(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507472
(P2025-507472A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 213/40 (2006.01)	C07D	213/40	CSP　4C086
A61P 31/14 (2006.01)	A61P	31/14	
A61K 31/4402(2006.01)	A61K	31/4402	
A61K 31/4545(2006.01)	A61K	31/4545	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	

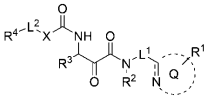
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全295頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-580943(P2023-580943)
(86)(22)出願日　令和5年2月15日(2023.2.15)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月29日(2023.12.29)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/076078
(87)国際公開番号　WO2023/165334
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　202210199543.5
(32)優先日　令和4年3月1日(2022.3.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　522043943
ウエストバック バイオファーマ カンパニー リミテッド
WestVac Biopharma Co., Ltd
中華人民共和国 シーチュアン チェンドゥ チェンドゥ ティアンフ インターナショナル バイオータウン ファンホアンロード ナンバー ５５２
No. 552 Fenghuang Road, Chengdu Tianfu International Bio-Town, Chengdu, Sichuan, P. R. China
(74)代理人　110001427
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ケトアミド系誘導体及びその製薬における使用

(57)【要約】
本発明は、ケトアミド誘導体及びその製薬における使用を提供し、有機合成薬物の技術分野に属する。具体的には、式Ｉに示す化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物を提供する。該化合物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のMᵖʳᵒ活性を有効に阻害することができ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Mᵖʳᵒ阻害剤の製造とに用いることができ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスの患者体内での複製と転写を遮断する。本発明の化合物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Mᵖʳᵒ阻害剤、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の薬物、及び新型コロナウイルス肺炎を予防及び／又は治療するための薬物の製造に用いることができ、その将来性は非常に明るいものである。


式Ｉ

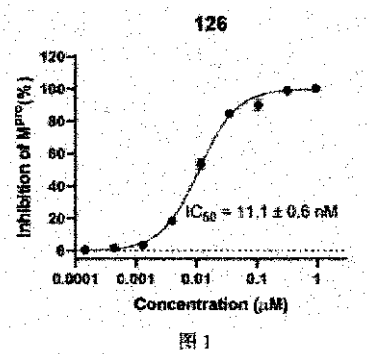
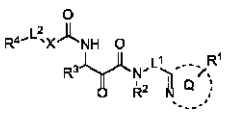
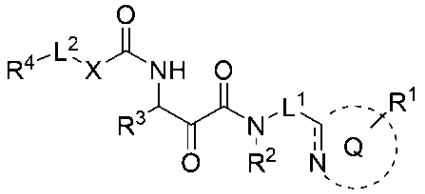


図１


Ｉ

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉに示す化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物



式Ｉ

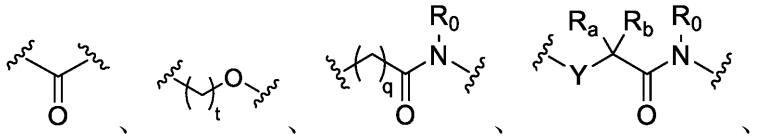
（ここで、Ｑは含窒素ヘテロアリール環又は含窒素縮合ヘテロアリール環であり、
R^1は、水素、未置換又はハロゲン化された$C_{1\sim8}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された$C_{1\sim8}$アルコキシ基、ハロゲン、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、飽和３～８員シクロアルキル基、$NHCOR^{1a}$から選択され、R^{1a}は、$C_{1\sim8}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員ヘテロシクリル基、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基から選択され、
R^2は、水素、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{1\sim8}$アルコキシ基、ハロゲン、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、飽和３～８員シクロアルキル基から選択され、
R^3は、水素、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{1\sim8}$アルコキシ基、ハロゲン、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、飽和３～８員シクロアルキル基、CH_2R^{3a}から選択され、R^{3a}は、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員ヘテロシクリル基、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基、未置換又はハロゲン化された縮合環アリール基から選択され、
R^4は水素、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{1\sim8}$アルコキシ基、飽和３～８員シクロアルキル基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、架橋環基、縮合環アリール基、縮合ヘテロアリール基、又は飽和５～６員ヘテロシクリル基５～６員アリール基、から選択され、
前記置換された基の置換基はR^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}であり、且つそれぞれ独立して
水素、ハロゲン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、エステル基、トリメチルシリル基、$-(CH_2)_m-SO_2R''$、$-COOR''$、又は
ハロゲン、シアノ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基のうちの任意の１種若しくは複数種で置換された又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{1\sim8}$アルコキシ基、ベンジル基、ピリジル基若しくは飽和３～６員シクロアルキル基
から選択され、前記Ｒ’、Ｒ’’はそれぞれ独立して$C_{1\sim8}$アルキル基から選択され、ｍは０～３の整数であり、
又は、前記R^{4a}、R^{4b}が結合して、ハロゲン化された若しくは未置換の飽和３～６員炭素環又はハロゲン化された若しくは未置換の炭素複素環を形成し、
L^1は、無し、置換若しくは未置換の$-(CH_2)_n-$又は置換若しくは未置換の$-O-(CH_2)_n-$、$-O-$、$-NHCO-$、$-NHSO_2-$、$-CONH-$、$-NHCOO-$、$-NHCONH-$、$-NH-$から選択され、ｎは１～３の任意の整数であり、前記L^1の置換基は$C_{1\sim3}$アルキル基、$C_{1\sim3}$アルコキシ基又はフェニル基であり、
Ｘは、無し、CR^5R^6、NR^5R^6、Ｏ又はSO_2から選択され、R^5、R^6は、それぞれ独立して

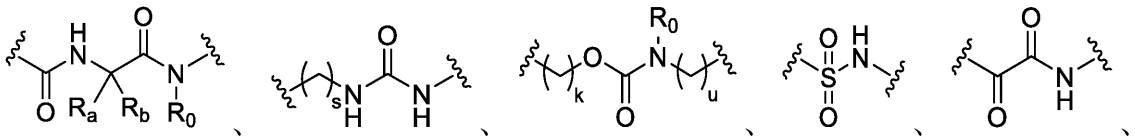
水素、ハロゲン、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}が置換又は未置換の$C_{1\sim8}$アルキル基から選択されるか、又はR^5、R^6が結合して、R^{6a}、R^{6b}が置換若しくは未置換の飽和３～８員シクロアルキル基又は置換若しくは未置換の飽和３～８員ヘテロシクリル基を形成し、

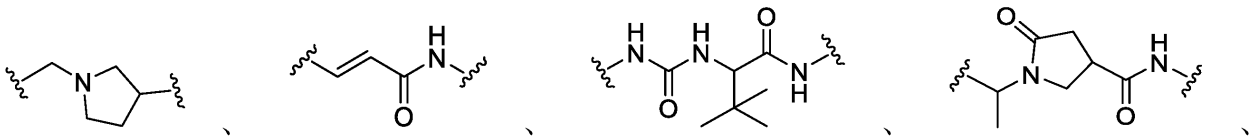
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}は、それぞれ独立して水素、アルキニル基、ヒドロキシ基、－$CONH_2$、－$N(CH_3)_2$、ハロゲン、$C_{1\sim8}$アルコキシ基、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基から選択されるか、又はR^{5a}、R^{5b}、R^{5c}のうちの任意の２つが結合して飽和３～８員シクロアルキル基又は飽和３～８員ヘテロシクリル基を形成し、

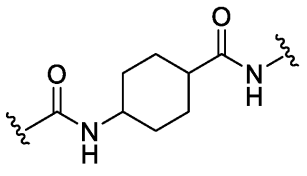
R^{6a}、R^{6b}は、それぞれ独立して水素、アルケニル基、ハロゲン、ハロゲン置換又は未置換の$C_{1\sim8}$アルキル基から選択されるか、又はR^{6a}、R^{6b}が結合して５～６員アリール基を形成し、

L^2は、無し、

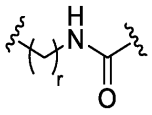

、


、


、


、

又はR_a、R_bが置換又は未置換の



から選択され、

ここで、R_0は、水素、$C_{1\sim3}$アルキル基であるか、又はR_5に結合して、置換又は未置換の架橋環、置換又は未置換の飽和３～６員環又は置換又は未置換の飽和３～６員環ベンゼン環の構造を形成し、前記置換の構造の置換基が$C_{1\sim3}$アルキル基又はハロゲンであり、

R_a、R_bは、それぞれ独立して水素、シアノ基、$C_{1\sim5}$アルキル基、３～６員シクロアルキル基から選択されるか、又はR_a、R_bが結合して飽和３～６員炭素環を形成し、

ＹはＯ又はＳであり、

ｔは０～３の任意の整数であり、ｑは０～４の任意の整数であり、ｒは０～３の任意の整数であり、ｓは０～３の任意の整数であり、ｋは０～３の任意の整数であり、ｕは０～

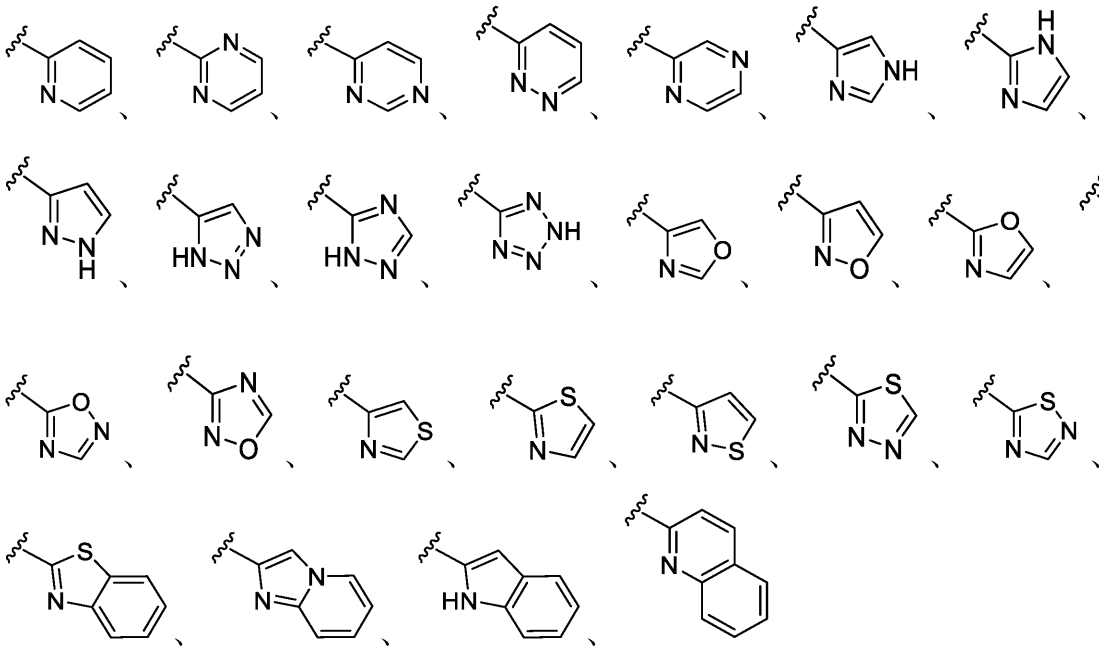
３の任意の整数である。）。

【請求項２】

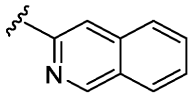
Ｑが５～６員含窒素ヘテロアリール環、５員６員含窒素ヘテロアリール環、又は６員６員含窒素縮合ヘテロアリール環であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項３】

Ｑが



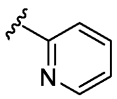
又は



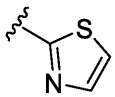
であることを特徴とする、請求項２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項４】

Ｑが



又は



であることを特徴とする、請求項３に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項５】

R^1が水素、ハロゲン、ハロゲン化された又は未置換の$C_{1～8}$アルキル基又は未置換の$C_{1～8}$アルコキシ基であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合

物。
【請求項６】
R^1が水素、ハロゲン、ハロゲン化された又は未置換の$C_{1～3}$アルキル基又は未置換の$C_{1～3}$アルコキシ基であることを特徴とする、請求項５に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項７】
R^1が水素、フッ素、塩素、メチル基、メトキシ基又は$-CF_3$であることを特徴とする、請求項６に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項８】
R^2が水素又は$C_{1～8}$アルキル基であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項９】
R^2が水素又はメチル基であることを特徴とする、請求項８に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項１０】
R^3が水素又はCH_2R^{3a}であり、R^{3a}が未置換又はハロゲン化された$C_{1～4}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基又は未置換又はハロゲン化された縮合環アリール基から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項１１】
R^3が水素又はCH_2R^{3a}であり、R^{3a}が未置換又はハロゲン化された$C_{1～2}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基又は未置換又はハロゲン化されたナフチル基から選択されることを特徴とする、請求項１０に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項１２】
R^3が水素又はCH_2R^{3a}であり、R^{3a}がフェニル基、エチル基、シクロヘキシル基、フリル基、ナフチル基又はＦ置換のフェニル基から選択されることを特徴とする、請求項１１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項１３】
R^4が、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～4}$アルキル基、$C_{1～4}$アルコキシ基、飽和３～７員シクロアルキル基、飽和４～６員ヘテロシクリル基、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、架橋環基、ナフチル基、５～６員芳香族ヘテロシクリル基フェニル基又は飽和５～６員ヘテロシクリル基フェニル基から選択され、
前記置換された基の置換基がR^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}であり、且つそれぞれ独立して
水素、ハロゲン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、エステル基、トリメチルシリル基、$-(CH_2)_m-SO_2R'$、$-COOR''$、
ハロゲン置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～3}$アルキル基、$C_{1～3}$アルコキシ基又は飽和３～４員シクロアルキル基
から選択され、前記Ｒ’、Ｒ’’がそれぞれ独立してC_4アルキル基から選択され、ｍが０～２の整数であり、

又は、前記R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}のうちの任意の２つが結合して、ハロゲン化された又は未置換の飽和３～６員炭素環又は複素環を形成することを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項１４】

R^4が、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～4}$アルキル基、$C_{1～4}$アルコキシ基、飽和３～７員シクロアルキル基、飽和４～６員ヘテロシクリル基、５～６員アリール基、５～６員アザアリール基、架橋環基、ナフチル基、ベンゾフリル基、ベンゾピリジル基、又は飽和５～６員酸素複素環基フェニル基から選択され、

前記置換された基の置換基がR^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}であり、且つそれぞれ独立して

水素、ハロゲン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、エステル基、トリメチルシリル基、－（CH_2）$_m$－SO_2R'、－$COOR''$、

ハロゲン置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～3}$アルキル基、$C_{1～3}$アルコキシ基又は飽和３員シクロアルキル基

から選択され、前記R'、R''がそれぞれ独立してC_4アルキル基から選択され、ｍが０又は１であり、

又は、前記R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}のうちの任意の２つが結合して、ハロゲン化された又は未置換の飽和３～６員炭素環又は酸素複素環を形成することを特徴とする、請求項１３に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項１５】

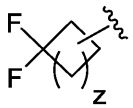
R^4がフッ素置換の飽和４～６員シクロアルキル基であることを特徴とする、請求項１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項１６】

R^4が２つのフッ素置換の飽和４～６員シクロアルキル基であることを特徴とする、請求項１５に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項１７】

R^4が

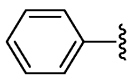


であり、ｚが１～３の整数であることを特徴とする、請求項１６に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

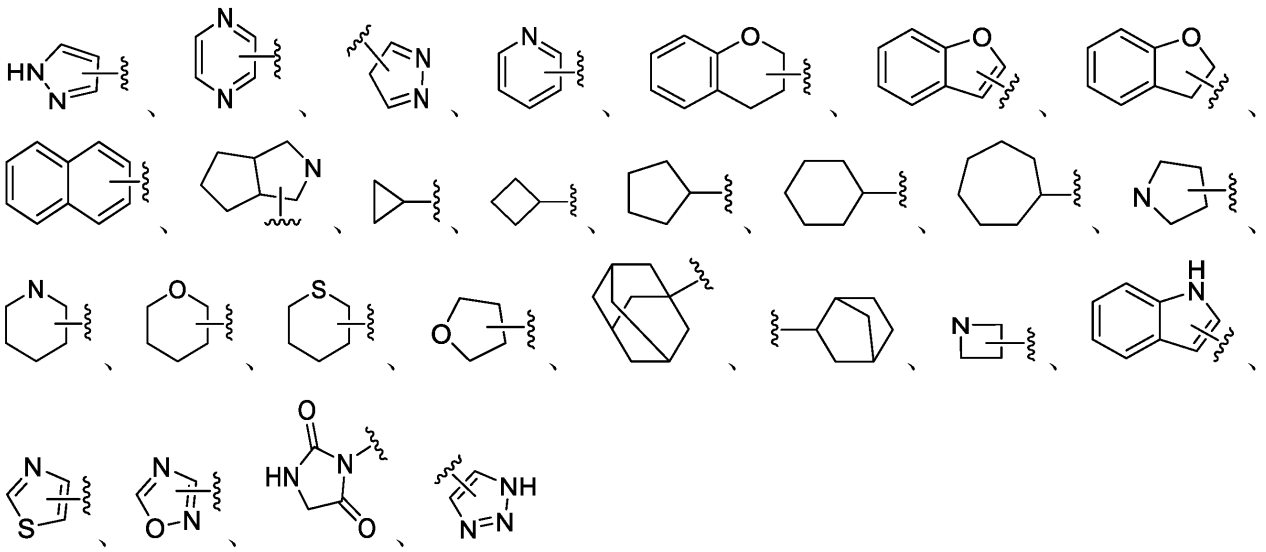
【請求項１８】

R^4が、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基から選択されることを特徴とする、請求項１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

