて2時間培養後、再度、励起波長570nmを用いて615nmの蛍光を測定した（2時間値）。測定した2時間値から0時間値を差し引いた蛍光カウント（2h-0h）を算出した。なお、被験物質処理後の細胞生存率は、0.2%DMSOのみで処理した細胞の蛍光カウント(2h-0h)を100%とした%-of-controlで表現した。70%以下の細胞生存率を示した場合、被験物質が細胞毒性を有すると判断した。

RORγ転写活性は、SteadyLite HTS Reporter Gene Assay System (Perkin Elmer社)を用いて、細胞中のルシフェラーゼ活性を指標に測定した。StedyLite試薬をExtension試薬 (10mM Tricine、0.2%(w/v)ウシ血清アルブミン、0.02%(v/v) Tween-20) で5倍希釈してルシフェラーゼ基質溶液を作製した。Resazurinによる細胞生存率測定後、プレート内の培地を除去してルシフェラーゼ基質溶液を添加した。室温で10分間インキュベーションした後、マイクロプレートリーダーを用いて、各ウェルの発光を測定した。0.2%DMSOのみで処理した溶媒対照ウェルの発光カウントを100%として、被験物質処理後のルシフェラーゼ活性を%-of-controlとして算出した。被験物質のEC_{50}値は、Graph Pad Prismを用いたカーブフィッティングで算出した。なお、細胞毒性を有する濃度での発光カウントは、データ解析から除外した。

結果を以下の表に示す。

なお、表中の(%)は0.2%DMSOのみで処理した溶媒対照を100%とした時の化合物処理後の活性を% of controlとして算出した値である。

[0423] 下表中、実施例38、87および116の化合物については、クライゼン反応を用いた製造法により合成されたサンプルを用いて測定した。

[表5]

実施例	LUC EC_{50}(μM)	
	hROR γ	mROR γ
1	0.088	0.060
2	>20 (55%)	13.060
3	0.182	0.061
4	1.443	0.675
5	0.034	0.024
6	>8 (76%)	>8 (75%)
7	0.152	0.110
8	0.021	0.022
9	0.055	0.032
10	0.009	0.017
11	>8 (87%)	>8 (79%)
12	0.023	0.017
13	6.572	5.926
14	>8 (69%)	>8 (59%)
15	0.012	0.012
16	0.362	0.137
17	0.206	0.153
18	0.051	0.028
19	2.285	1.209
20	2.935	2.519
21	0.019	0.024
22	0.017	0.029
23	0.042	0.041
24	2.938	2.934
25	<0.032	<0.032
26	0.364	0.217
27	0.025	0.016

28	0.187	0.082
29	0.036	0.049
30	0.060	0.047
31	3.074	>3.2 (52%)
32	0.026	0.046
33	0.435	0.617
34	0.013	0.021
35	>3.2 (51%)	>3.2 (52%)
36	0.021	0.024
37	0.154	0.282
38	0.011	0.015
39	0.020	0.026
40	0.152	0.198
41	>8 (59%)	>8 (61%)
42	0.031	0.028
43	0.564	0.835
44	0.051	0.090
45	7.330	7.508
46	0.017	0.016
47	1.103	0.764
48	0.012	0.016
49	0.983	0.832
50	0.007	0.013
51	1.181	1.083
52	0.010	0.015
53	0.036	0.021
54	>8 (92%)	>8 (81%)
55	0.022	0.026

56	5.163	4.291
57	0.031	0.022
58	1.249	1.654
59	0.012	0.020
60	15.270	12.430
61	0.143	0.046
62	0.665	0.520
63	>8 (51%)	>8 (70%)
64	0.019	0.016
65	0.028	0.021
66	3.609	2.681
67	0.023	0.017
68	1.236	1.756
69	0.020	0.017
70	0.251	0.133
71	0.505	0.758
72	0.013	0.017
73	0.803	0.657
74	0.986	1.103
75	0.296	0.316
76	3.472	6.358
77	0.015	0.024
78	6.490	10.760
79	0.016	0.018
80	0.016	0.017
81	2.579	2.487
82	0.980	0.790
83	0.040	0.043

84	0.746	0.502
85	0.545	0.368
86	6.770	>8 (51%)
87	0.011	0.015
88	0.443	0.422
89	0.016	0.016
90	0.015	0.018
91	0.539	1.152
92	0.013	0.020
93	2.144	2.544
94	0.152	0.142
95	>3.2 (66%)	5.685
96	0.033	0.026
97	1.344	3.097
98	0.013	0.018
99	1.507	2.886
100	0.020	0.035
101	0.032	0.021
102	>8 (76%)	>8 (76%)
103	>3.2 (65%)	>3.2 (50%)
104	0.050	0.031
105	2.792	1.691
106	1.162	0.616
107	3.930	1.976
108	0.016	0.021
109	>8 (60%)	>8 (67%)
110	0.011	0.010

111	0.405	0.481
112	0.021	0.019
113	3.031	1.399
114	14.880	10.960
115	>8 (110%)	>8 (100%)
116	0.015	0.022
117	>3.2 (106%)	>8 (76%)
118	0.019	0.017
119	>8 (74%)	>8 (76%)
120	0.061	0.014
121	>8 (62%)	>8 (85%)
122	0.028	0.015
123	>3.2 (109%)	>3.2 (100%)
124	>0.512 (54%)	0.030
125	<0.032	<0.032
126	0.037	0.027
127	2.940	1.950
128	>20 (66%)	>20 (54%)
129	0.047	<0.032
130	0.010	0.019
131	>8 (77%)	>8 (81%)
132	0.018	0.014
133	>8 (71%)	>8 (88%)
134	0.070	0.027
135	>8 (90%)	>8 (84%)
136	0.094	0.049

137	0.015	0.011
138	>8 (85%)	>8 (96%)
139	>0.512 (110%)	0.027
140	0.209	0.139
141	>8 (57%)	>8 (52%)
142	>0.512 (102%)	0.049
143	>8 (90%)	>8 (100%)
144	>0.512 (60%)	0.037
145	2.038	3.973
146	0.014	0.012
147	0.059	0.030
148	>8 (57%)	>8 (69%)
149	1.014	0.245
150	0.021	0.012
151	0.018	0.023
152	>20 (56%)	>20 (57%)
153	0.327	0.116
154	0.010	0.014
155	>8 (83%)	>8 (81%)
156	0.520	0.166
157	0.497	0.255
158	0.030	0.023
159	0.021	0.023
160	0.015	0.040
161	0.154	0.047
162	0.172	0.275

163	0.143	0.267
164	0.018	0.011
165	0.027	0.017
166	0.014	0.029
167	0.065	0.049
168	0.012	0.018
169	0.008	0.015
170	0.058	0.040
171	0.012	0.014
172	0.013	0.018
173	0.022	0.011
174	0.014	0.011
175	0.009	0.012
176	0.022	0.013
177	0.017	0.017
178	0.019	0.021
179	0.064	0.027
180	0.032	0.050
181	0.018	0.032
182	0.027	0.076
183	0.118	0.078
184	0.011	0.022
185	0.009	0.014
186	0.091	0.116
187	0.172	0.063
188	2.606	1.129
189	0.030	0.022

[0424]

[表6]

実施例	LUC EC_{50}(μM)	
	hROR γ	mROR γ
190	>8 (74%)	>8 (66%)
191	0.045	0.071
192	0.017	0.011
193	0.018	0.019
194	0.058	0.028
195	0.018	0.012
196	0.009	0.017
197	0.013	0.023
198	0.012	0.026
199	0.070	0.136
200	0.014	0.023
201	0.060	0.051
202	0.087	0.052
203	0.030	0.021
204	0.014	0.017
205	0.281	0.427
206	0.081	0.117
207	0.009	0.018
208	0.021	0.040
209	0.051	0.074
210	0.006	0.007
211	0.011	0.008
212	>8 (68%)	>8 (81%)
213	0.131	0.056
214	0.169	0.100
215	>20 (77%)	>20 (70%)
216	>20 (86%)	>20 (76%)
217	>20 (90%)	>20 (77%)

218	0.376	0.122
219	>20 (88%)	>20 (86%)
220	0.022	0.029
221	0.025	0.024
222	0.020	0.040
223	>20 (78%)	>20 (70%)
224	0.343	0.123
225	0.101	0.072
226	0.017	0.020
227	>20 (89%)	>20 (87%)
228	0.032	0.032
229	0.009	0.018
230	0.225	0.076
231	0.692	0.458
232	0.015	0.019
233	0.069	0.072
234	0.964	0.534
235	>3.2 (70%)	1.610
236	0.020	0.015
237	0.719	0.673
238	0.715	0.666
239	4.562	3.065
240	0.108	0.147
241	0.112	0.247
242	0.078	0.058
243	1.219	0.543
244	0.176	0.269

245	0.261	0.301
246	0.01	0.022
247	0.018	0.016
248	0.01	0.021
249	0.412	0.779
250	0.042	0.114
251	0.013	0.028
252	0.02	0.028
253	0.075	0.034
254	0.028	0.028
255	0.273	0.296
256	0.022	0.026
257	0.165	0.115
258	0.022	0.016
259	0.057	0.043
260	0.439	0.492
261	>20 (90%)	>20 (100%)
262	0.022	0.022
263	0.026	0.018
264	0.045	0.033
265	0.037	0.071
266	0.012	0.017
267	0.03	0.033
268	0.015	0.014
269	0.019	0.023
270	0.052	0.026
271	0.043	0.047
272	0.017	0.036
273	0.025	0.075

274	0.008	0.008
275	0.542	1.215
276	0.028	0.047
277	0.023	0.038
278	0.013	0.013
279	0.016	0.022
280	0.026	0.042
281	0.014	0.021
282	0.378	0.187
283	0.018	0.028
284	2.785	1.503
285	1.353	0.030
286	0.270	0.038
287	0.036	0.034
288	1.491	0.917
289	1.117	0.773
290	0.463	0.259
291	1.085	0.138
292	0.089	0.073
293	1.095	1.019
294	0.068	0.034
295	0.134	0.366
296	3.721	4.533
297	0.044	0.061
298	0.022	0.018
299	0.011	0.016
300	0.010	0.014
301	0.027	0.010
302	0.028	0.030

303	1.399	1.308
304	0.021	0.019
305	0.003	0.006
306	0.063	0.027
307	0.005	0.013
308	0.032	0.025
309	>3.2 (63%)	0.071
310	0.476	0.277
311	0.086	0.094
312	0.248	0.538
313	0.260	0.366
314	0.038	0.032
315	0.013	0.019
316	0.018	0.019
317	0.040	0.024
318	0.017	0.014
319	0.013	0.014
320	0.023	0.027
321	0.060	0.048
322	0.021	0.019
323	0.051	0.023
324	0.047	0.036
325	0.174	0.060
326	0.032	0.036
327	0.058	0.040
328	0.035	0.019
329	0.074	0.050
330	0.019	0.014
331	0.014	0.008

332	0.012	0.013
333	0.023	0.013
334	0.022	0.014
335	0.026	0.011
336	0.010	0.007
337	0.022	0.014
338	0.013	0.012
339	0.017	0.015
340	0.123	0.043
341	0.067	0.032
342	0.043	0.028
343	0.038	0.019
344	0.013	0.012
345	0.042	0.023
346	0.026	0.018
347	0.109	0.035
348	0.046	0.039
349	0.063	0.045
350	0.109	0.052
351	0.004	0.011
352	0.063	0.051
353	0.059	0.045
354	0.239	0.144
355	0.113	0.052
356	0.021	0.015
357	0.034	0.029