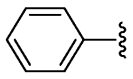
－CH_3、－OCH_3、



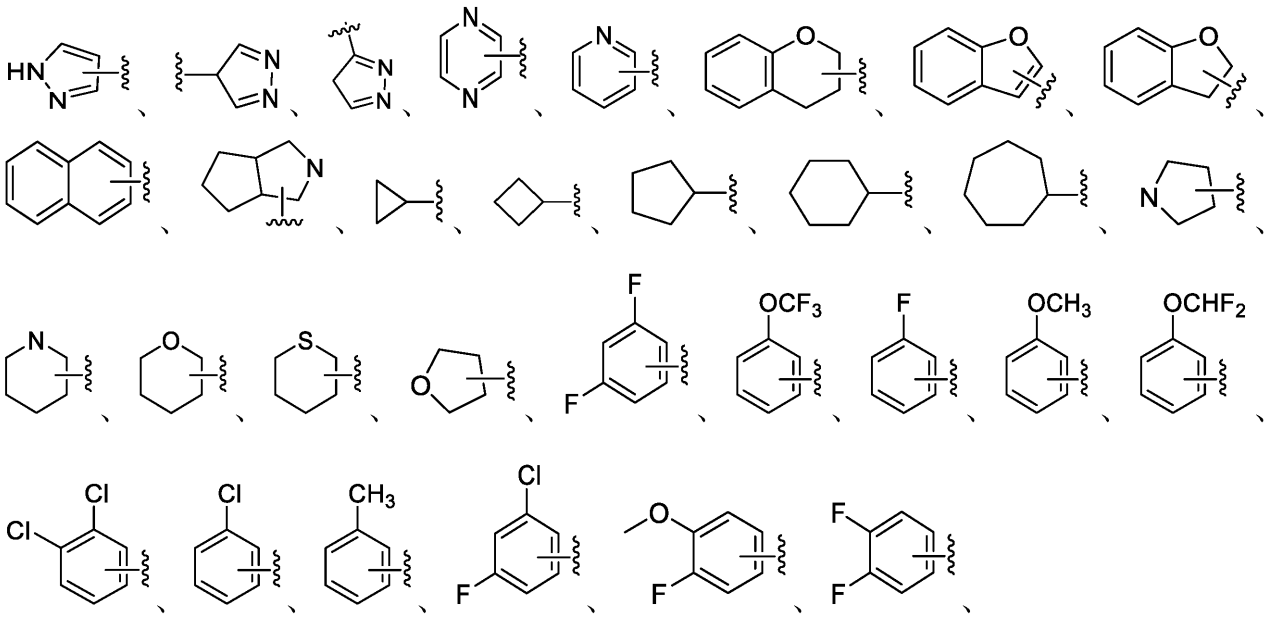
、

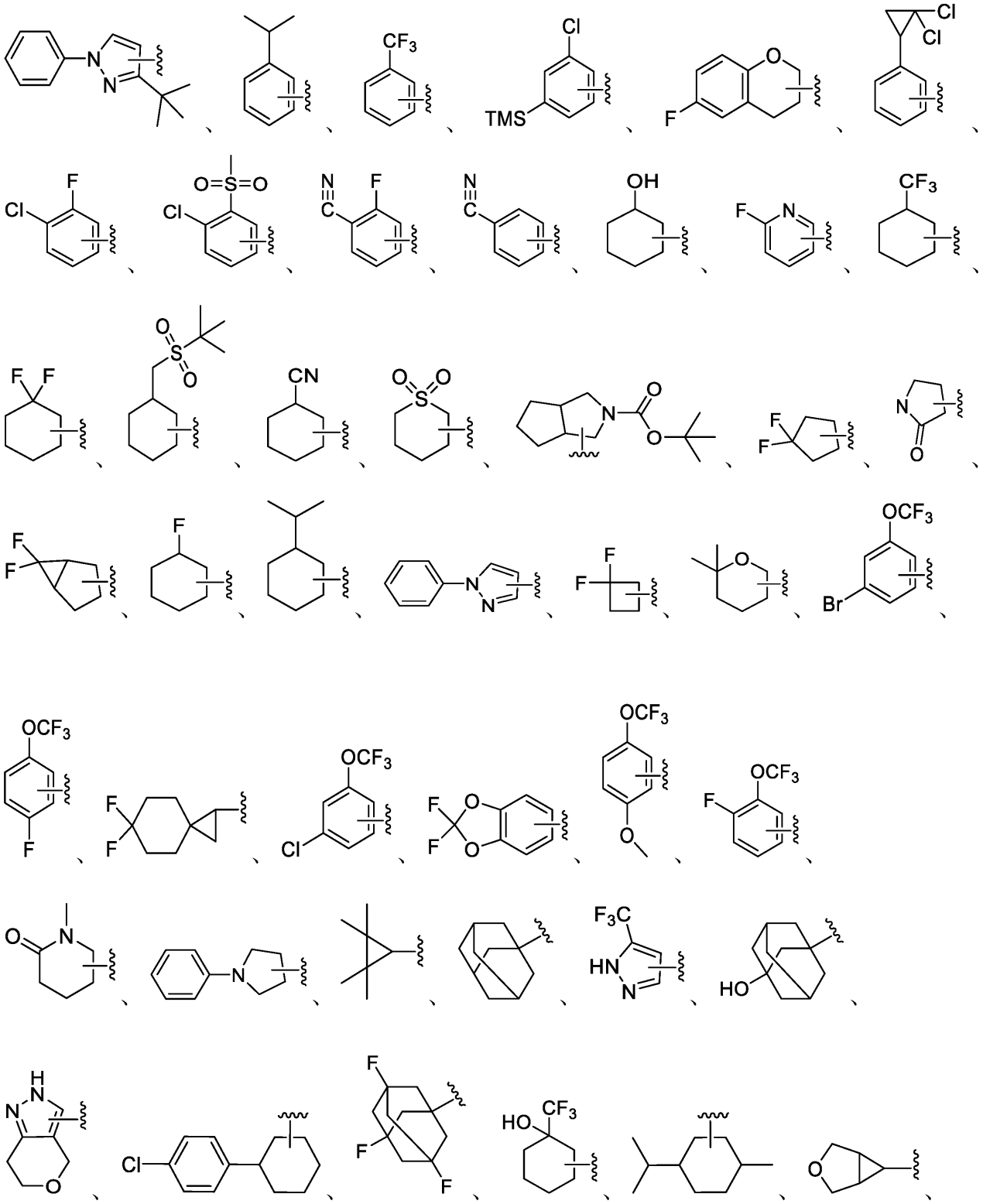


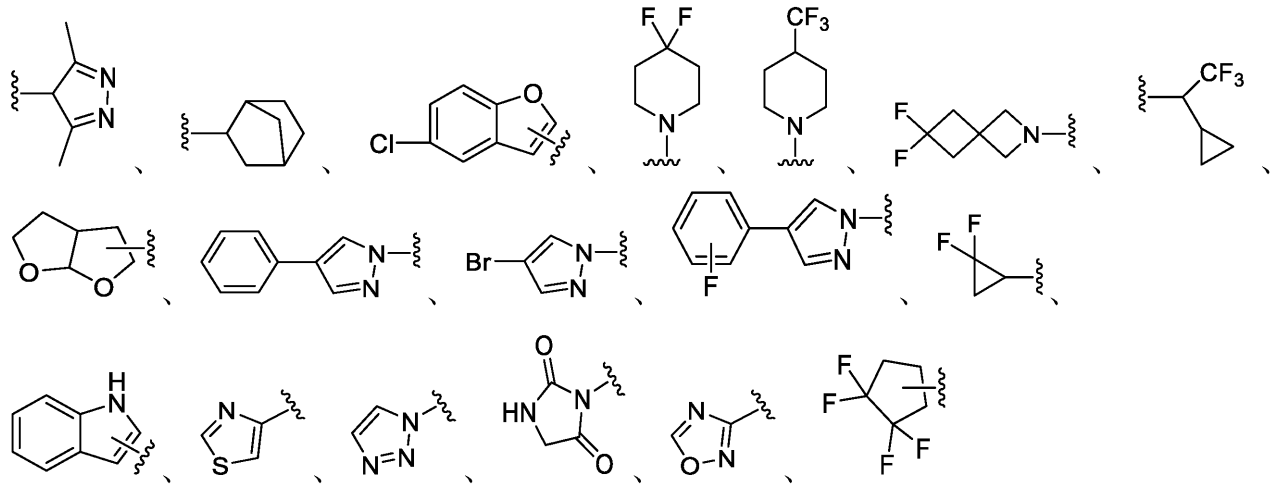
【請求項１９】
Ｒ^{4}が、以下のいずれか１つの基から選択されることを特徴とする、請求項１８に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
－ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、



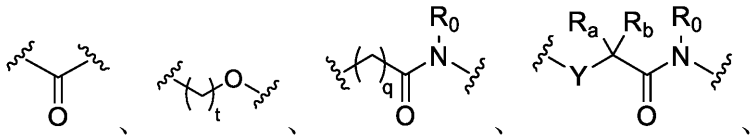
、





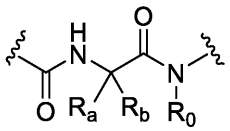
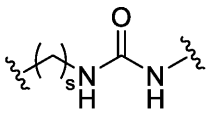
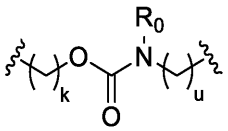
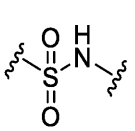
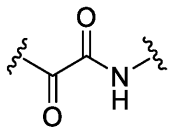
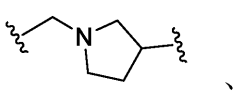
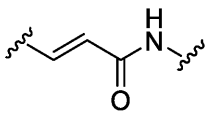
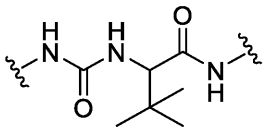
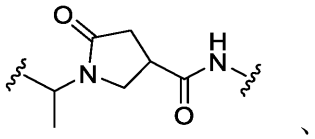
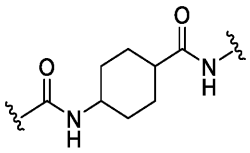
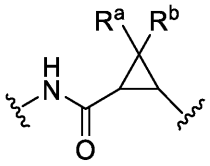


【請求項２０】
Ｌ^{1}が置換又は未置換の－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、ｎが１～３の任意の整数であり、前記置換の置換基がＣ$_{1～3}$アルキル基又はフェニル基であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項２１】
Ｌ^{1}が置換又は未置換の－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、前記置換の置換基がメチル基又はフェニル基であることを特徴とする、請求項２０に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。
【請求項２２】
Ｘが無し、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}又はＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}がそれぞれ独立して
水素、フルオロ、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}が置換又は未置換のＣ$_{1～5}$アルキル基から選択されるか、又はＲ^{5}、Ｒ^{6}が結合して、Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}が置換又は未置換の飽和３～６員シクロアルキル基又は飽和４員酸素複素環基を形成し、
Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}が、それぞれ独立して水素、エチニル基、ヒドロキシ基、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、フッ素、メトキシ基、フェニル基、メチルスルホニル基、アミノ基、カルボキシ基、カルボメトキシ基、アザフェニル基から選択されるか、又はＲ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}のうちの任意の２つが結合して飽和３～６員シクロアルキル基又は飽和５～６員酸素複素環基を形成し、
Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}が、それぞれ独立して水素、ビニル基、フッ素、フッ素置換のメチル基から選択されるか、又はＲ^{6a}、Ｒ^{6b}が結合してフェニル基を形成し、
Ｌ^{2}が、無し、

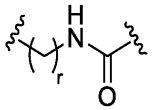

、

、

、

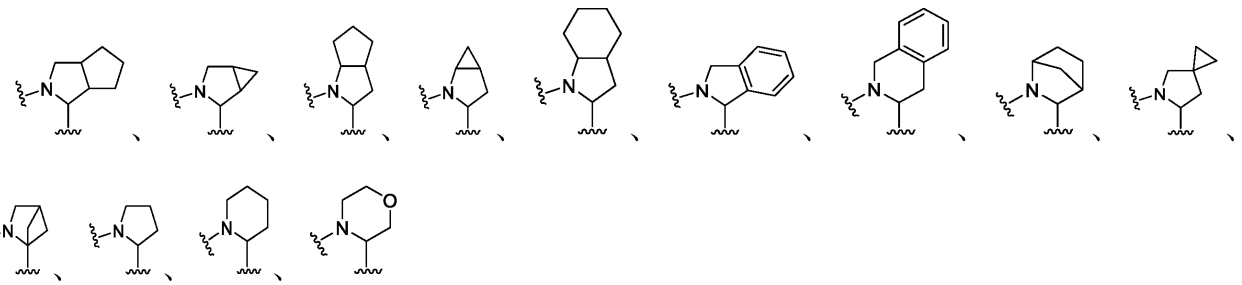
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

又はＲａ、Ｒｂが置換又は未置換の



であり、

ここで、Ｒ０は、水素、Ｃ１～３アルキル基であるか、又はＲ５と結合して、置換又は未置換の以下の構造



を形成し、前記置換の構造の置換基がメチル基又はフッ素であり、

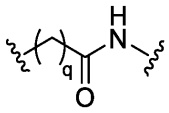
Ｒａ、Ｒｂが、それぞれ独立して水素、シアノ基、ブチル基、６員シクロアルキル基から選択されるか、又はＲａ、Ｒｂが結合して３員炭素環を形成し、

ＹがＯ又はＳであり、

ｔが０又は１であり、ｑが０～４の任意の整数であり、ｒが０又は１であり、ｓが０又は１であり、ｋが０又は１であり、ｕが０又は１であることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項２３】

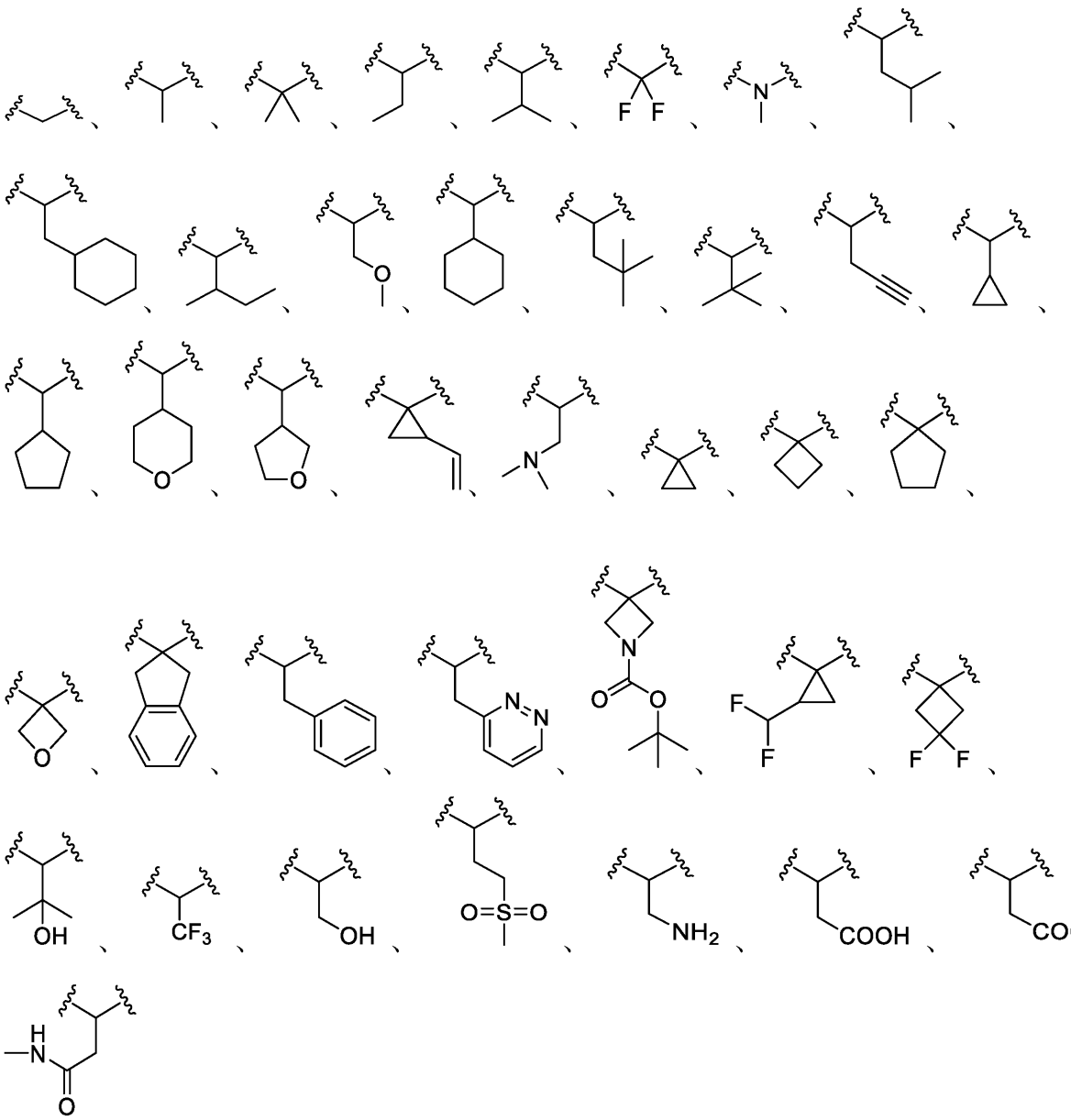
ＸがＣＲ５Ｒ６であり、Ｌ２が



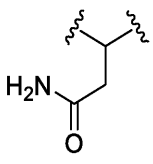
であり、ｑが０又は１であることを特徴とする、請求項２２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項２４】

Ｘが、無し、

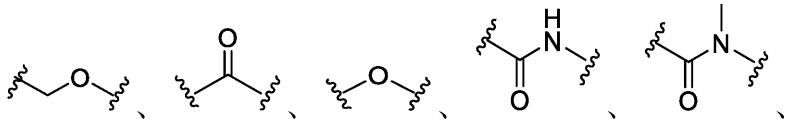


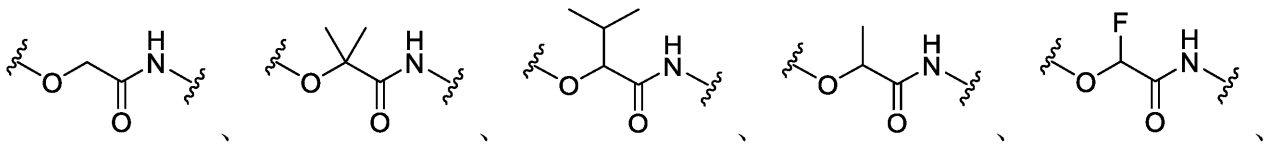
又は

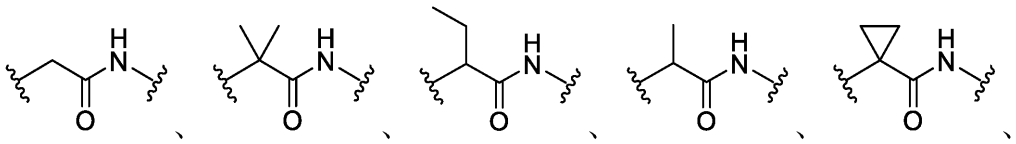


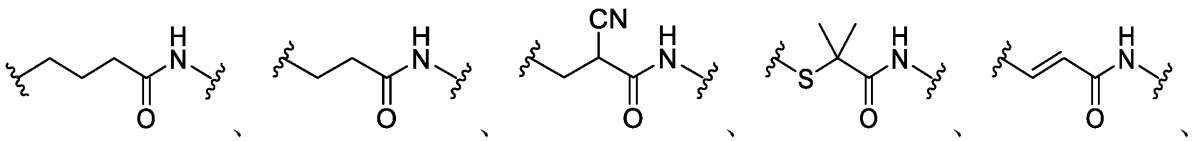
であり、

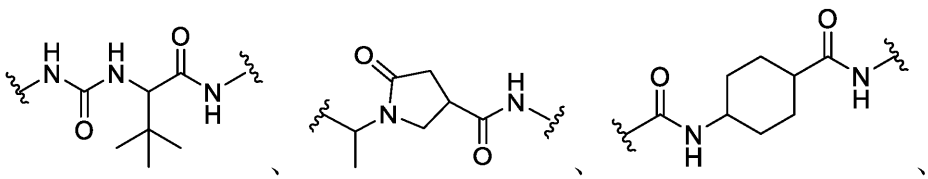
Ｌ^{2}が、無し、

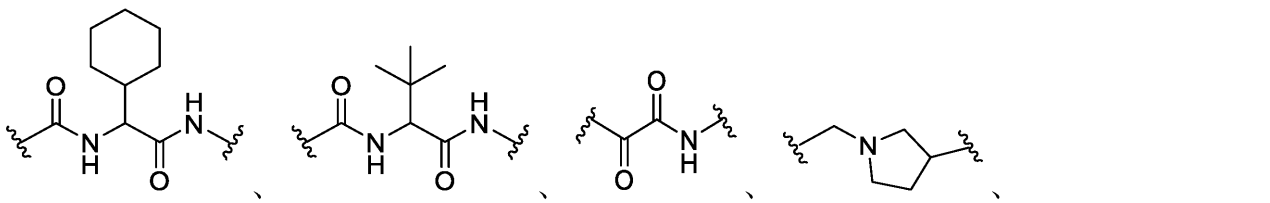


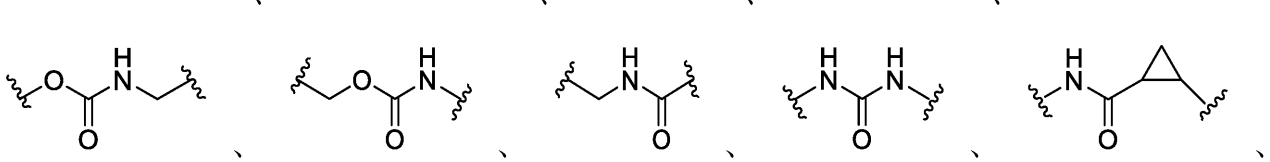




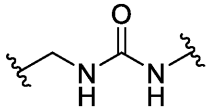






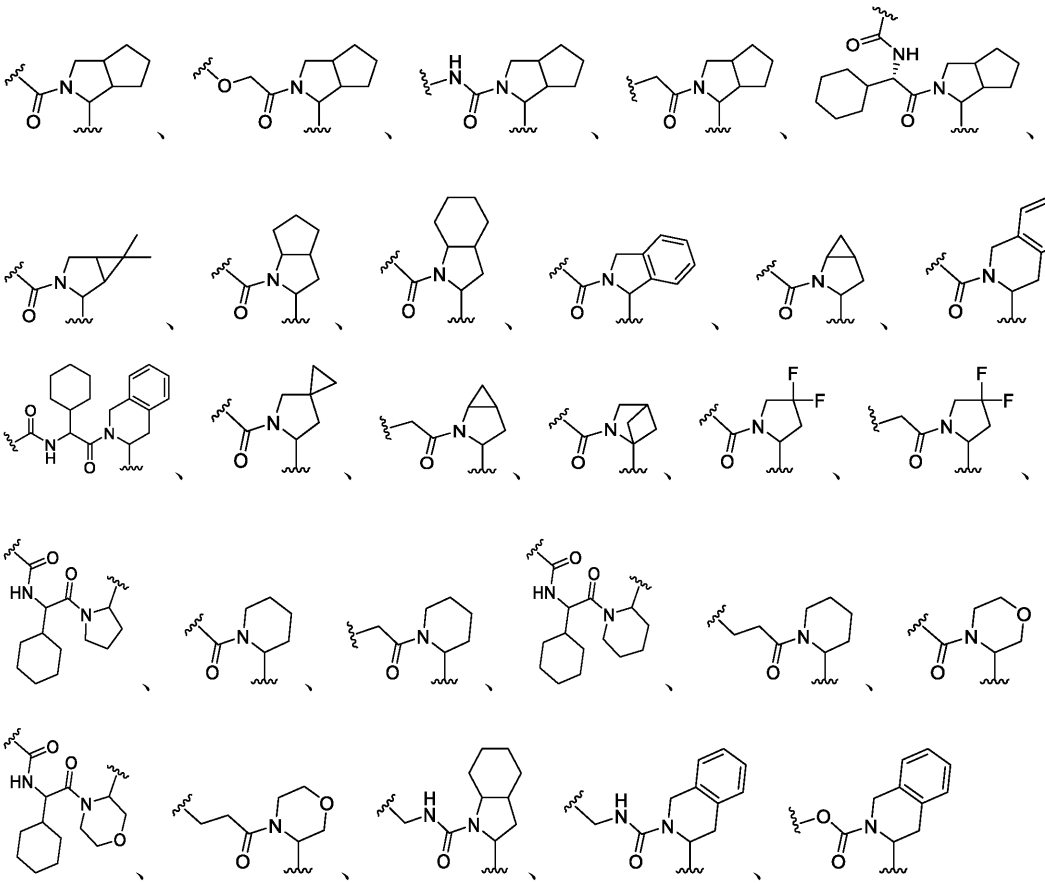


又は



であり、

又はＬ^{2}がＸと結合して以下のいずれか１つの構造



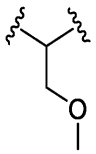
を形成することを特徴とする、請求項２２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項２５】