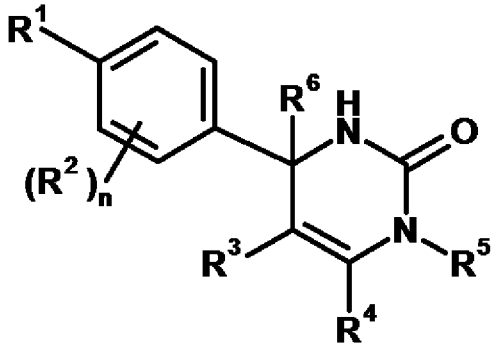
産業上の利用可能性

[0425] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩は、自己免疫疾患（関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病等）、アレルギー性疾患（喘息等）、ドライアイ、線維症（肺線維症および原発性胆汁性肝硬変等）および代謝性疾患（糖尿病等）の治療または予防に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式[I]の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化1]



[I]

[式中、

R^1は、

(1)C_{4-8}アルキル、

(2)1個のヒドロキシで置換されたC_{3-8}アルキル、

(3)1個のハロゲンで置換されたC_{4-8}アルキル、

(4)C_{4-8}アルケニル、

(5)C_{4-8}アルキニル、

(6)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{3-7}アルキル、

(7)グループX^{a1}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-5}アルキル、

(8)C_{3-6}アルコキシ、

(9)1個のトリフルオロメチルで置換されたC_{2-7}アルコキシ、

(10)グループX^{a2}より選択される1個の置換基で置換されたC_{1-3}アルコキシ、

(11)C_{4-6}シクロアルキル、

(12)同一または異なった1個から2個のC_{1-5}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(13)同一または異なった1個から2個のC_{1-4}アルキルで置換されてもよ

いC5-6シクロアルケニル、

(14)スピロC6-11シクロアルキル、

(15)C1-3アルコキシカルボニル、

(16)C3-6アルキルスルファニル、

(17)C3-6アルキルスルフィニル、

(18)C3-6アルキルスルホニル、

(19)C3-6シクロアルキルスルファニル、

(20)C3-6シクロアルキルスルフィニル、

(21)C3-6シクロアルキルスルホニル、

(22)シクロブチリデンメチル、

(23)シクロペンチリデンメチル、

(24)同一または異なった1個から2個のC1-3アルキルで置換されてもよいシクロヘキシリデンメチル、

(25)テトラヒドロピラン-4-イリデンメチル、

(26)同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC3-6シクロアルキル、または

(27)同一の1個から2個のハロゲンで置換されたC5-6シクロアルケニルであり

；

グループXa1は、

(a)同一または異なった1個から3個のC1-5アルキルで置換されてもよいC3-6シクロアルキル、

(b)同一または異なった1個から2個のハロゲンで置換されたC3-6シクロアルキル、

(c)フェニル、

(d)C2-4アルコキシ、

(e)トリメチルシリル、

(f)カルボキシ、および

(g)テトラヒドロピラン-4-イルであり；

グループX^{a2}は、

(a)C_{3-6}シクロアルキル、

(b)フェニル、および

(c)C_{1-4}アルコキシであり；

R^2は、

(1)ハロゲン、

(2)C_{1-6}アルキル、

(3)フェニルで置換されてもよいC_{1-3}アルコキシ、または

(4)トリフルオロメチルであり；

nは、0、1または2の整数であり、nが2である場合、R^2は互いに異なってもよく；あるいは、

R^1とR^2は、それらが結合しているベンゼン環と一緒になって、インダニルを形成してもよく、該インダニルは、同一または異なった1個から2個のC_{1-6}アルキルで置換されてもよく；

R^3は、

(1)$-Y^b-COO-R^{30}$、

(2)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

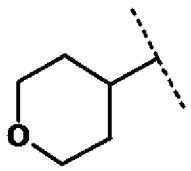
(3)1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、

(4)1個のC_{1-4}アルキルスルホニルで置換されたC_{1-6}アルキル、

(5)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

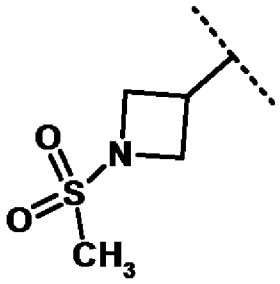
(6)

[化2]



(7)

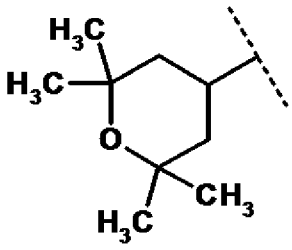
[化3]



(8)フェニル、

(9)

[化4]



、または

(10)C_{2-3}アルケニルであり；

Y^bは、

(a)C_{1-6}アルキレン、

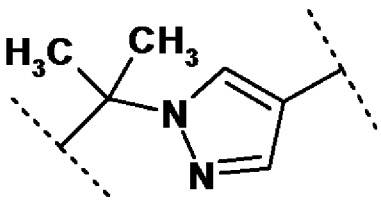
(b)C_{3-6}シクロアルキレン、

(c)フェニレン、

(d)ピリジンジイル、または

(e)

[化5]



であり；

R^{30}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

グループX^bは、

(a)ハロゲン、

(b)C_{1-6}アルキル、

(c)1個のヒドロキシで置換されたC_{1-3}アルキル、

(d)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{1-3}アルキル、および

(e)C_{1-3}アルコキシであり；

R^4は、

(1)水素、または(2)メチルであり；

R^5は、

(1)$-Y^c-COO-R^{50}$、

(2)水素、

(3)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、

(4)1個のアミドで置換されたC_{1-4}アルキル、

(5)同一または異なった2個のハロゲンで置換された1個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたC_{1-3}アルキル、