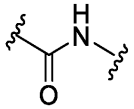
Ｘが



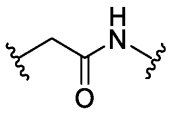
又は



であり、Ｌ^{2}が



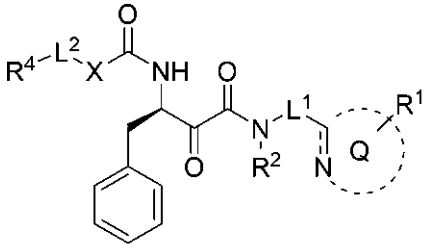
又は



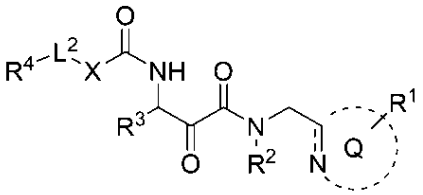
であることを特徴とする、請求項２４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項２６】

前記化合物の構造が式ＩＩ又は式ＩＩＩに示すとおりであることを特徴とする、請求項１～２５のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



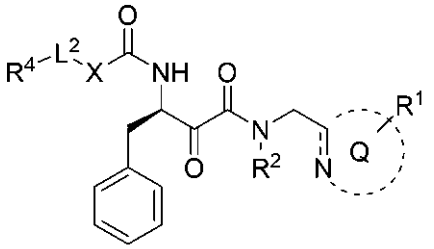
式 II



式 III

【請求項２７】

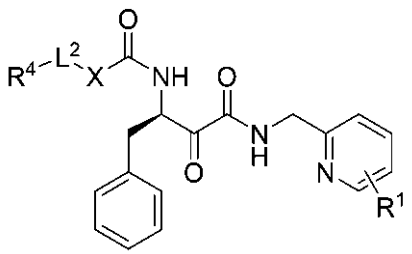
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａが示すとおりであることを特徴とする、請求項２６に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



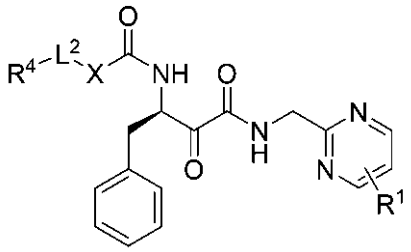
式 II-A

【請求項２８】

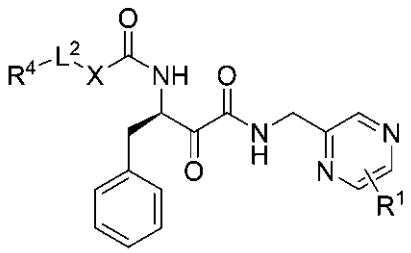
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ａ、式ＩＩ－Ａ－ｂ、式ＩＩ－Ａ－ｃ又は式ＩＩ－Ａ－ｄに示すとおりであることを特徴とする、請求項２７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



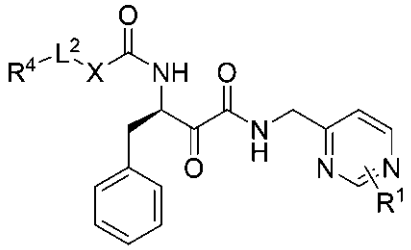
式 II-A-a



式 II-A-b



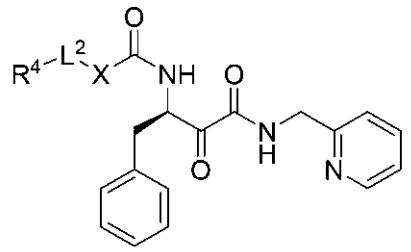
式 II-A-c



式 II-A-d

【請求項２９】

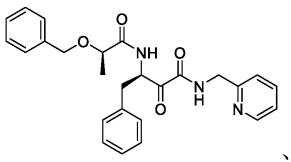
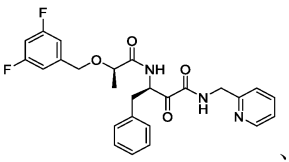
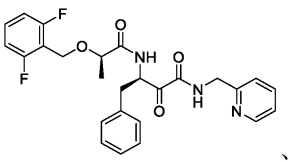
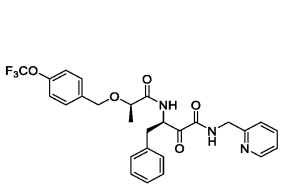
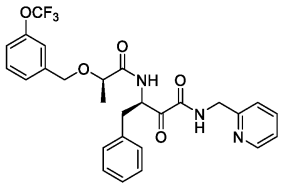
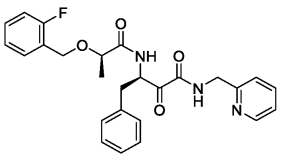
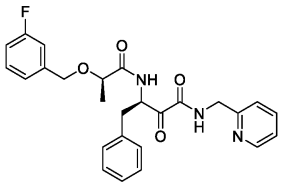
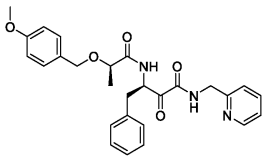
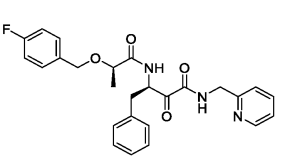
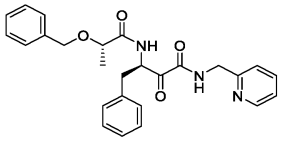
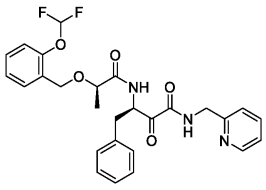
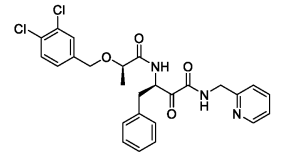
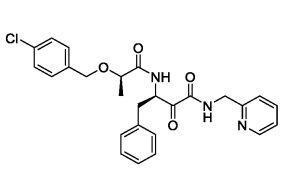
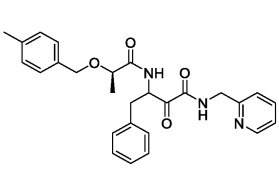
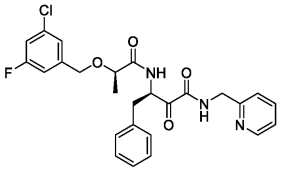
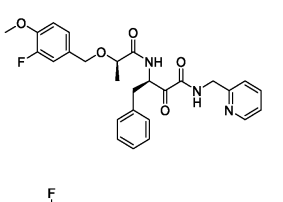
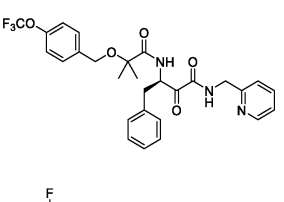
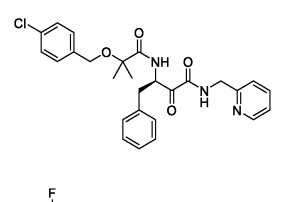
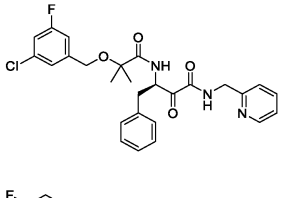
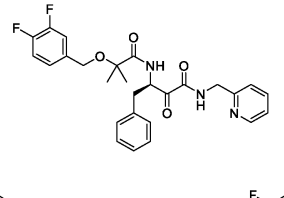
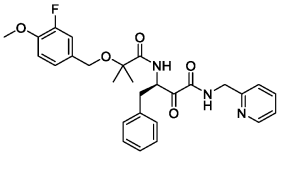
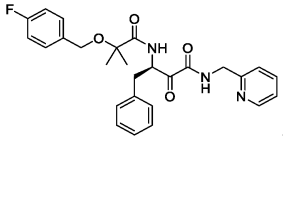
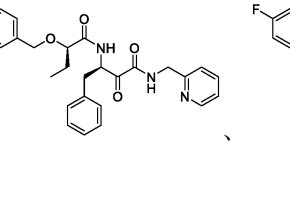
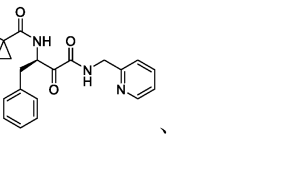
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ａ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項２８に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



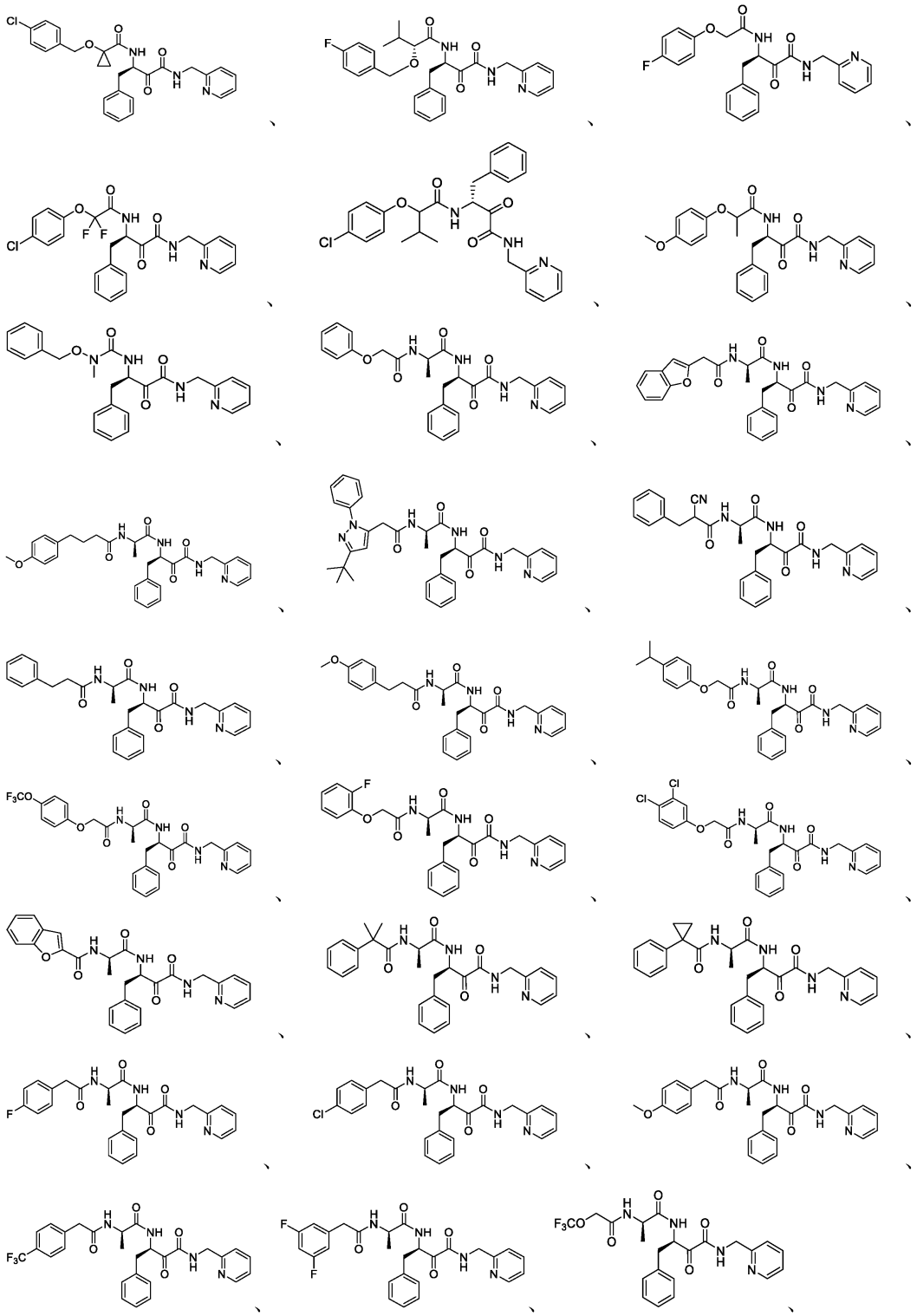
式 II-A-a-1

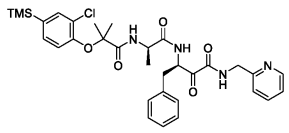
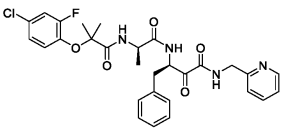
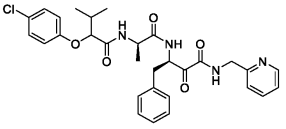
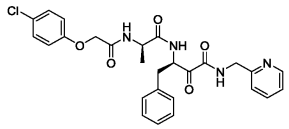
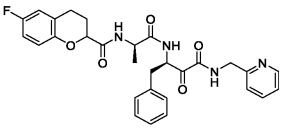
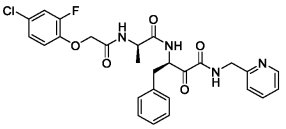
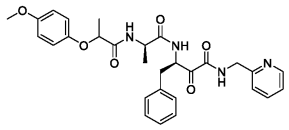
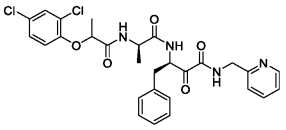
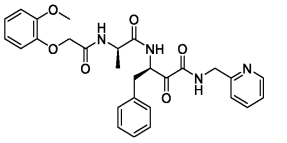
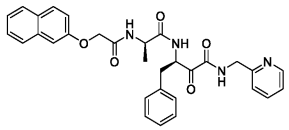
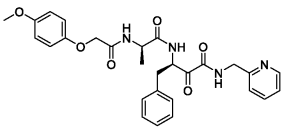
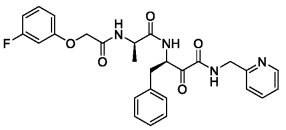
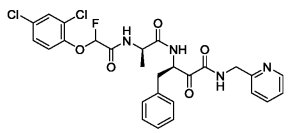
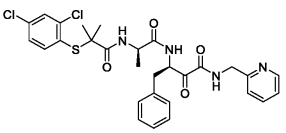
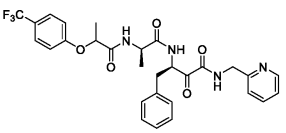
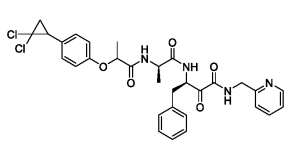
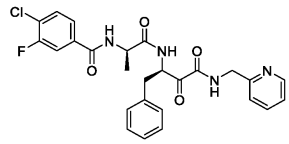
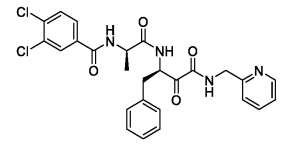
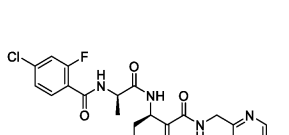
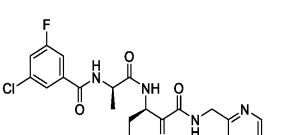
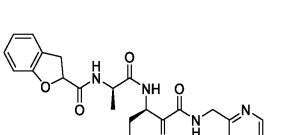
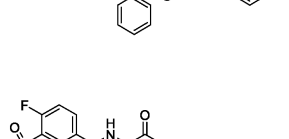
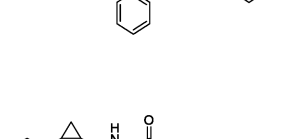
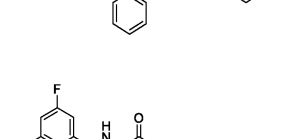
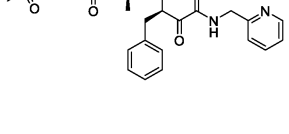
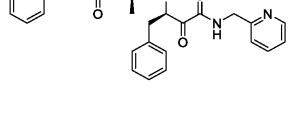
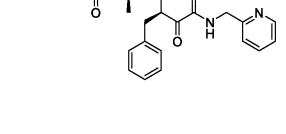
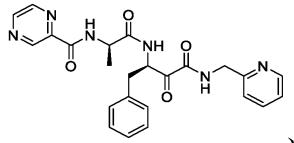
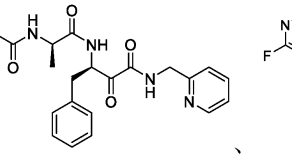
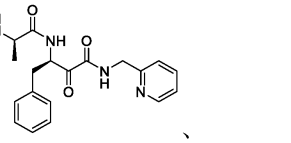
【請求項３０】

前記化合物が以下のいずれか１つの構造であることを特徴とする、請求項２９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、

50

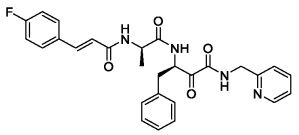
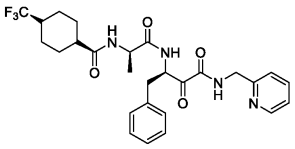
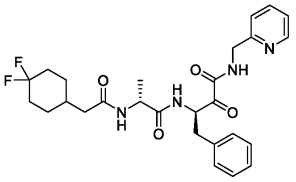
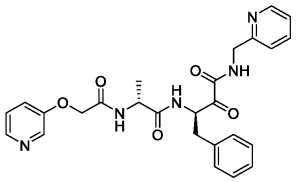
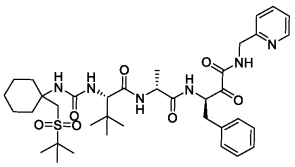
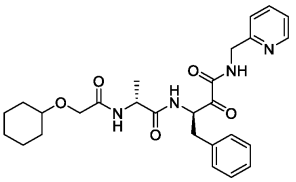
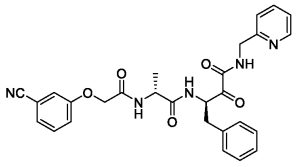
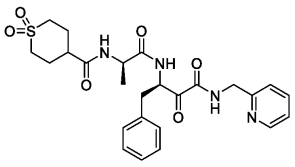
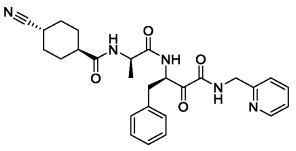
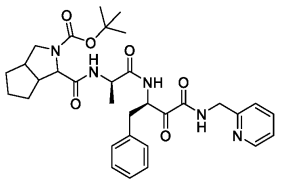
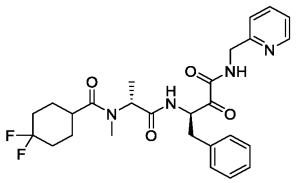
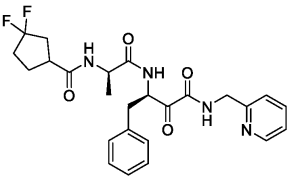
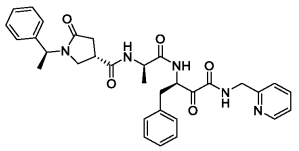
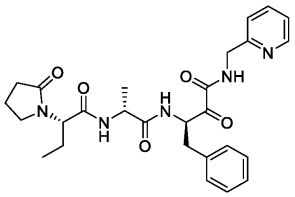
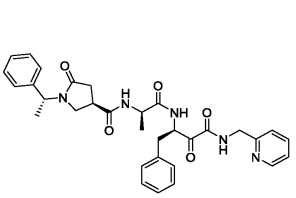
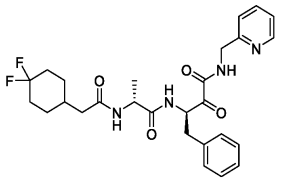
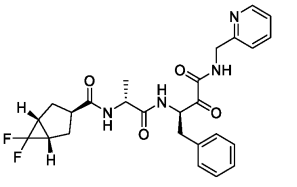
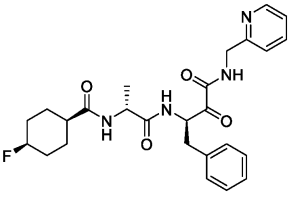
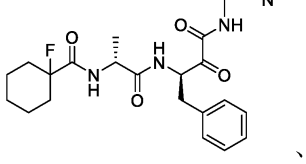
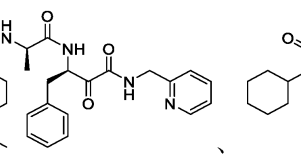
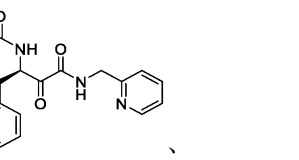



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、

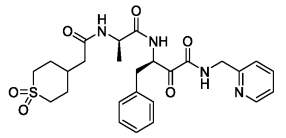
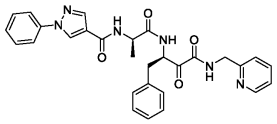
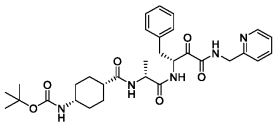
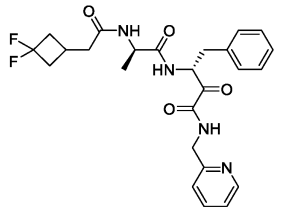
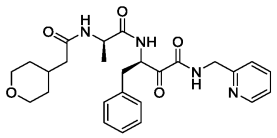
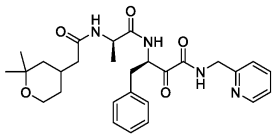
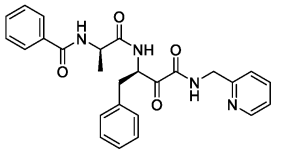
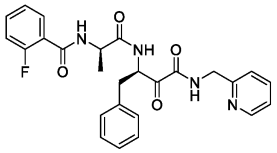
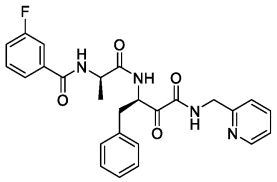
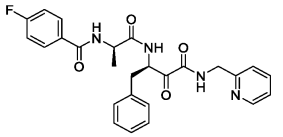
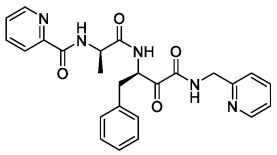
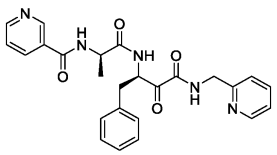
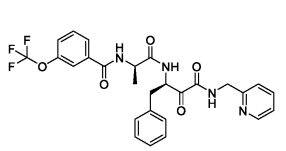
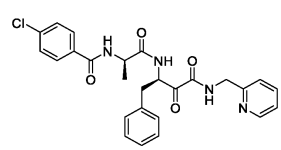
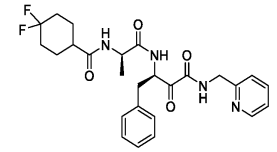
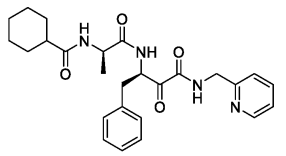
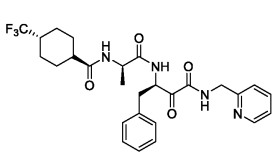
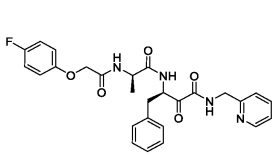
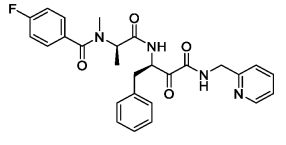
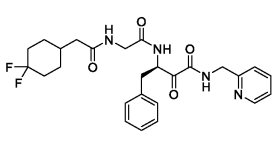
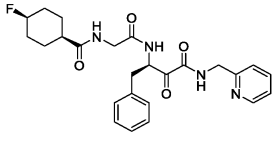
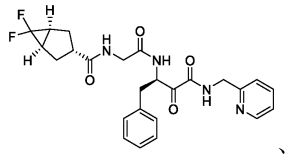
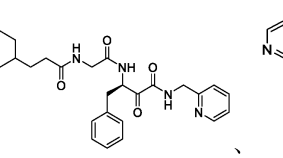
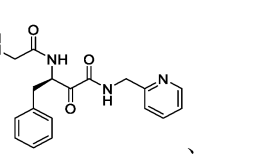
10

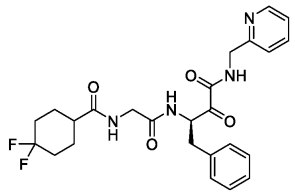
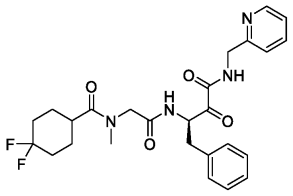
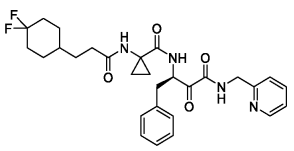
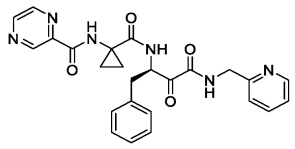
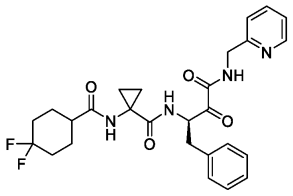
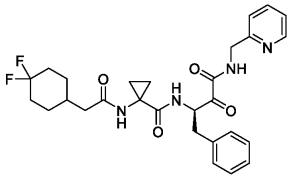
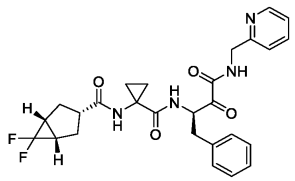
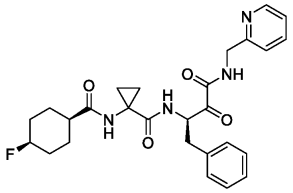
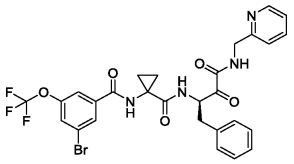
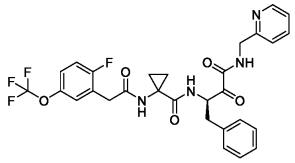
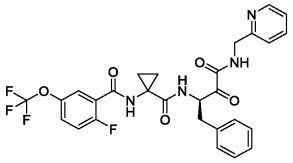
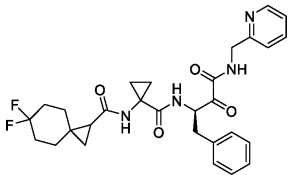
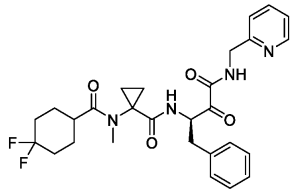
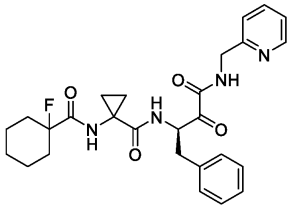
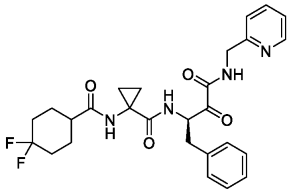
20

30

40

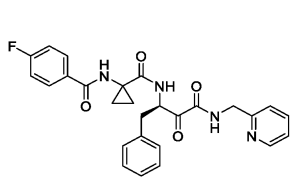
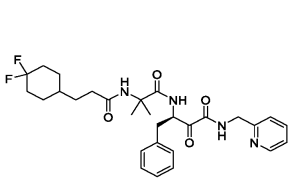
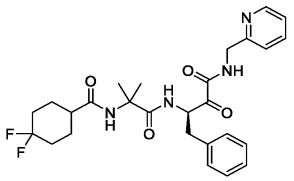
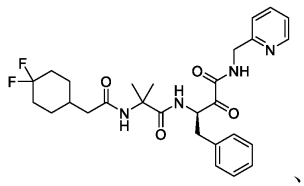
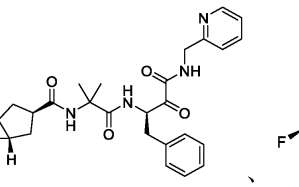
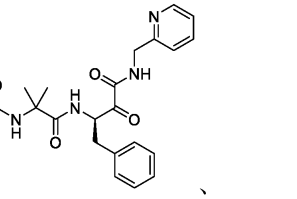
50

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、
 、
 、
 、
、
、
、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、
、
、
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

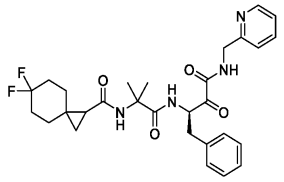
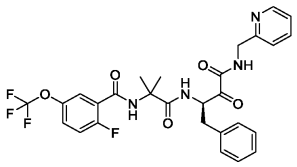
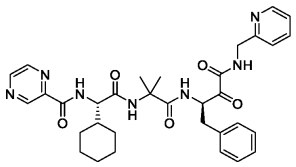
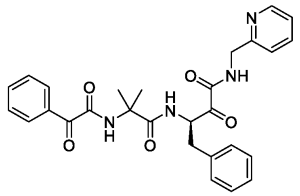
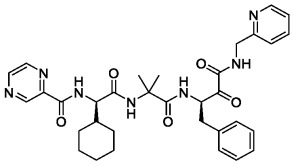
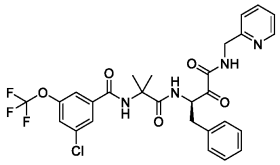
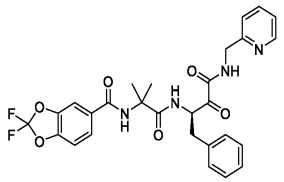
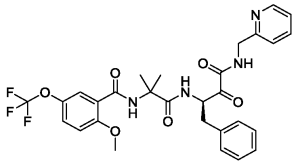
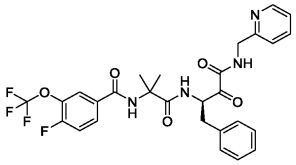
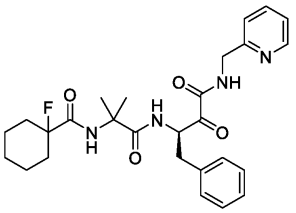
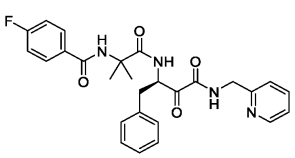
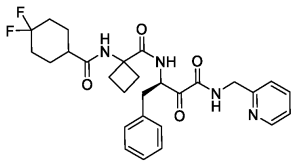
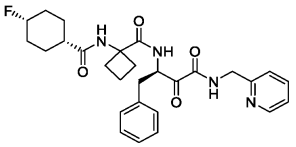
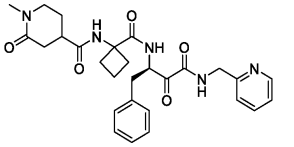
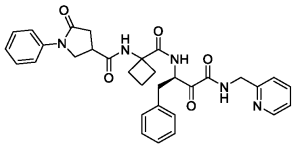
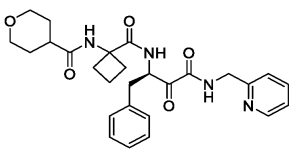
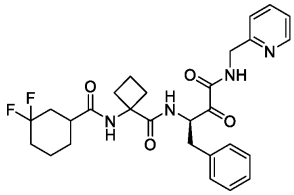
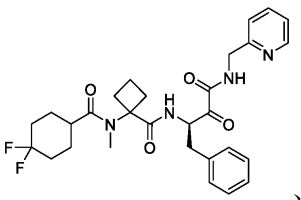
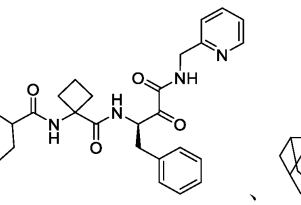
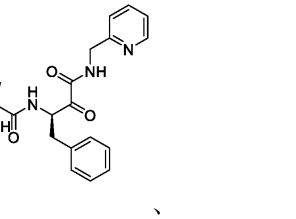
、

、

、

、

、

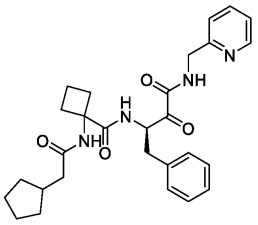
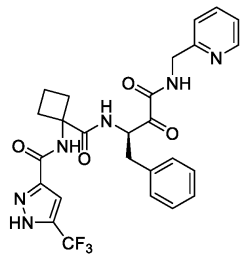
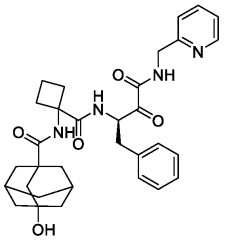
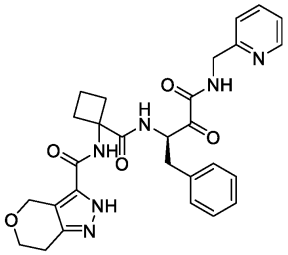
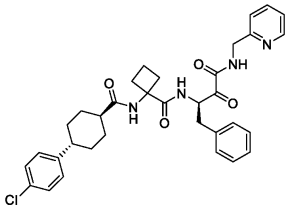
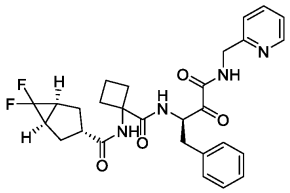
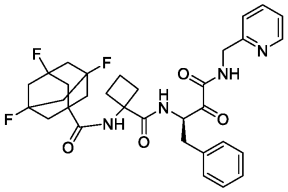
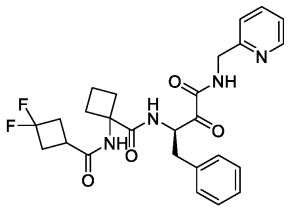
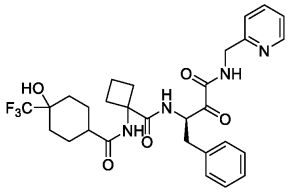
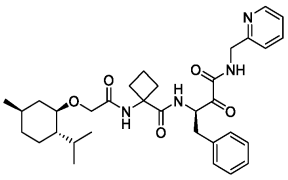
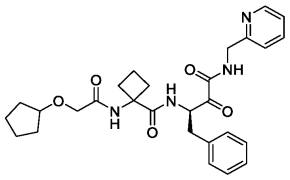
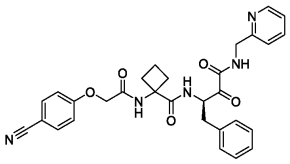
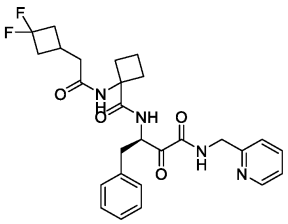
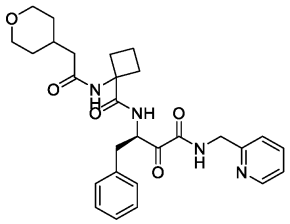
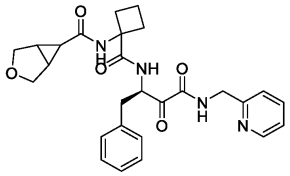
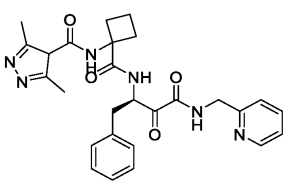
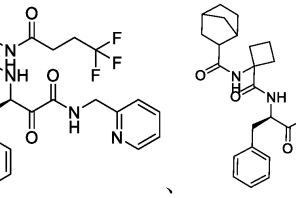

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

50

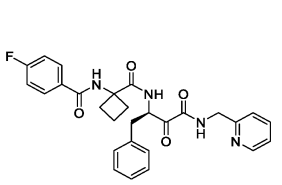
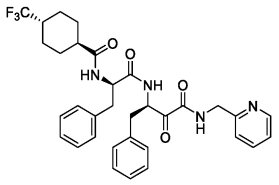
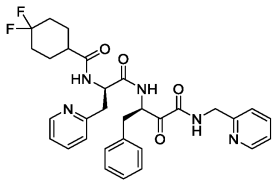
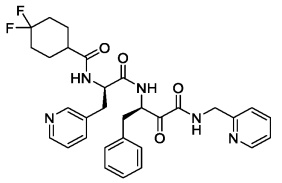
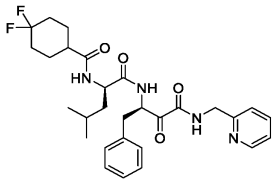
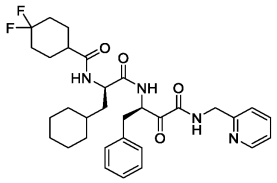
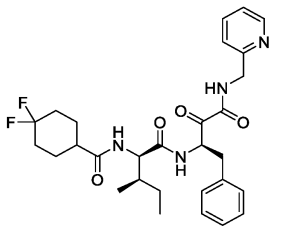
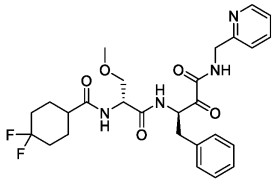
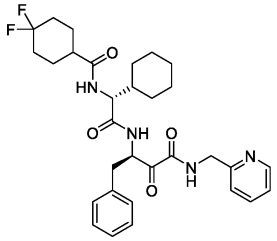
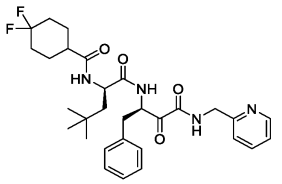
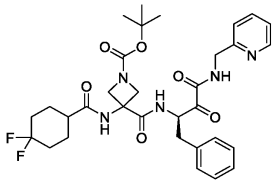
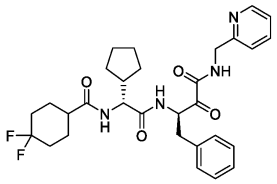
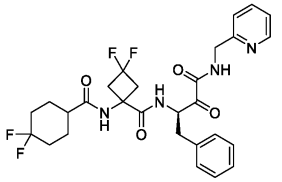
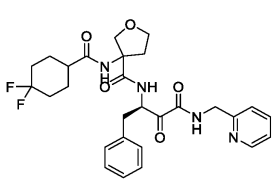
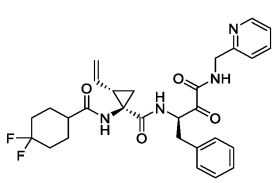
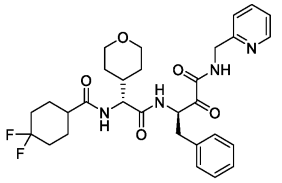
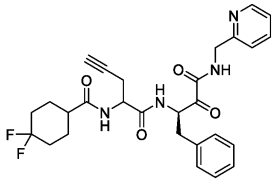
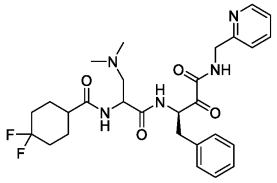
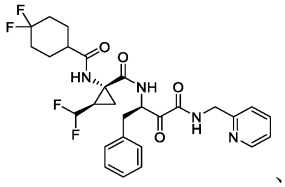
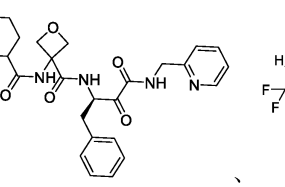
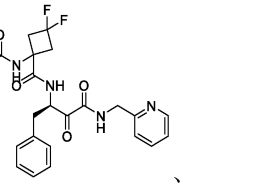

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

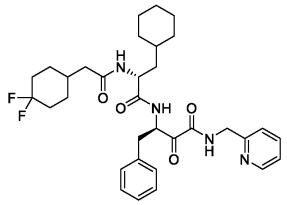
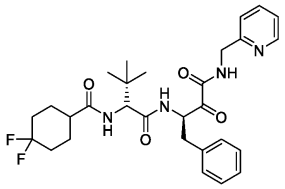
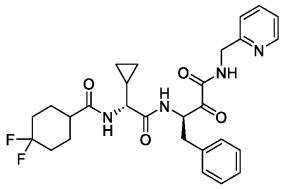
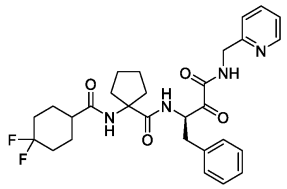
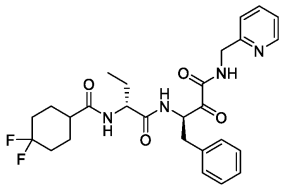
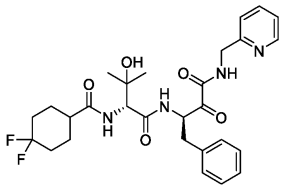
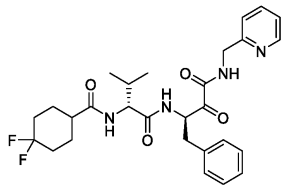
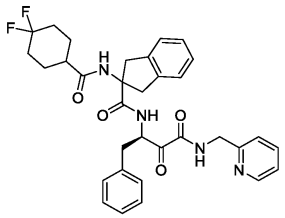
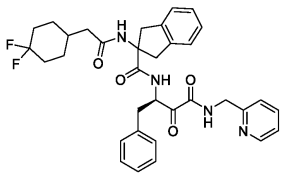
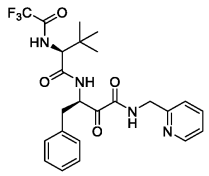
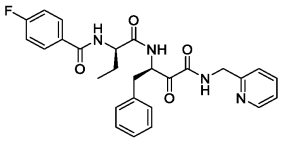
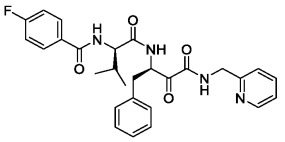
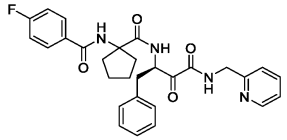
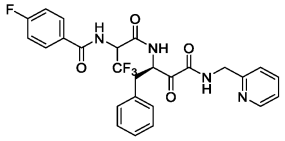
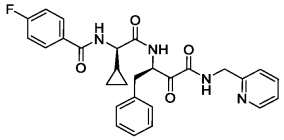
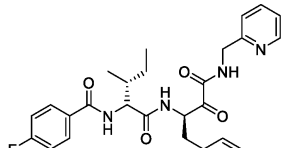
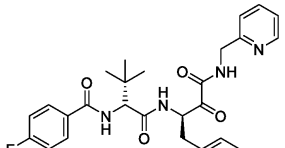
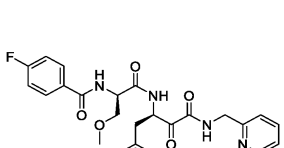
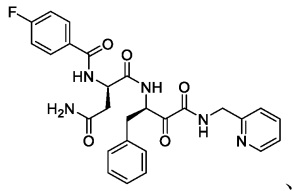
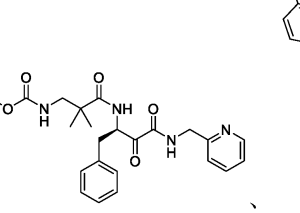
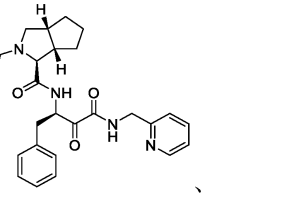
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