(6)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(7)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(8)1個のC_{1-3}アルコキシC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(9)同一または異なった1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(10)同一または異なった1個から2個のC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(11)テトラヒドロピラン-4-イル、または

(12)ピリジン-4-イルであり；

Y^cは、

(a)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキレン、

(b)CH_2-CH_2-O-CH_2、または

(c)$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mは、0、1または2の整数であり；

wは、0、1または2の整数であり；

Y^{c1}は、

(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、

(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、

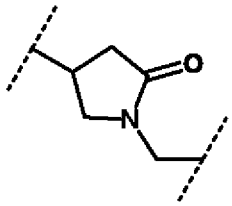
(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、

(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレン、

(g)架橋C_{5-8}シクロアルキレン、

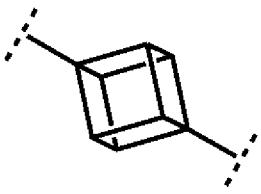
(h)

[化6]



(i)

[化7]



(j)スピロ[3.3]ヘプタンジイル、

(k)ピロリジンジイル、

(l)1個のカルボキシで置換されたピロリジンジイル、

(m)1個のC_{1-3}アルキルカルボニルで置換されたピロリジンジイル、

(n)1個のC_{1-3}アルキルスルホニルで置換されたピロリジンジイル、

(o)ピリジンジイル、

(p)イソオキサゾールジイル、または

(q)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイルであり；

R^{50}は、

(a)水素、または(b)C_{1-4}アルキルであり；

R^6は、

(1)水素、または(2)メチルである。

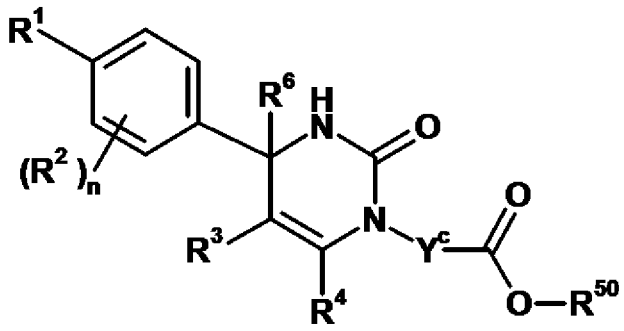
ただし、

R^5が$-Y^c-COO-R^{50}$であり、Y^cが$(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$であり、mおよびwが0であり、かつ、Y^{c1}が(b)フェニレン、(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、または(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレンである場合、R^6はメチルであり；

R^3またはR^5のいずれか一方またはこれらの両方は、「-COO-」を有する。]

[請求項2] 式[I]の化合物が式[II]で表される、請求項１記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化8]



[II]

[式中、

R^3は、

(1)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

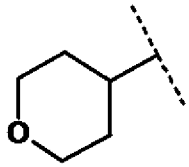
(2)1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、

(3)1個のC_{1-4}アルキルスルホニルで置換されたC_{1-6}アルキル、

(4)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

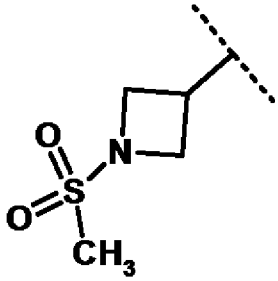
(5)

[化9]



(6)

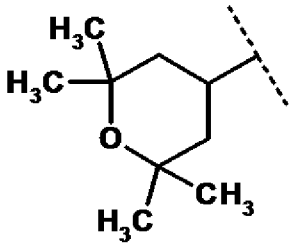
[化10]



(7)フェニル、

(8)

[化11]

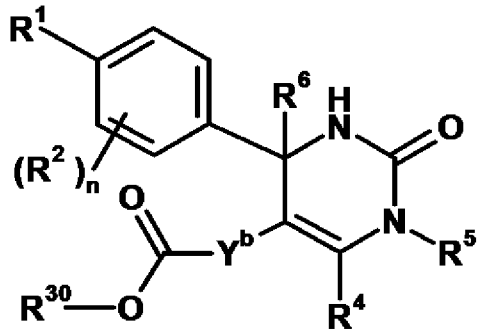


、または

(9)C_{2-3}アルケニルであり；その他の記号の定義は請求項１と同義である]

[請求項3] 式[I]の化合物が式[III]で表される、請求項１記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化12]



[III]

[式中、

R^5は、

(1)水素、

(2)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されてもよいC_{1-4}アルキル、

(3)1個のアミドで置換されたC_{1-4}アルキル、

(4)同一または異なった2個のハロゲンで置換された1個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたC_{1-3}アルキル、

(5)1個のヒドロキシC_{1-4}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル、

(6)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(7)1個のC_{1-3}アルコキシC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(8)同一または異なった1個から2個のハロゲンで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

(9)同一または異なった1個から2個のC_{1-3}アルキルで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、

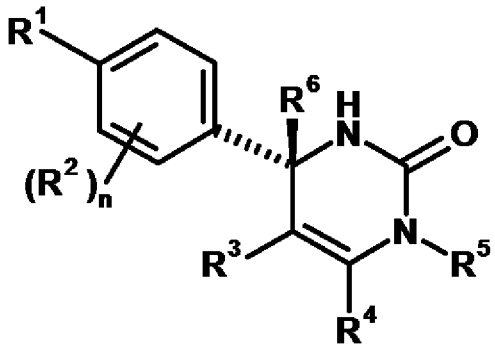
(10)テトラヒドロピラン-4-イル、または

(11)ピリジン-4-イルであり；その他の記号の定義は請求項１と同義である]

[請求項4] 式[I]の化合物が式[IV]で表される、請求項１記載の化合物または

その製薬上許容される塩。

[化13]



[IV]

[式中、各記号の定義は請求項１と同義である]