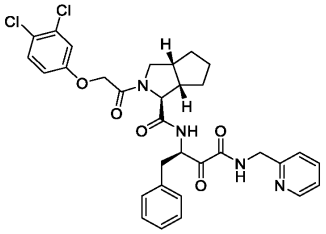
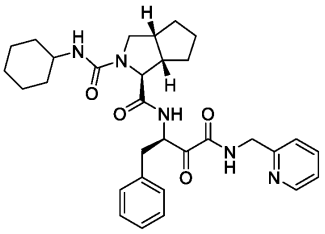
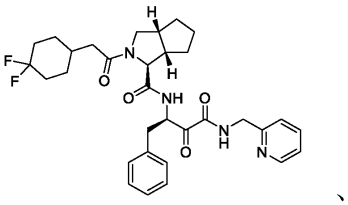
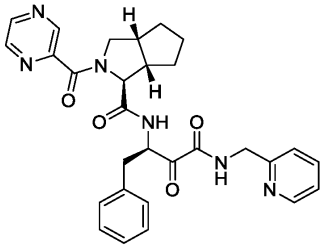
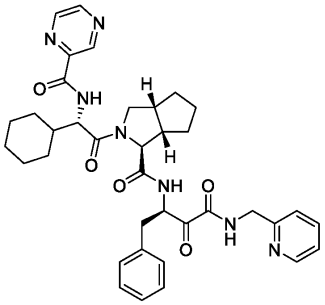
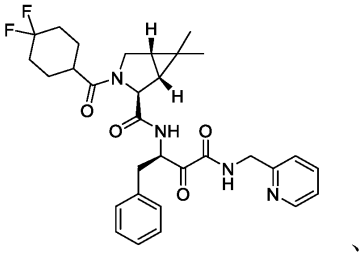
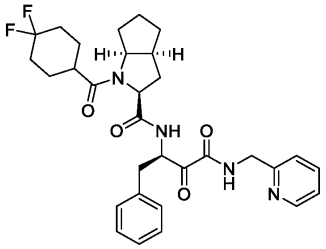
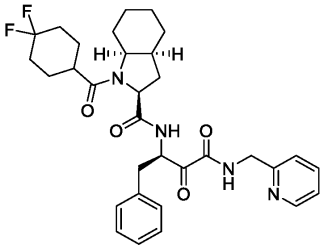
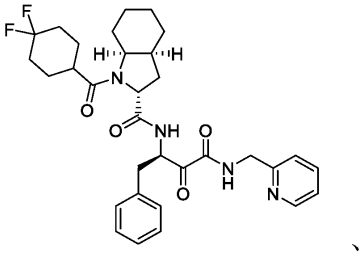
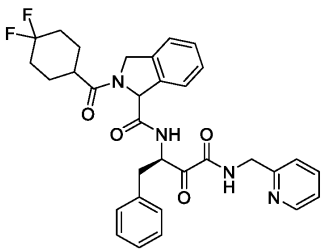
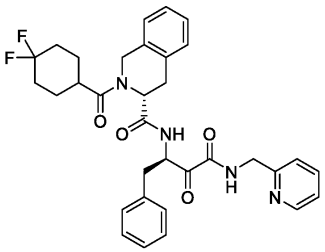
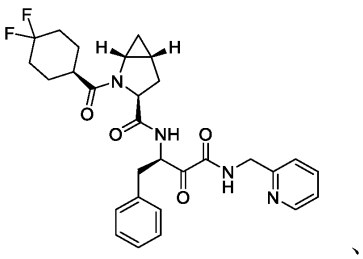
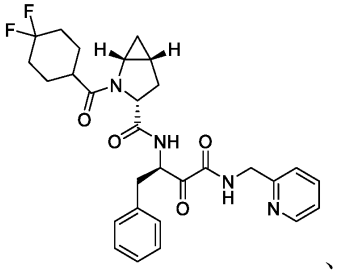
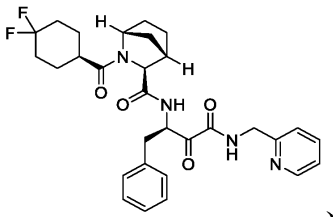
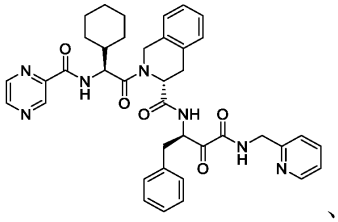
、

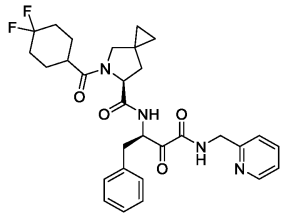
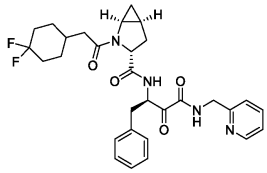
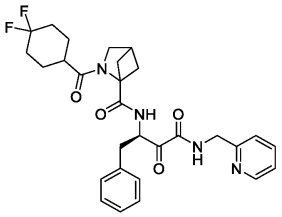
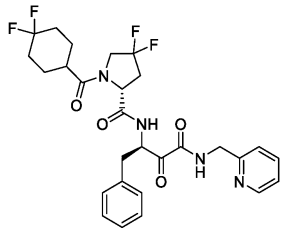
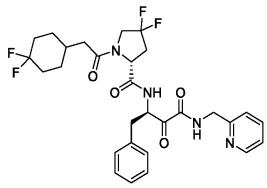
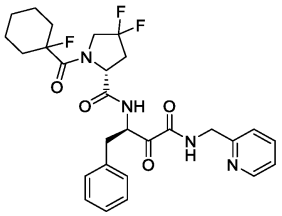
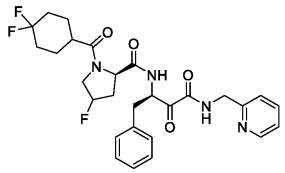
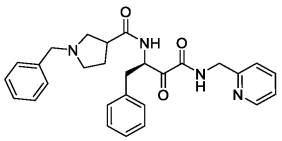
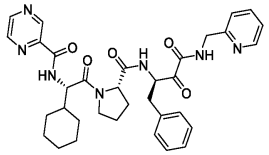
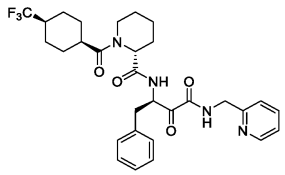
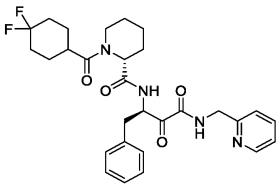
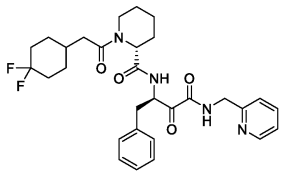
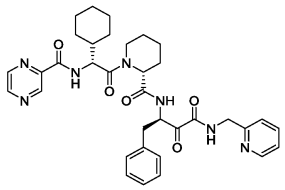
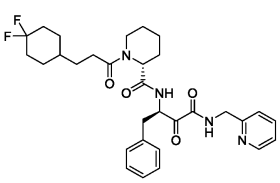
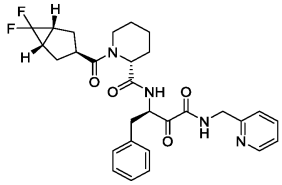
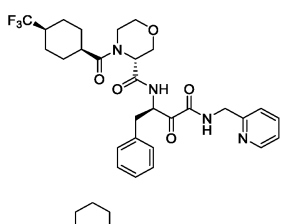
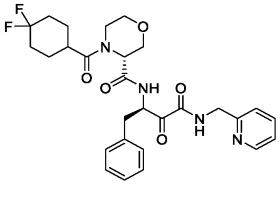
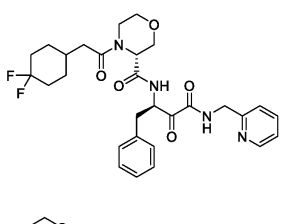
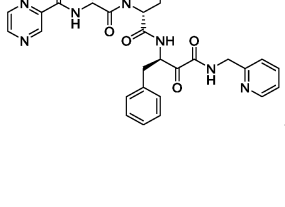
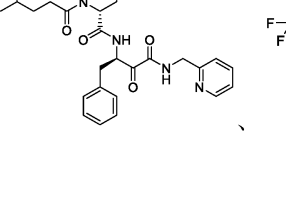
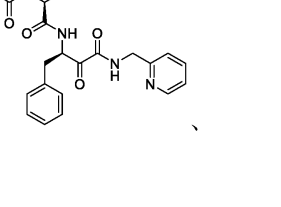

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

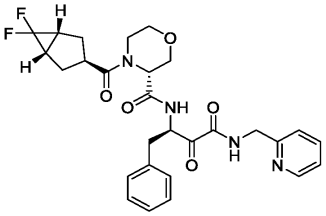
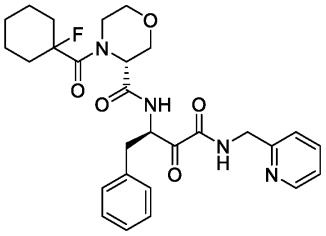
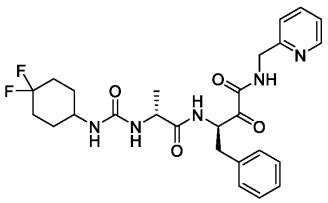
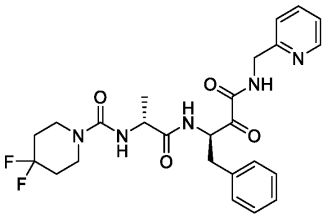
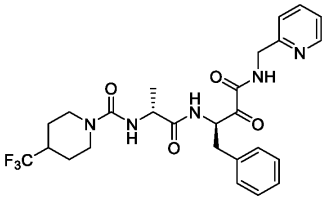
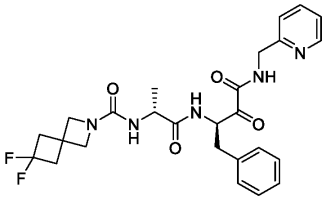
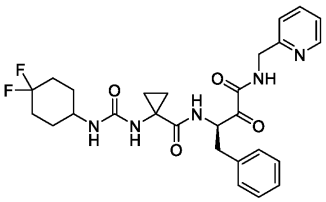
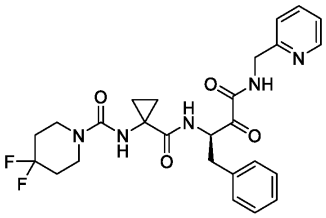
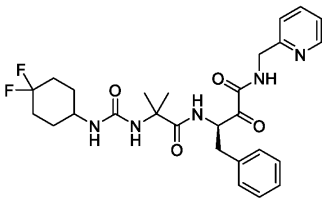
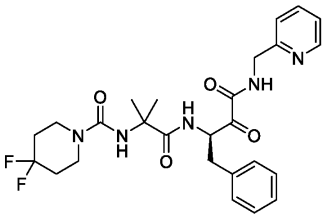
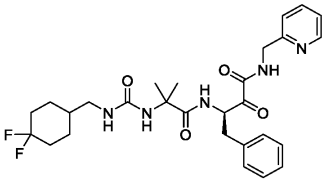
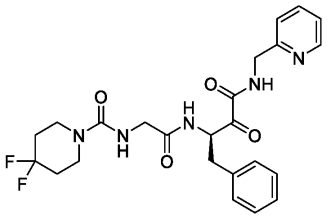
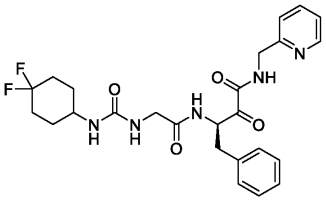
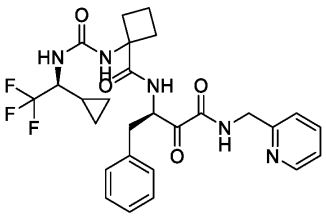
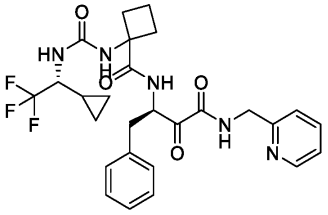
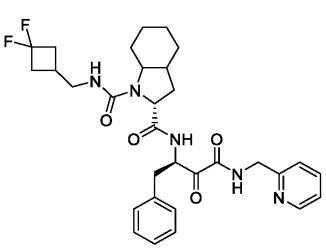
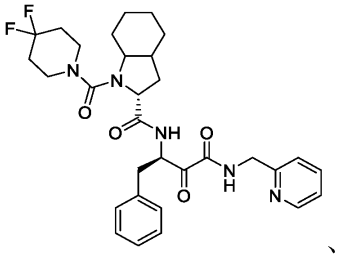
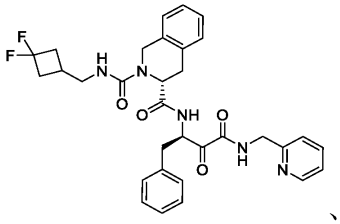

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、
50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

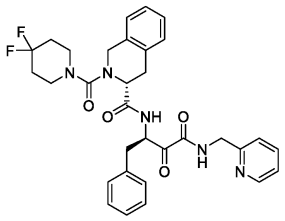
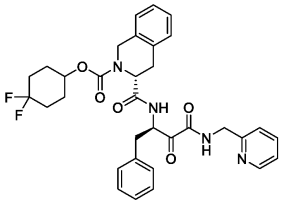
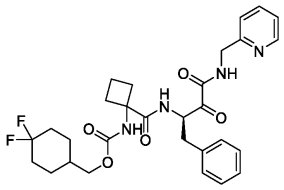
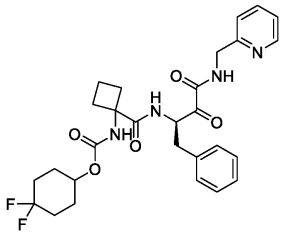
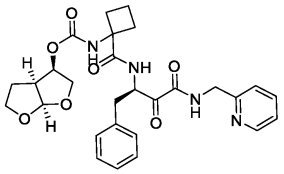
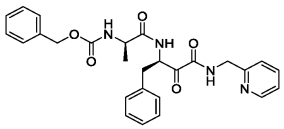
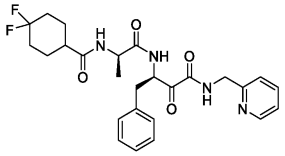
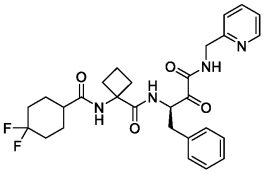
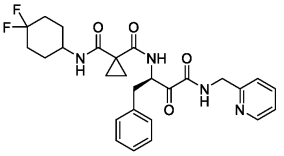
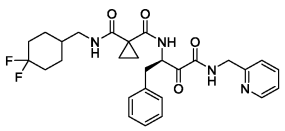
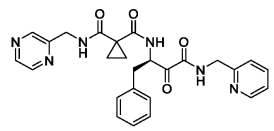
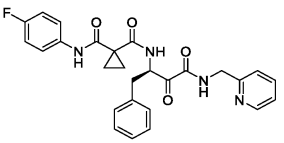
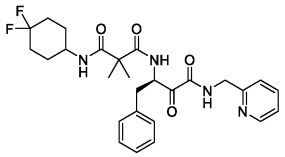
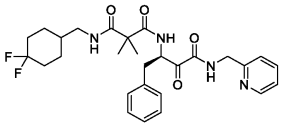
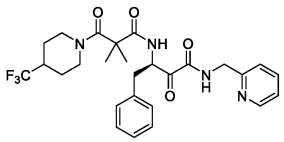
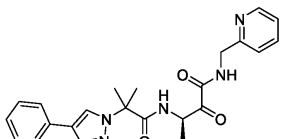
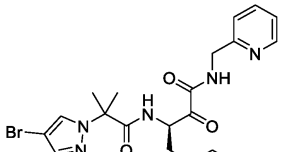
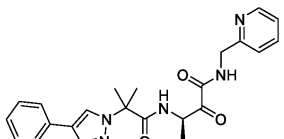
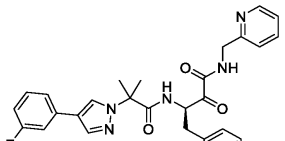
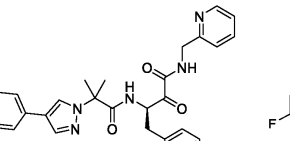
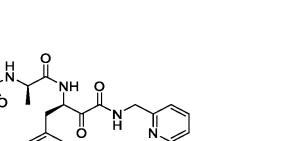
10

20

30

40

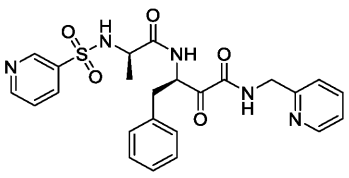
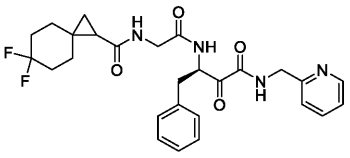
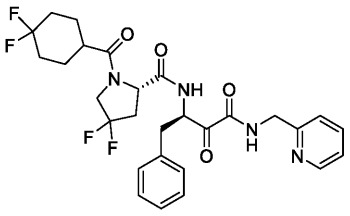
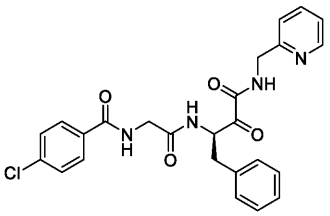
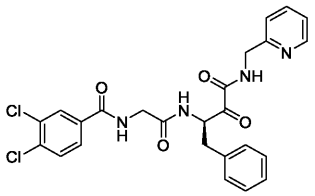
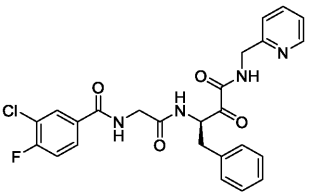
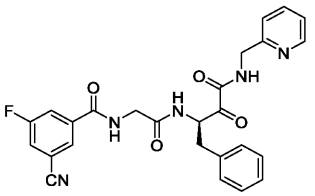
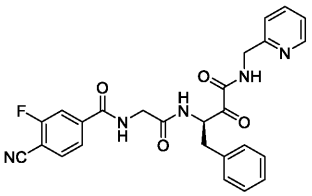
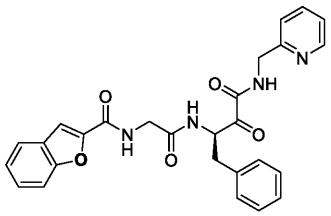
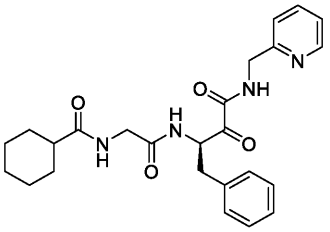
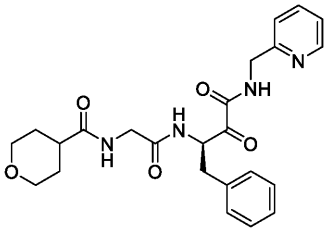
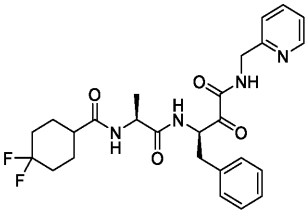
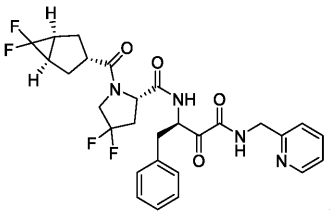
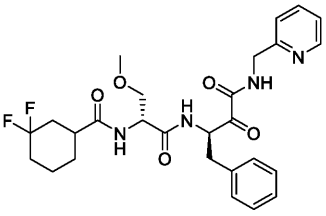
50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

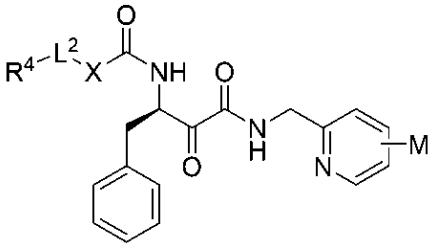
、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