[請求項5] R^6がメチルである、請求項１から４のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項6] R^4が水素である、請求項１から５のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項7] nが1または2の整数である、請求項１から６のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項8] R^2がハロゲンまたはトリフルオロメチルである、請求項１から７のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9] Y^cが、

(a)C_{1-6}アルキレン、または

(b)$(CH_2)_m$-Y^{c1}-$(CH_2)_w$であり；

mは、0または1の整数であり；

wは、0または1の整数であり；

Y^{c1}は、

(a)1個のC_{1-3}アルキルで置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキレン、

(b)フェニレン、

(c)1個のハロゲンで置換されたフェニレン、

(d)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたフェニレン、

(e)1個のC_{1-3}アルコキシで置換されたフェニレン、

(f)1個のトリフルオロメチルで置換されたフェニレン、

(g)架橋C_{5-8}シクロアルキレン、

(h)ピリジンジイル、または

(i)1個のC_{1-3}アルキルで置換されたピラゾールジイルであり；かつ、

R^3は、

(1)1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

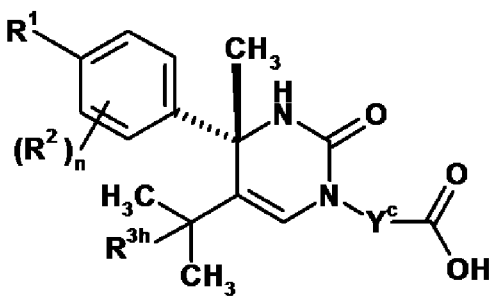
(2)1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、または

(3)グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルである、請求項１、２、４から７または８のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

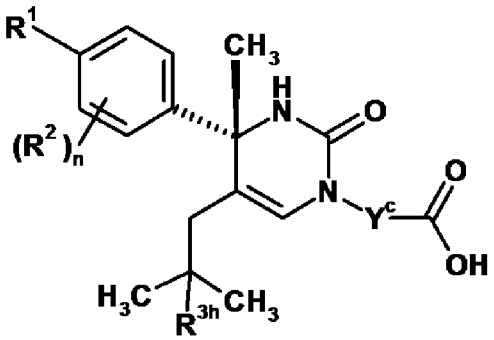
[請求項10] R^{50}が水素である、請求項２記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項11] 式[I]の化合物が式[IV-B-A]から[IV-B-N]で表されるいずれかの化合物である、請求項１記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

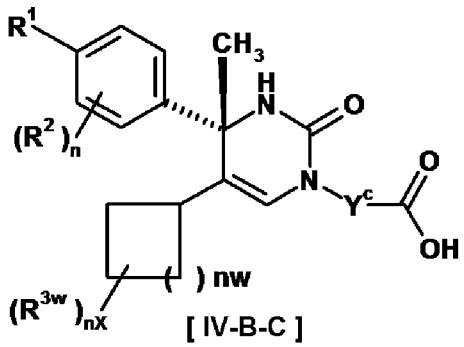
[化14]



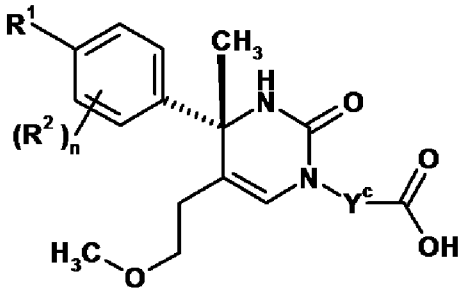
[IV-B-A]



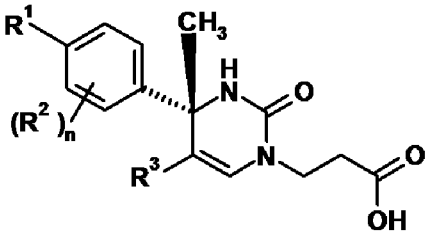
[IV-B-B]



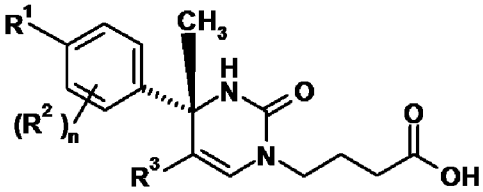
[IV-B-C]



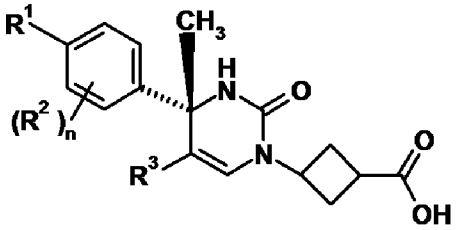
[IV-B-D]



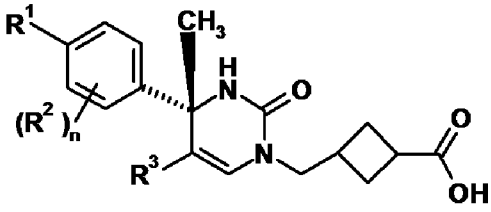
[IV-B-E]



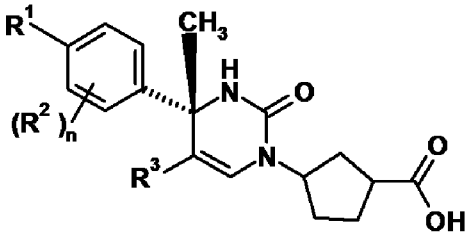
[IV-B-F]



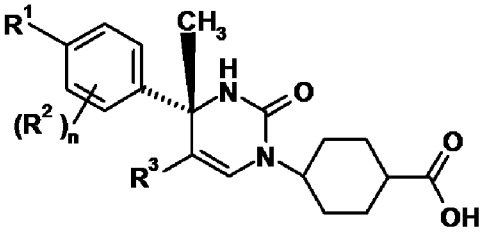
[IV-B-G]



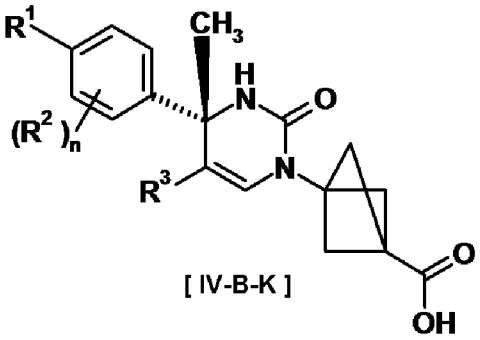
[IV-B-H]



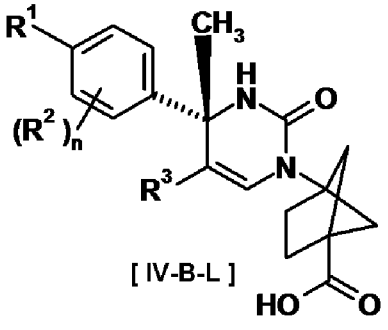
[IV-B-I]



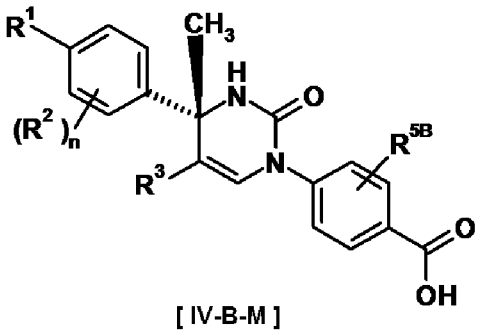
[IV-B-J]



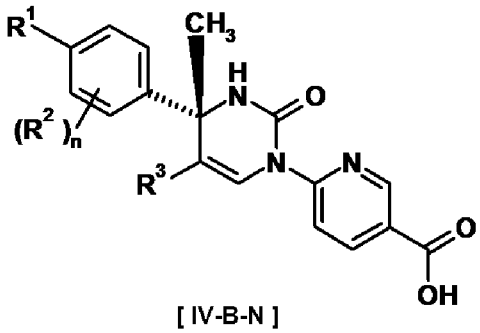
[IV-B-K]



[IV-B-L]



[IV-B-M]



[IV-B-N]

[式中、

R^{3h}は水素またはメチルであり；

R^{3w}はメチルまたはフルオロであり；

n^xは0または2の整数であり；

n^wは0、1、2または3の整数であり；

R^3は

1個のヒドロキシで置換されてもよいC_{1-6}アルキル、

1個のC_{1-4}アルコキシで置換されたC_{1-6}アルキル、または

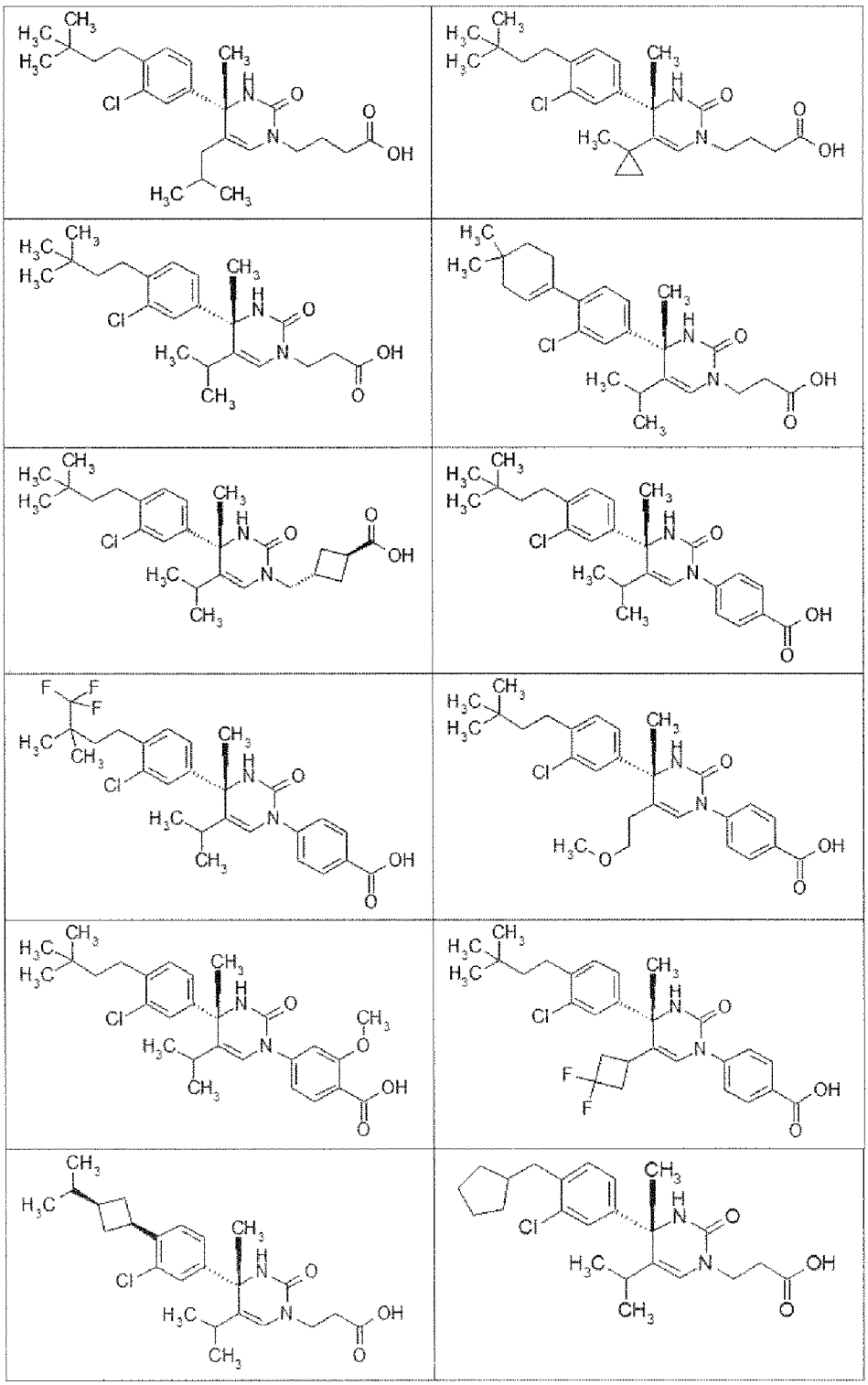
グループX^bより選択される同一または異なった1個から3個の置換基で置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキルであり；