【請求項３１】

前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ａ－２に示すとおりであり、



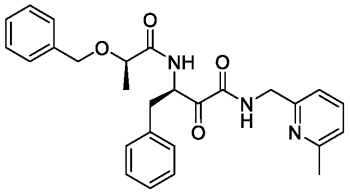
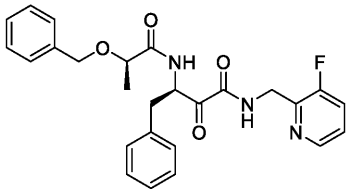
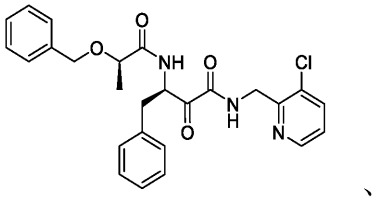
式 II-A-a-2

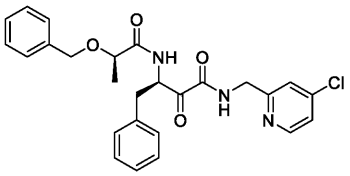
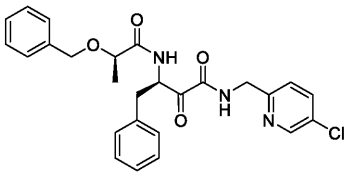
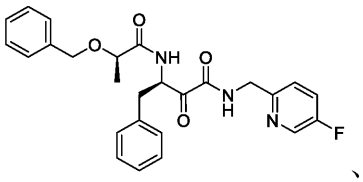
Ｍがフッ素、塩素、メチル基、メトキシ基又は－ＣＦ$_3$であることを特徴とする、請求項２８に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

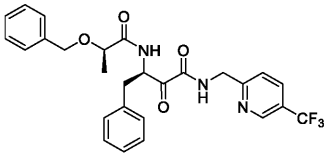
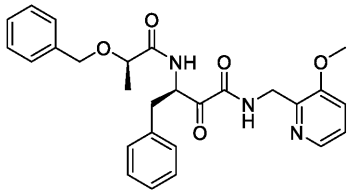
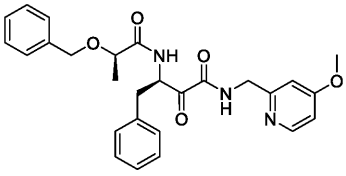
【請求項３２】

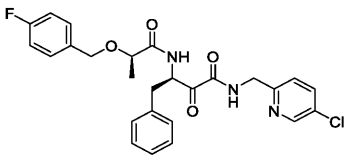
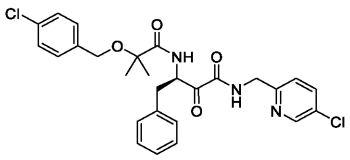
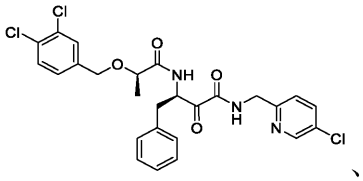
前記化合物が以下のいずれか１つの構造であることを特徴とする、請求項３１に記載の

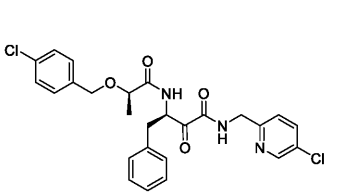
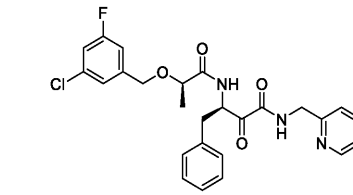
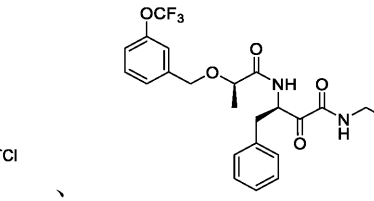
化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

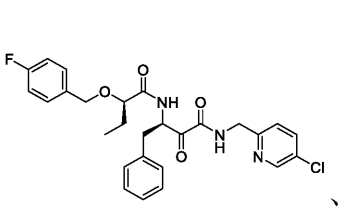
 、  、  、

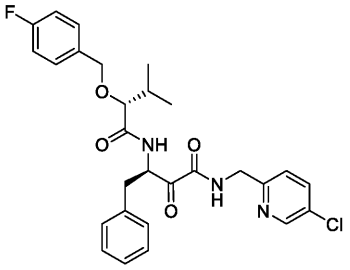
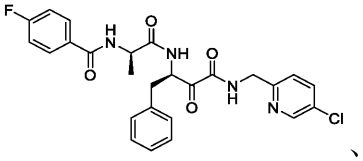
 、  、  、

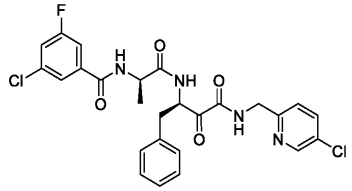
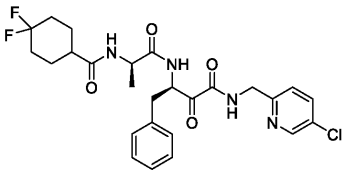
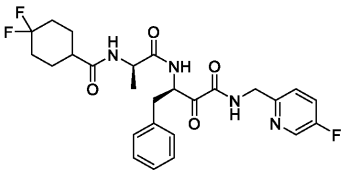
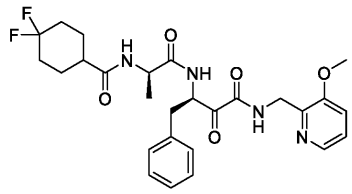
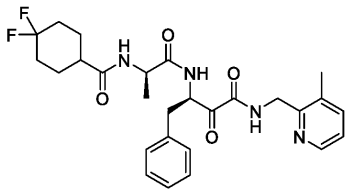
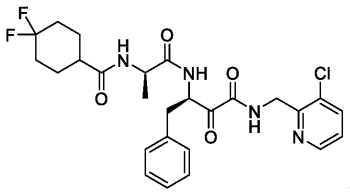
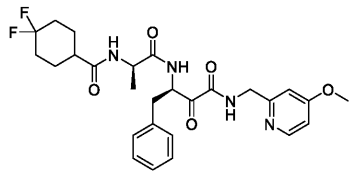
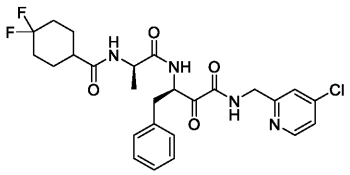
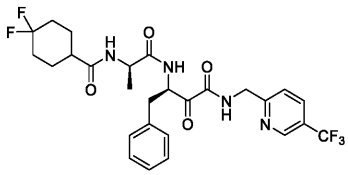
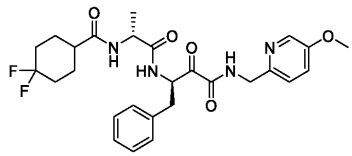
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

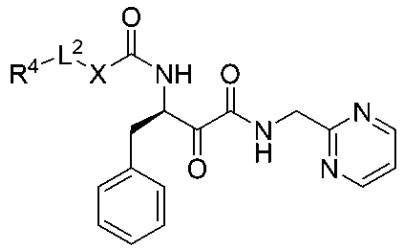
 、、、

、  、  、


、

、

、

、

、

、

、

、

、


【請求項３３】

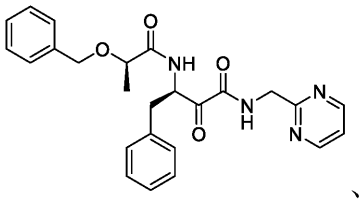
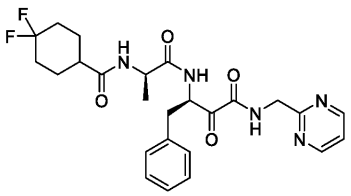
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｂ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項２７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



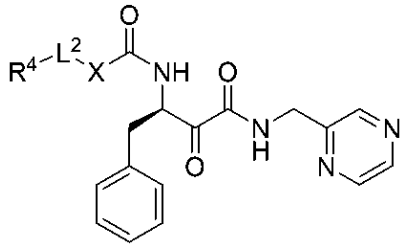
式 II-A-b-1

【請求項３４】

前記化合物が以下の構造であることを特徴とする、請求項３３に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

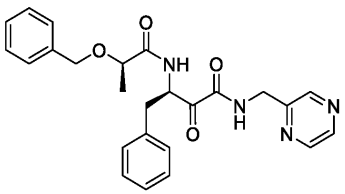

、


【請求項３５】
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｃ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項２７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

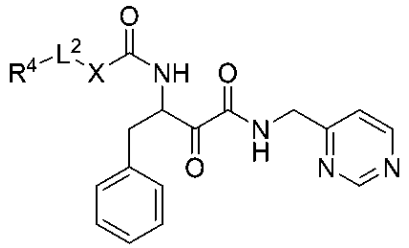


式 II-A-c-1

【請求項３６】
前記化合物が以下の構造であることを特徴とする、請求項３５に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

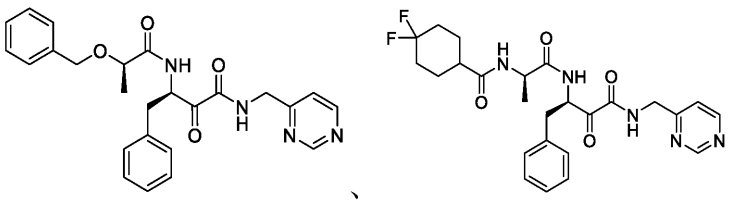


【請求項３７】
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｄ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項２７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



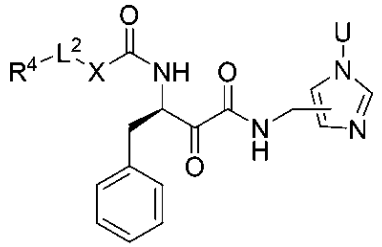
式 II-A-d-1

【請求項３８】
前記化合物が以下の構造であることを特徴とする、請求項３７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

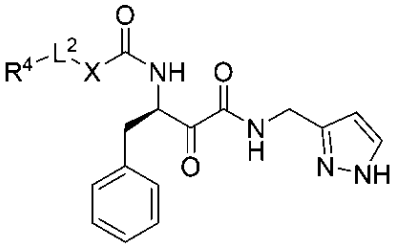


【請求項３９】
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｅ、式ＩＩ－Ａ－ｆ、式ＩＩ－Ａ－ｇ、式ＩＩ－Ａ－

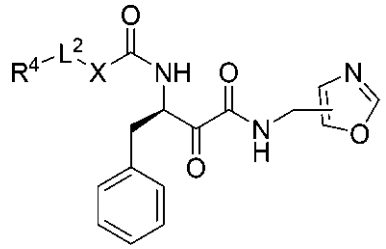
ｈ、式ＩＩ－Ａ－ｉ、式ＩＩ－Ａ－ｉ１、式ＩＩ－Ａ－ｉ２、式ＩＩ－Ａ－ｉ３、式ＩＩ－Ａ－ｉ４又は式ＩＩ－Ａ－ｉ５に示すとおりであることを特徴とする、請求項２７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物



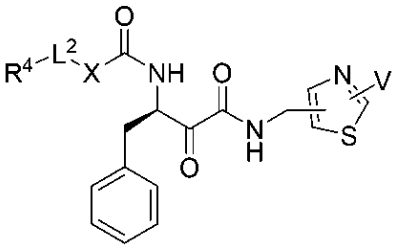
式 II-A-e



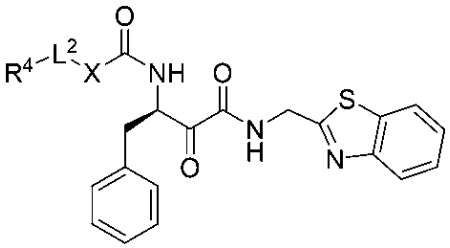
式 II-A-f



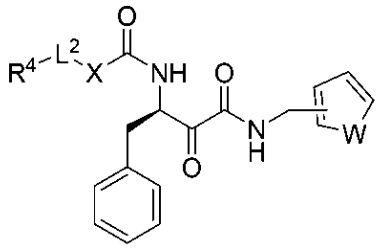
式 II-A-g



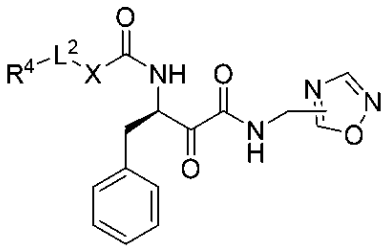
式 II-A-h



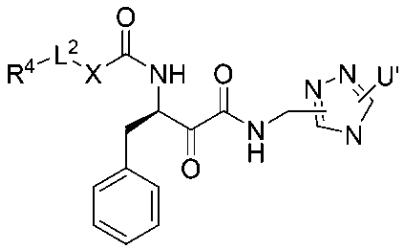
式 II-A-i



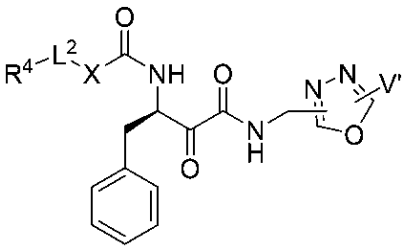
式 II-A-i1



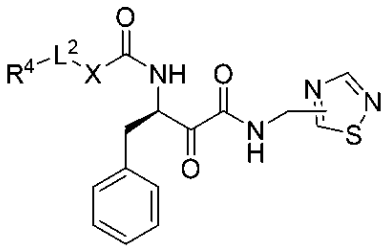
式 II-A-i2



式 II-A-i3



式 II-A-i4



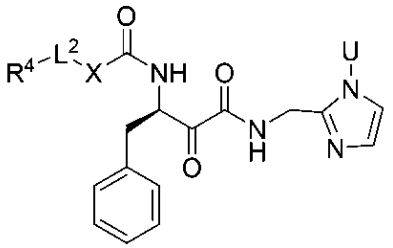
式 II-A-i5

（ここで、Ｕ、Ｖ、Ｕ’、Ｖ’は、それぞれ独立して水素、$C_{1\sim3}$アルキル基又はハロゲンから選択され、好ましくは水素、メチル基又は塩素であり、ＷがＯ又はＳである。）。

【請求項４０】

前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｅ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項

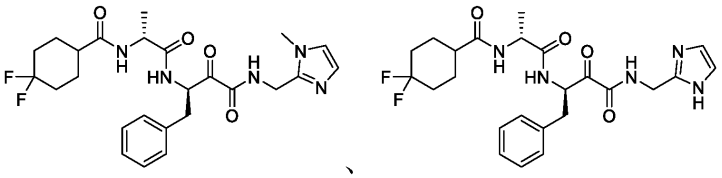
３９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-A-e-1

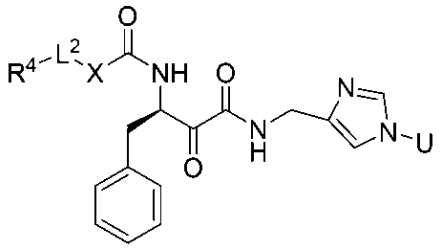
【請求項４１】

前記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりであることを特徴とする、請求項４０に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



【請求項４２】

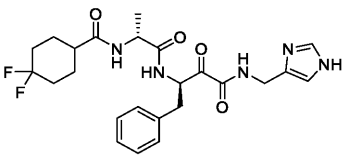
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｅ－２に示すとおりであることを特徴とする、請求項３９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-A-e-2

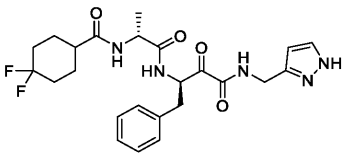
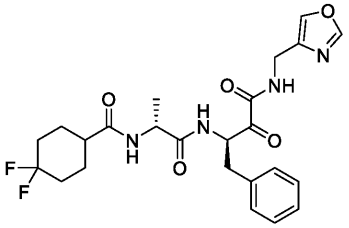
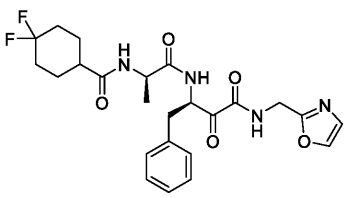
【請求項４３】

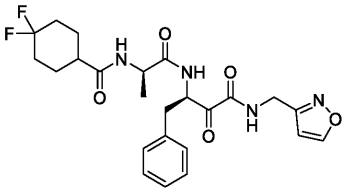
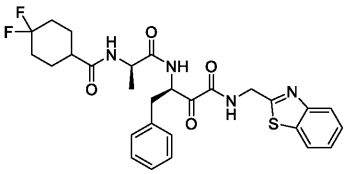
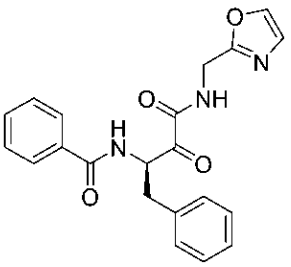
前記化合物の構造が以下に示すとおりであることを特徴とする、請求項４２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

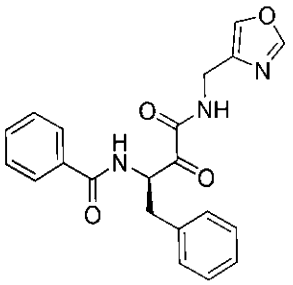
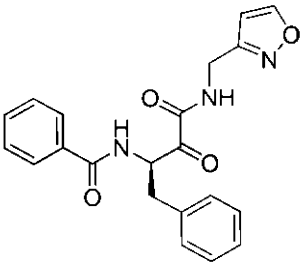
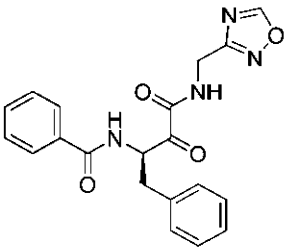
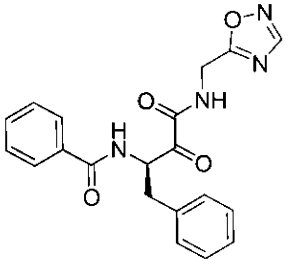


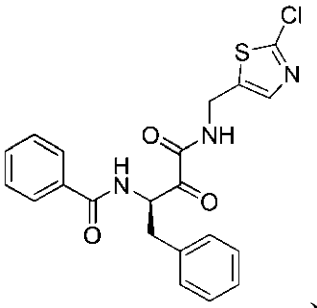
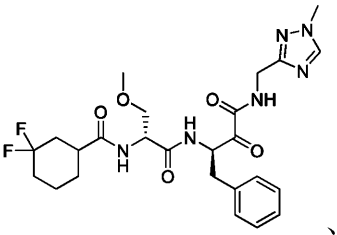
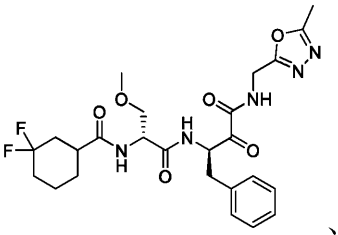
【請求項４４】

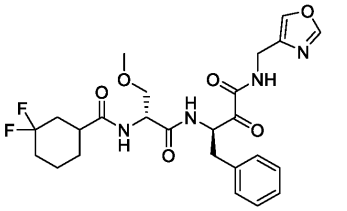
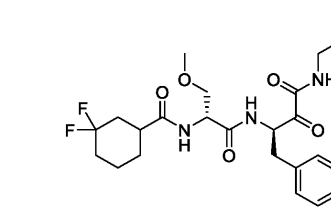
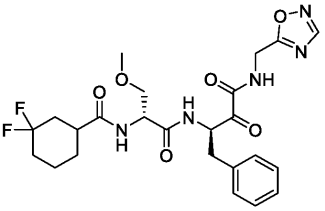
前記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりであることを特徴とする、請求項３９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

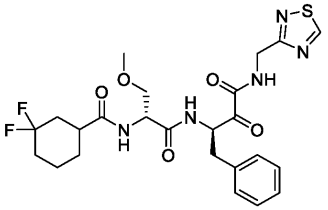
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、  、

 、  、  、

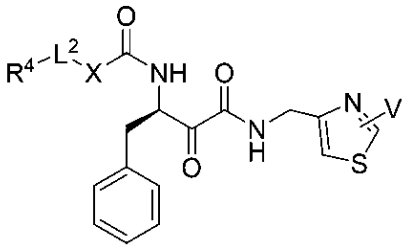
 、  、  、



【請求項４５】

前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｈ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項