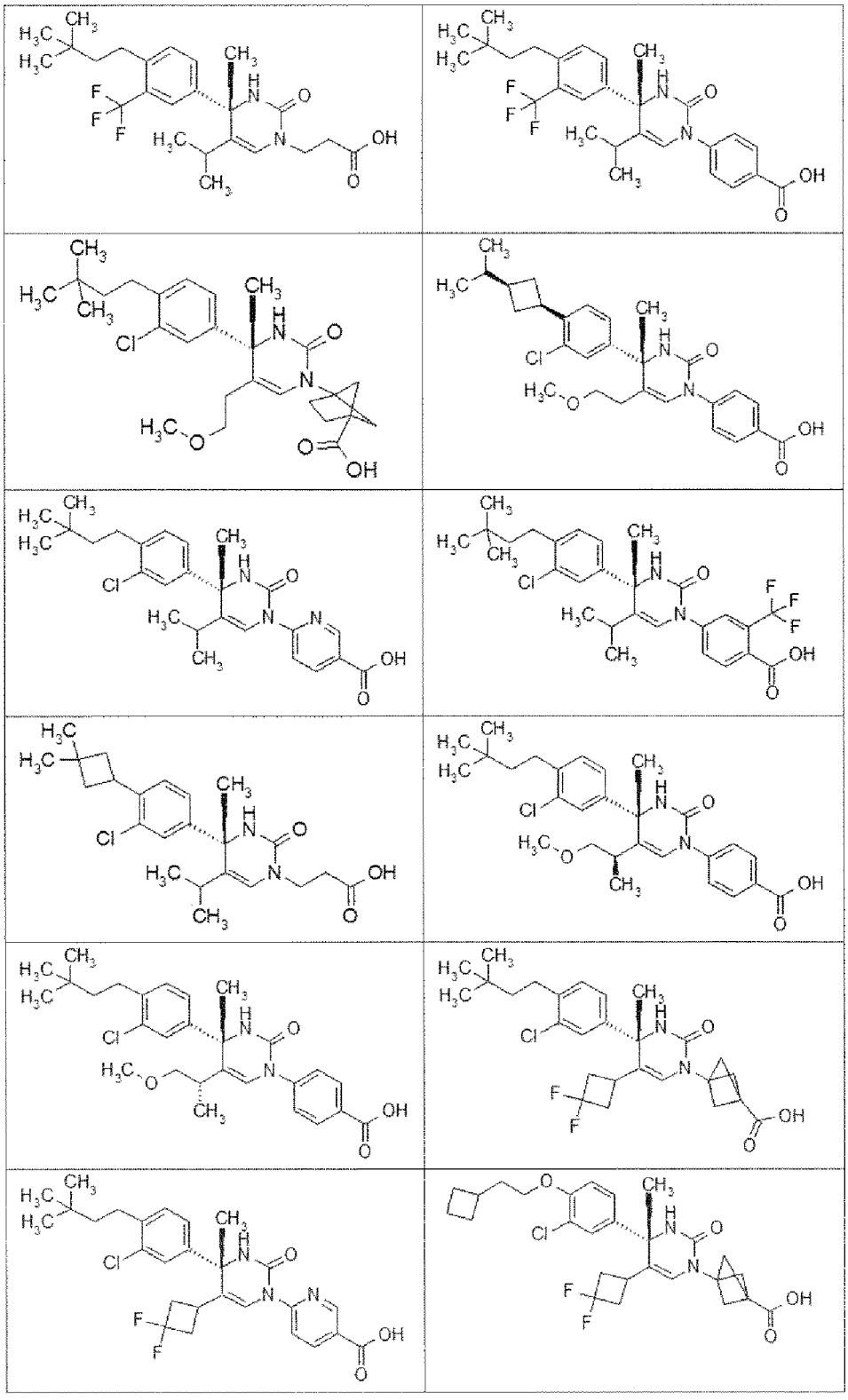
R^{5B}は水素、ハロゲン、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、またはトリフルオロメチルであり；