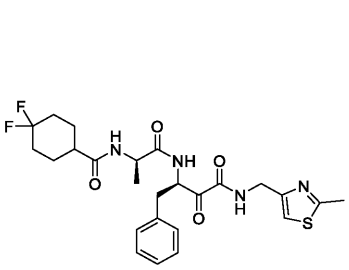
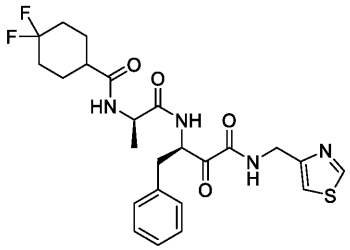
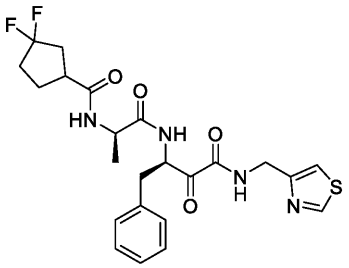
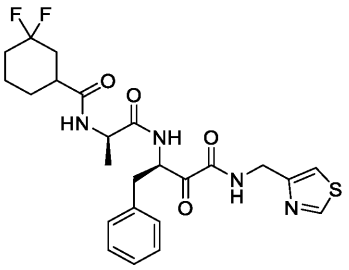
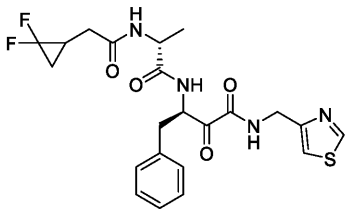
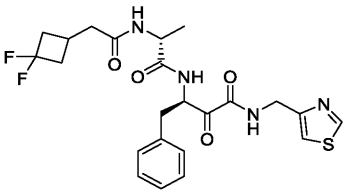
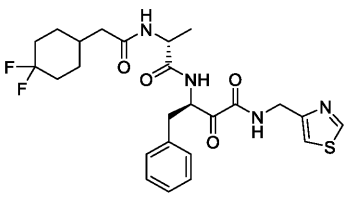
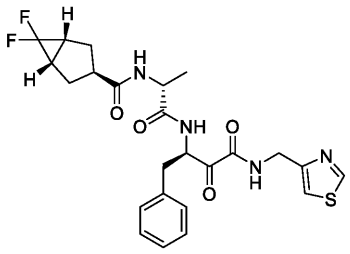
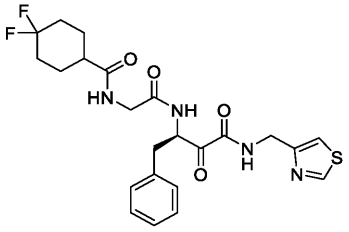
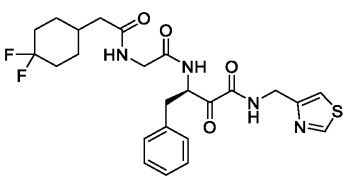
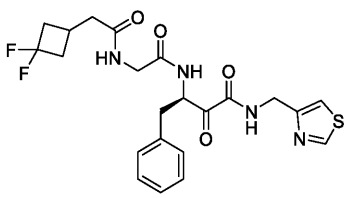
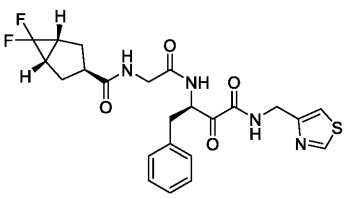
３９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

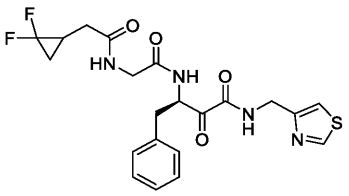
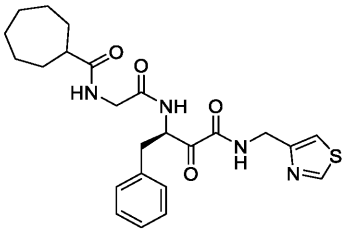
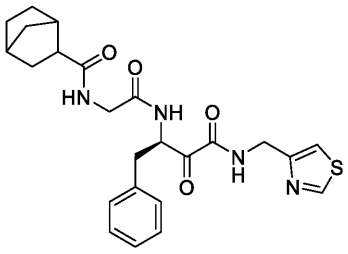
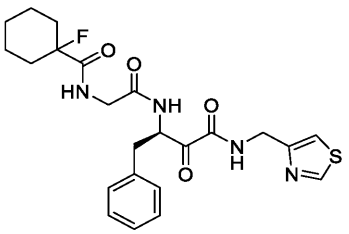
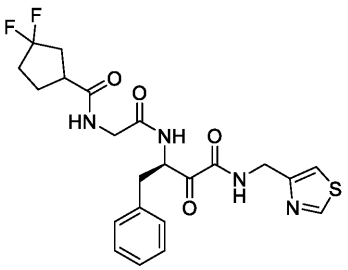
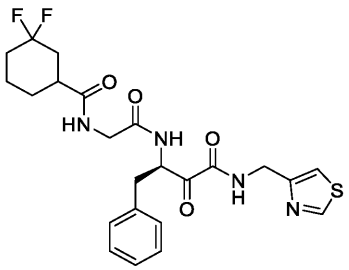
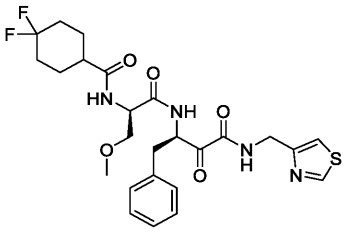
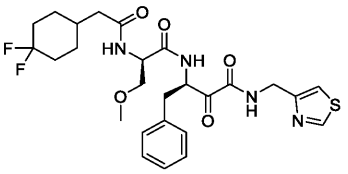
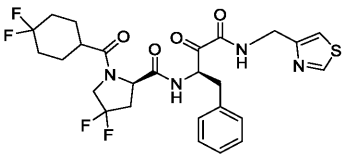
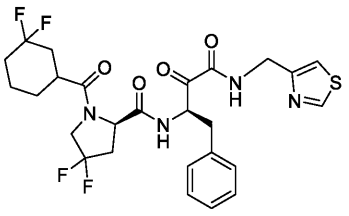
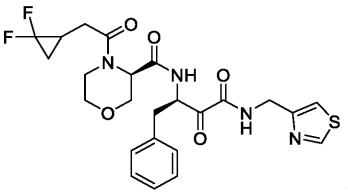
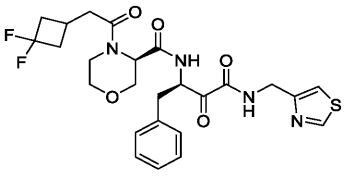
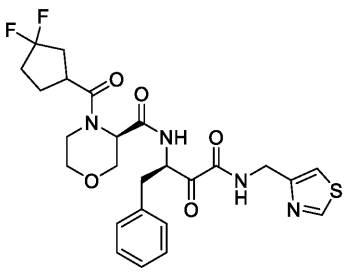
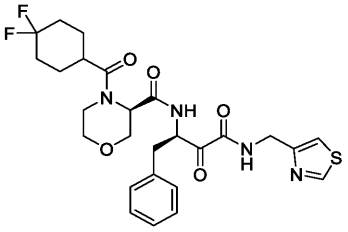
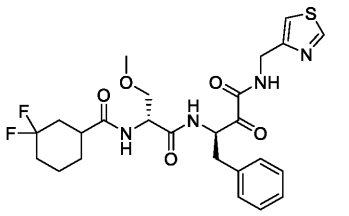
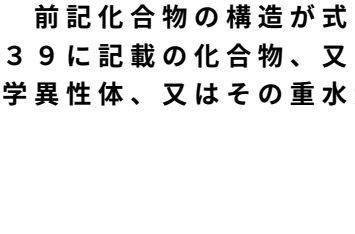
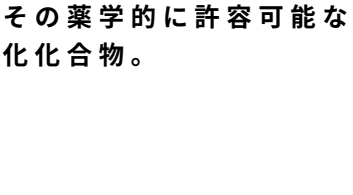


式 II-A-h-1

【請求項４６】

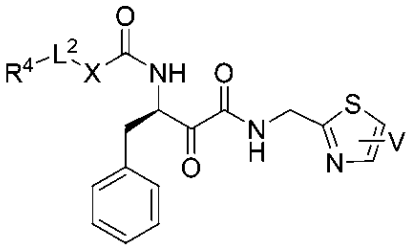
前記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりであることを特徴とする、請求項４５に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【請求項４７】

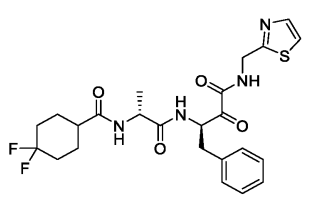
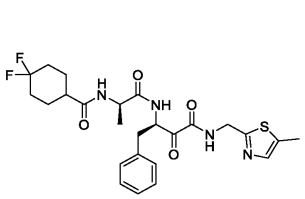
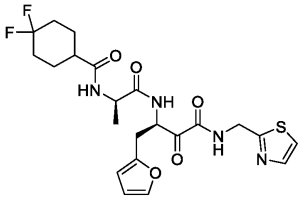
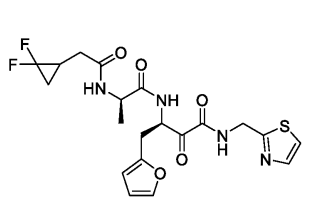
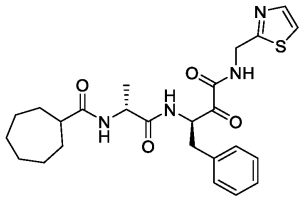
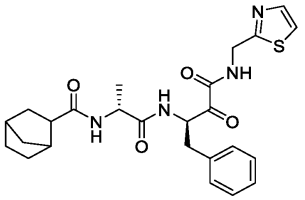
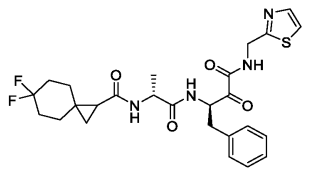
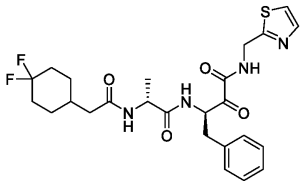
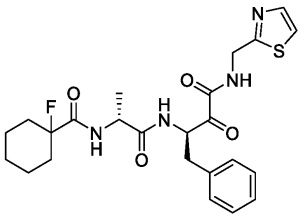
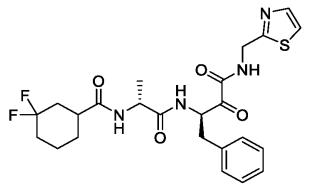
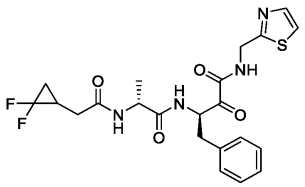
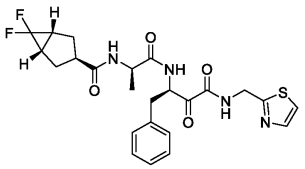
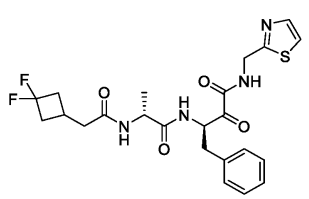
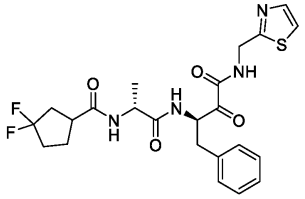
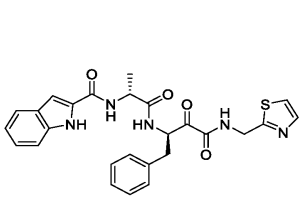
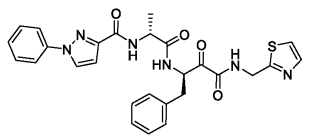
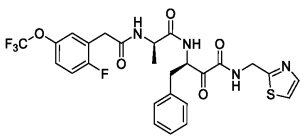
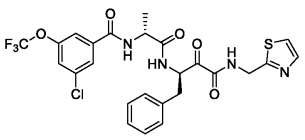
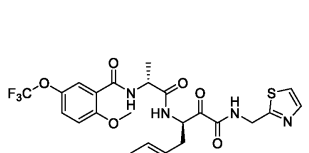
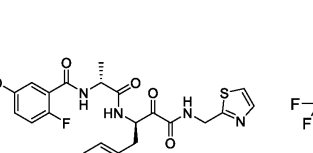
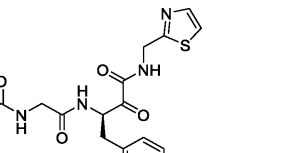
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｈ－２に示すとおりであることを特徴とする、請求項３９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-A-h-2

【請求項４８】

前記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりであることを特徴とする、請求項４７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

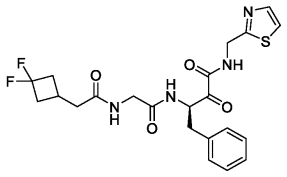
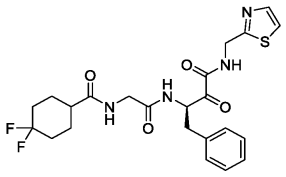
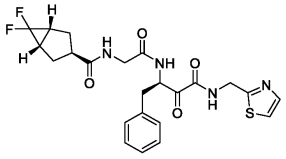
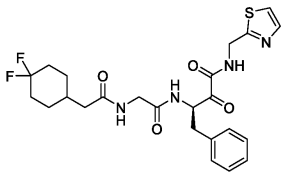
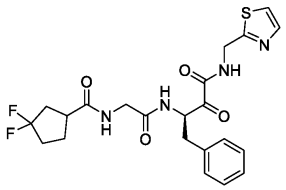
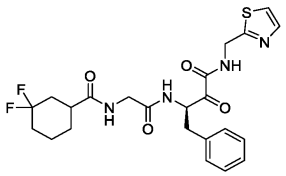
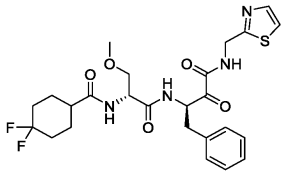
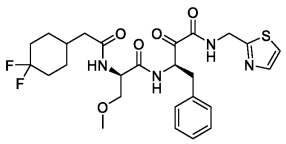
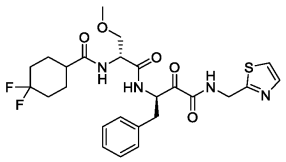
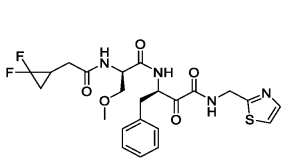
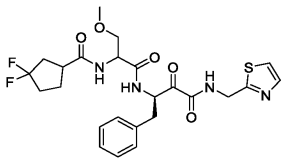
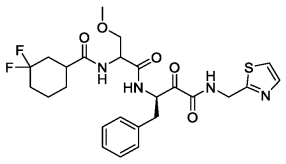
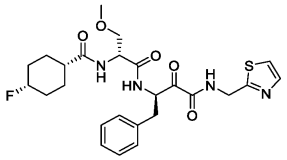
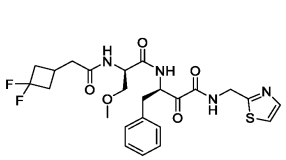
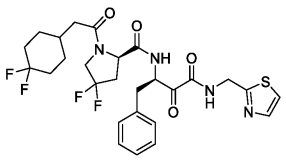
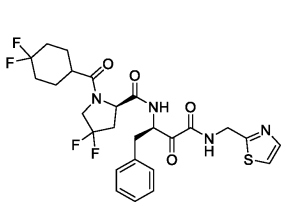
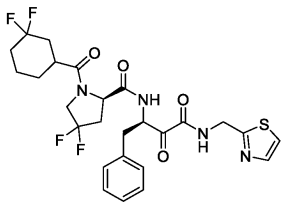
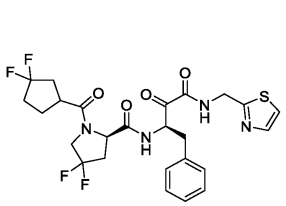
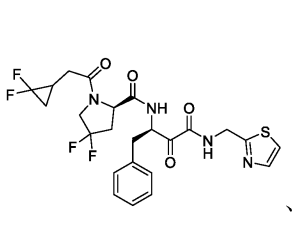
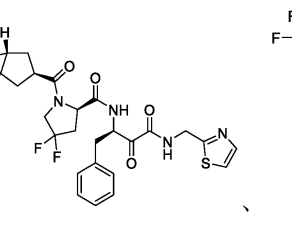
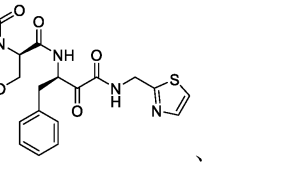
、

、

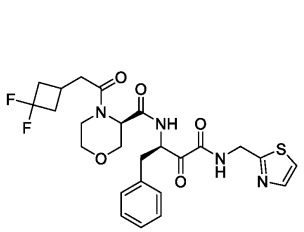
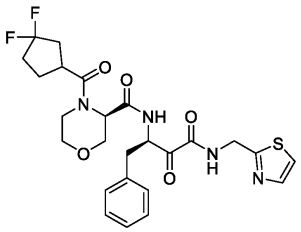
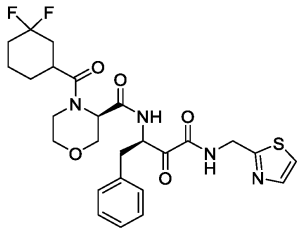
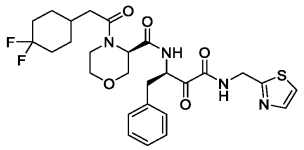
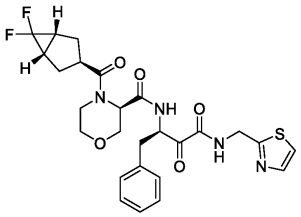
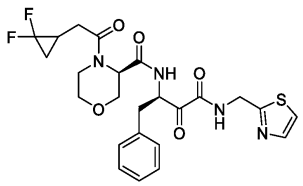
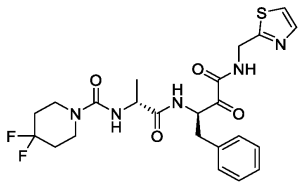
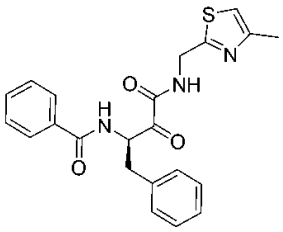
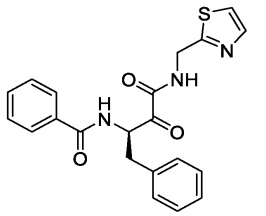
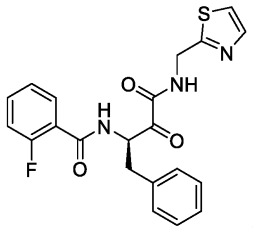
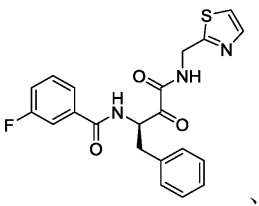
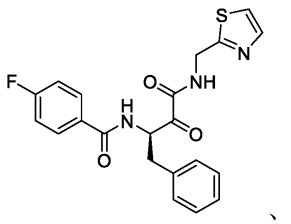
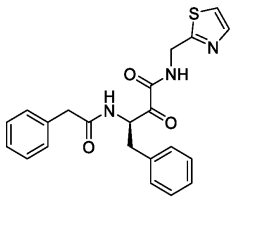
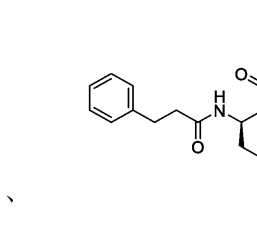
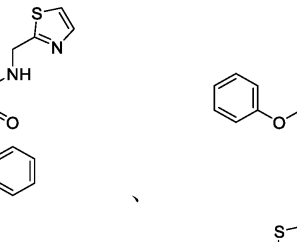
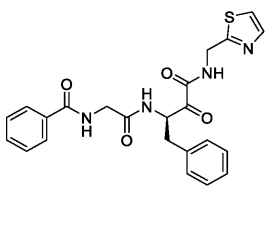
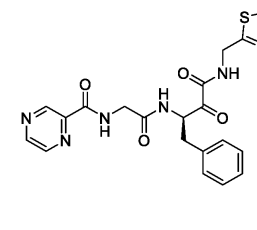
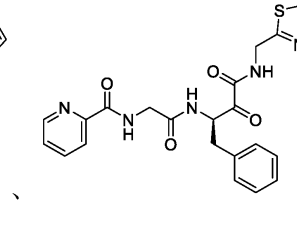
、