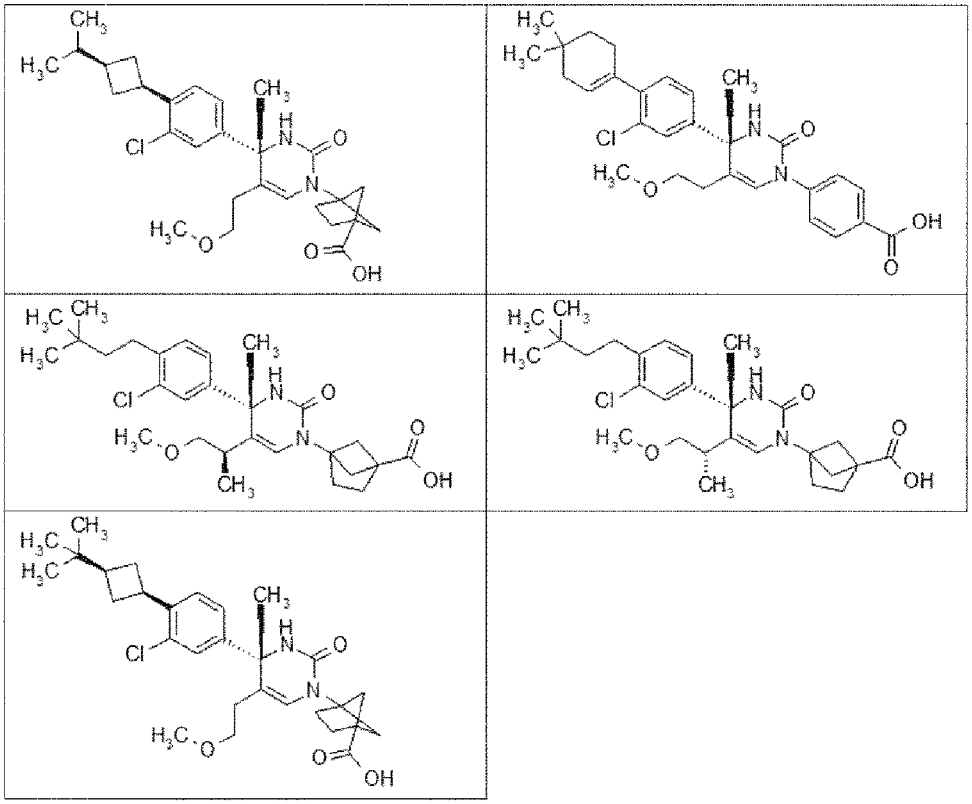
その他の記号の定義は請求項１と同義である。]

[請求項12] 下記式からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化15]







[請求項13] 請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項14] 請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、RORγアンタゴニスト。

[請求項15] 請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤。

[請求項16] 疾患が自己免疫疾患である、請求項１５記載の治療剤または予防剤。

[請求項17] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、請求項１６記載の治療剤または予防剤。

[請求項18] 疾患が代謝性疾患である、請求項１５記載の治療剤または予防剤。

[請求項19] 代謝性疾患が糖尿病である、請求項１８記載の治療剤または予防剤。

[請求項20] 治療上有効量の請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、RORγを阻害する方法。

[請求項21] 有効量の請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法。

[請求項22] 疾患が自己免疫疾患である、請求項２１記載の方法。

[請求項23] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、請求項２２記載の方法。

[請求項24] 疾患が代謝性疾患である、請求項２１記載の方法。

[請求項25] 代謝性疾患が糖尿病である、請求項２４記載の方法。

[請求項26] RORγアンタゴニストを製造するための請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[請求項27] 自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤を製造するための請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[請求項28] 疾患が自己免疫疾患である、請求項２７記載の使用。

[請求項29] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病およ

び移植片対宿主病からなる群から選択される、請求項２８記載の使用。

[請求項30] 疾患が代謝性疾患である、請求項２７記載の使用。

[請求項31] 代謝性疾患が糖尿病である、請求項３０記載の使用。

[請求項32] RORγアンタゴニストとして使用するための請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項33] 自己免疫疾患、アレルギー性疾患、ドライアイ、線維症および代謝性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤または予防剤として使用するための請求項１から１２のいずれか記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項34] 疾患が自己免疫疾患である、請求項３３記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項35] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎等）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、リウマチ性多発性筋痛症、I型糖尿病および移植片対宿主病からなる群から選択される、請求項３４記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項36] 疾患が代謝性疾患である、請求項３３記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項37] 代謝性疾患が糖尿病である、請求項３６記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/084791

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)
C07D239/22, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/695, A61P1/04, A61P3/00, A61P3/10, A61P17/00, A61P17/06, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D403/04, C07D405/04, C07F7/12

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 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/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	DUBERNET,M. et al, Identification of New Nonsteroidal RORα Ligands; Related Structure-Activity Relationships and Docking Studies, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.4, No.6, p.504-508, ISSN:1948-5875, entire text	1-37
A	WO 2012/147916 A1 (Japan Tobacco Inc.), 01 November 2012 (01.11.2012), entire text & JP 2012-236822 A & US 2012/0322837 A1 & US 2014/0296306 A1 & EP 2719690 A1 & EP 2927217 A1 & CN 103619824 A & KR 10-2014-0021614 A	1-37

☒ 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	Date of mailing of the international search report
01 March 2016 (01.03.16)	15 March 2016 (15.03.16)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/084791

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/065413 A1 (Japan Tobacco Inc.), 01 May 2014 (01.05.2014), entire text (Family: none)	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/084791

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/22(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/695*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P3/00*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D403/04*(2006.01)i, *C07D405/04*(2006.01)i, *C07F7/12*(2006.01)i

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

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０８４７９１

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.　C07D239/22, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/695, A61P1/04, A61P3/00, A61P3/10, A61P17/00, A61P17/06, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D403/04, C07D405/04, C07F7/12

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	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６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/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	DUBERNET,M. et al, Identification of New Nonsteroidal RORα Ligands; Related Structure-Activity Relationships and Docking Studies, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.4, No.6, p.504-508, ISSN:1948-5875, 全文	1-37
A	WO 2012/147916 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2012.11.1, 全文 & JP 2012-236822 A & US 2012/0322837 A1 & US 2014/0296306 A1 & EP 2719690 A1 & EP 2927217 A1 & CN 103619824 A & KR 10-2014-0021614 A	1-37

☑　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	国際調査報告の発送日
０１．０３．２０１６	１５．０３．２０１６

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）　４Ｐ　４５００
早川　裕之
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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	WO 2014/065413 A1（日本たばこ産業株式会社）2014.5.1，全文 （ファミリーなし）	1-37

発明の属する分野の分類
C07D239/22(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/695(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07F7/12(2006.01)i

摘要

式[I]的化合物或其製藥上可允許的鹽，(式中，各標記如說明書中所記載)。