、

、

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
、、、

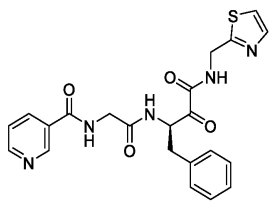
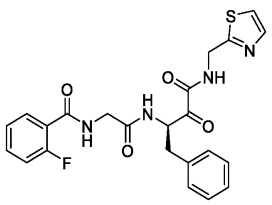
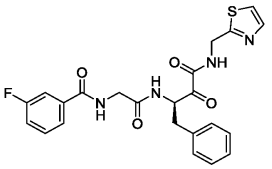
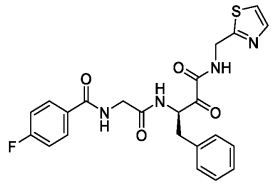
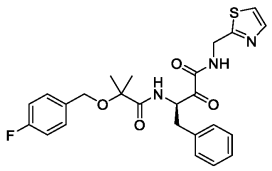
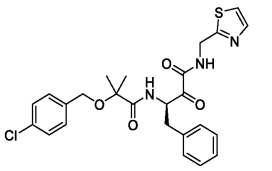
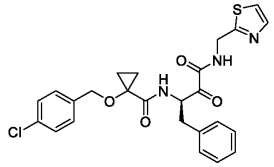
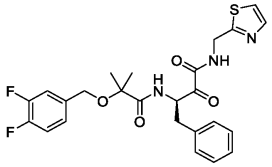
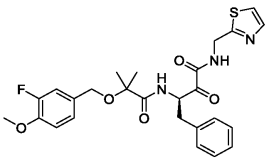
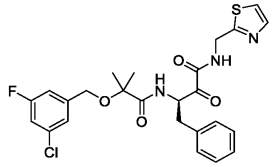
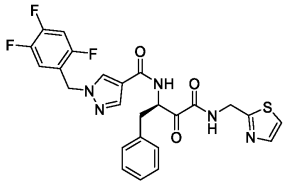
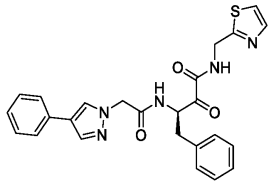
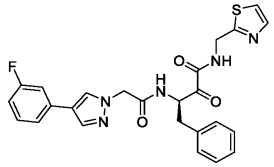
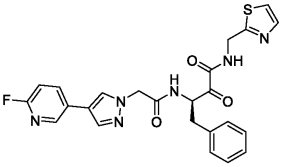
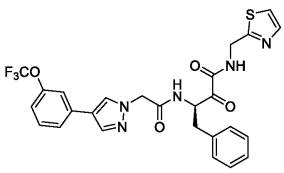
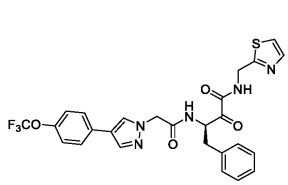
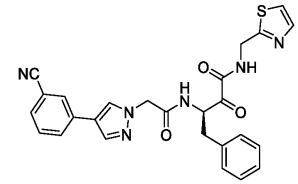
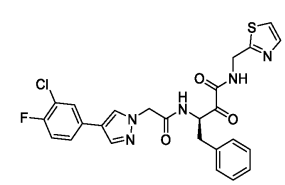
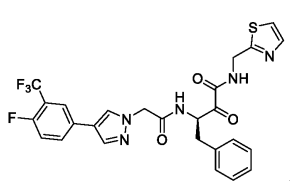
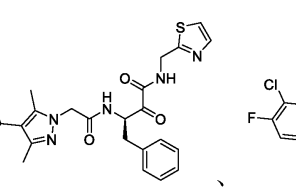
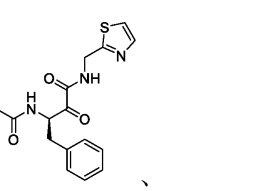
50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

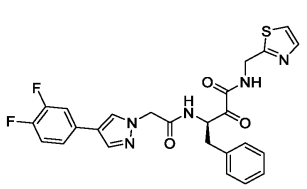
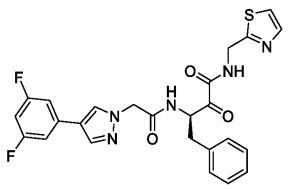
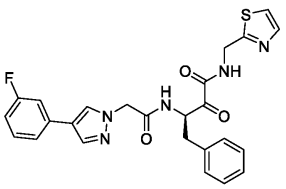
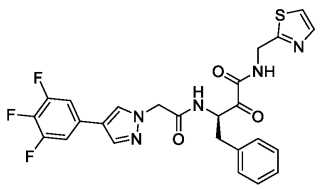
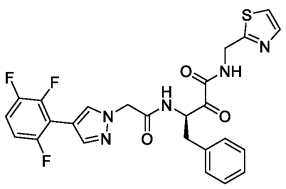
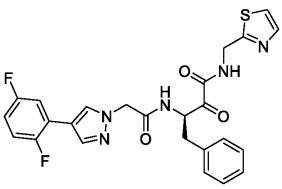
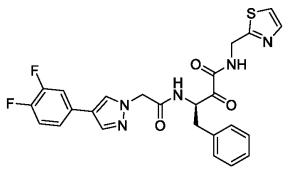
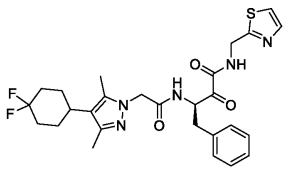
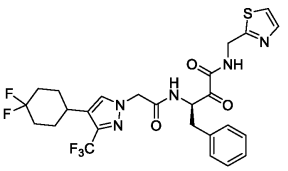
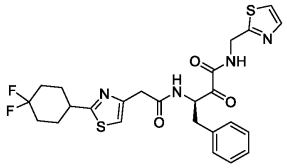
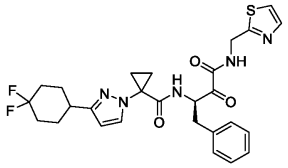
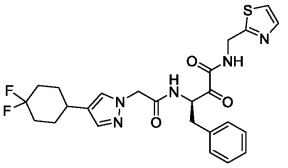
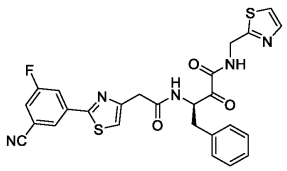
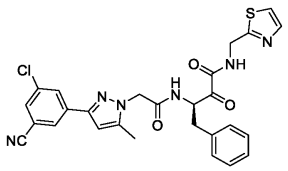
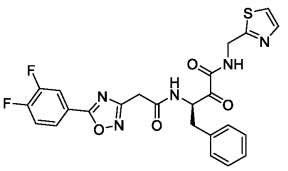
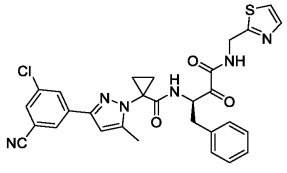
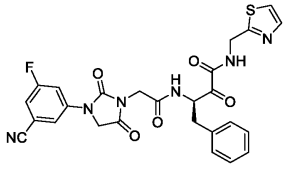
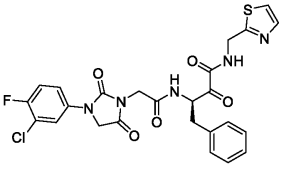
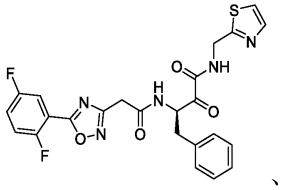
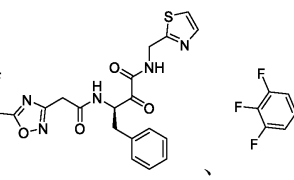
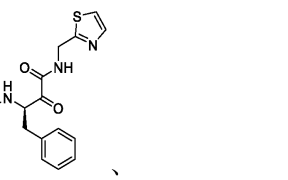
、

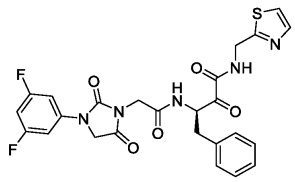
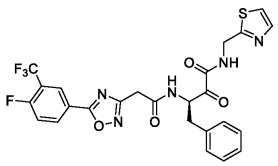
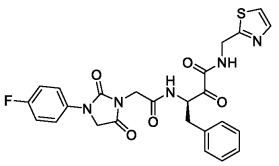
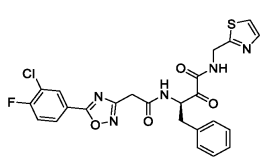
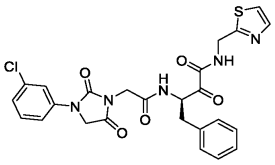
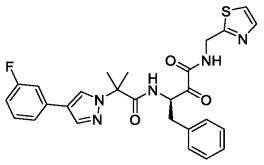
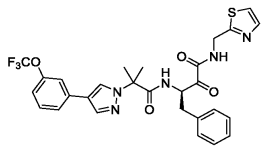
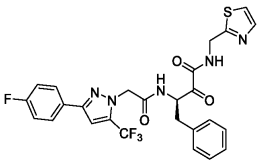
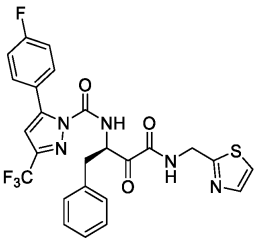
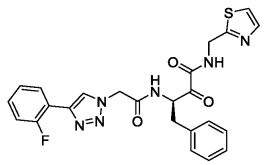
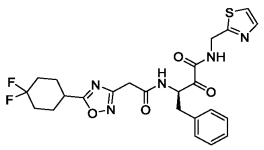
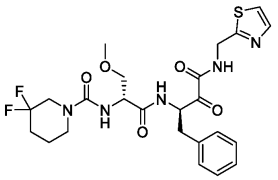
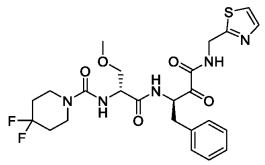
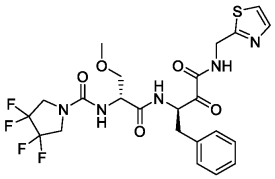
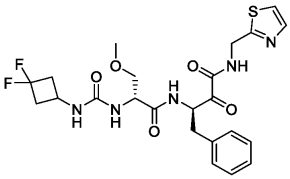
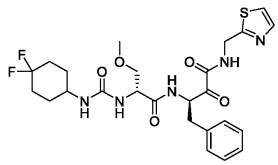
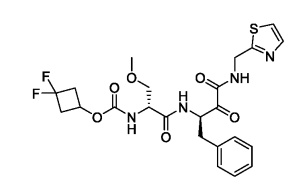
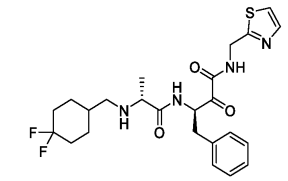
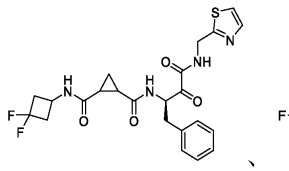
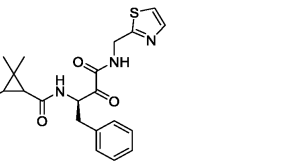
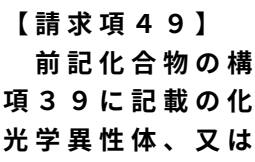
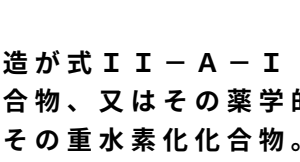

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

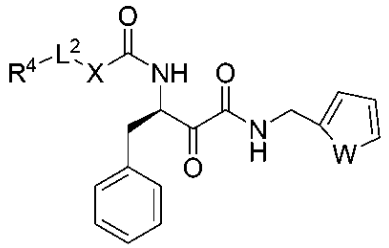
、

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
、、、
、、、

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、、
 、  、

【請求項４９】

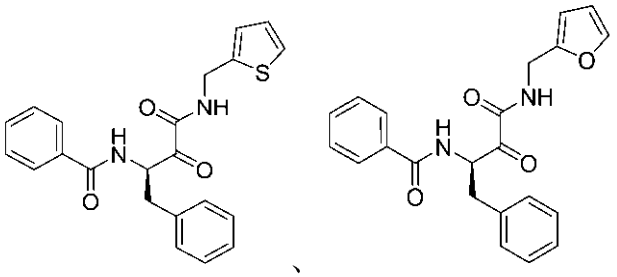
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－Ｉ’－２に示すとおりであることを特徴とする、請求項３９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-A-i’

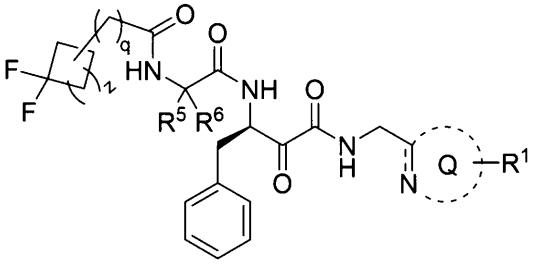
【請求項５０】

前記化合物が以下のいずれか１つの構造であることを特徴とする、請求項４９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



【請求項５１】

前記化合物が式ＩＩ－Ａ－ｊに示す構造であることを特徴とする、請求項２７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物



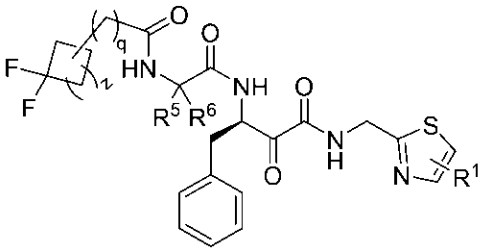
式 II-A-j

（ここで、ｚは１～３の任意の整数であり、ｑは０～４の任意の整数であり、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}の少なくとも１つは水素ではなく、

好ましくは、ｚは１、２又は３であり、ｑは０又は１である。）。

【請求項５２】

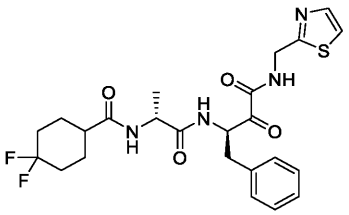
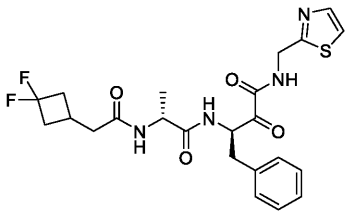
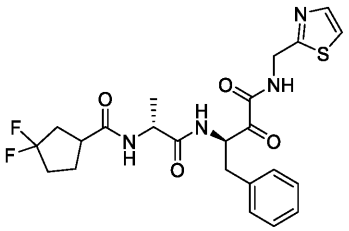
前記化合物が式ＩＩ－Ａ－ｊ－１に示す構造であることを特徴とする、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

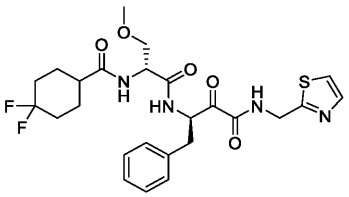
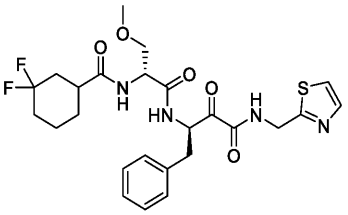
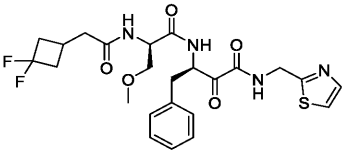


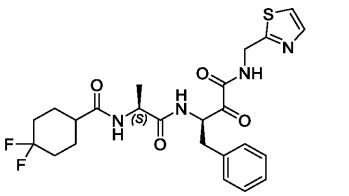
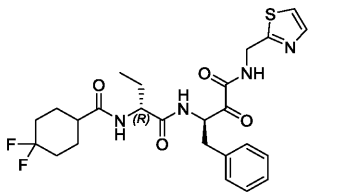
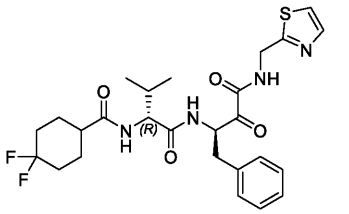
式 II-A-j-1

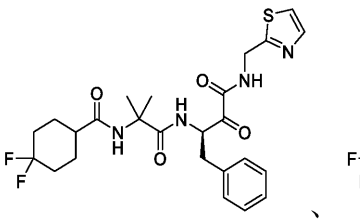
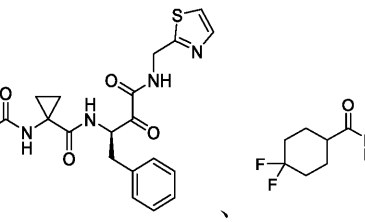
【請求項５３】

前記化合物が以下のいずれか１つの構造であることを特徴とする、請求項５２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

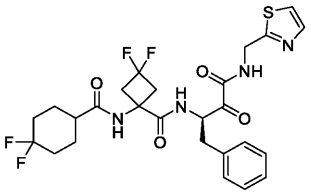
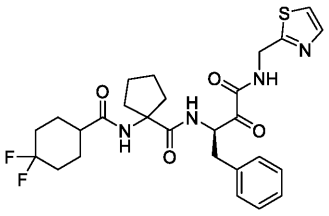
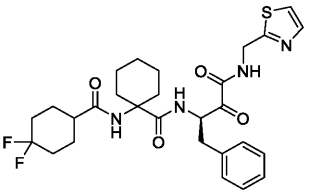
 、  、  、

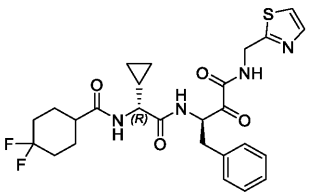
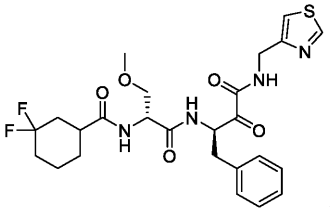
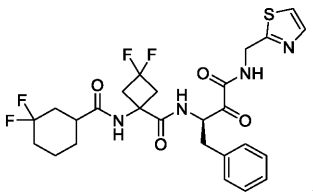
 、  、  、

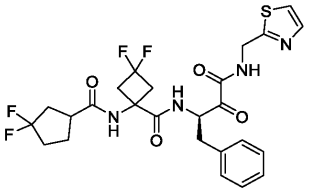
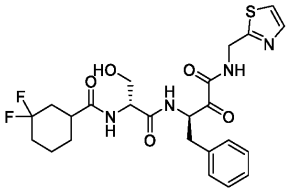
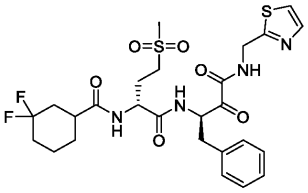
 、  、  、

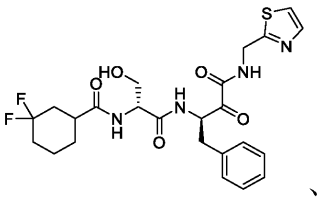
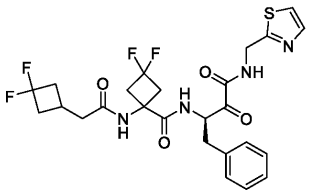
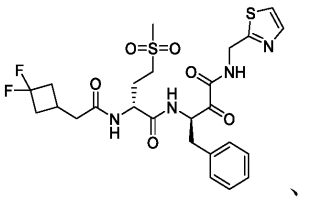
 、  、、

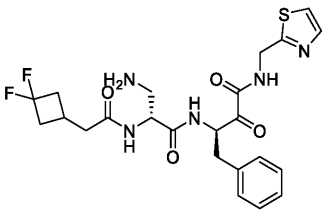
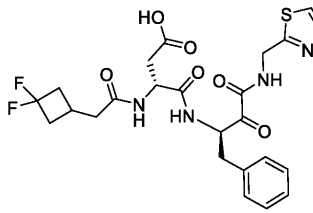
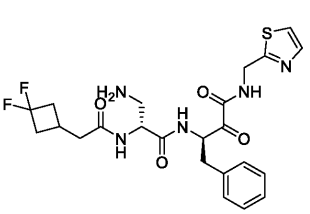
、、、、

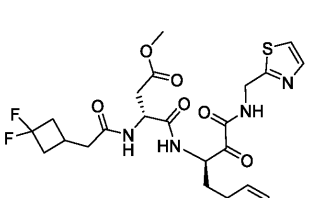
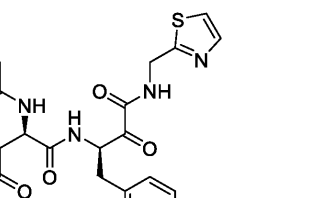
 、  、  、

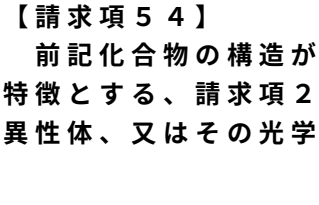
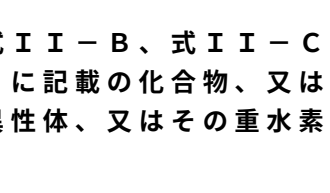
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

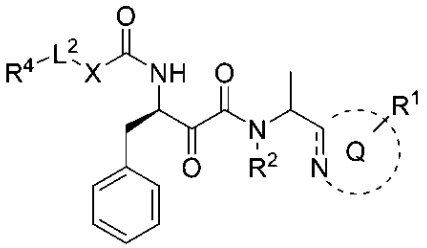
 、  、  、

 、  、、

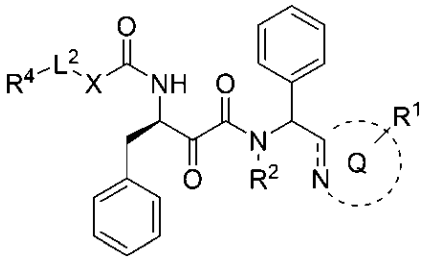
 、 

【請求項５４】

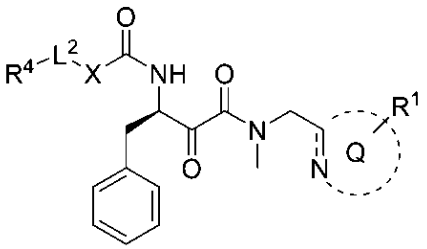
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｂ、式ＩＩ－Ｃ又は式ＩＩ－Ｄに示すとおりであることを特徴とする、請求項２６に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-B



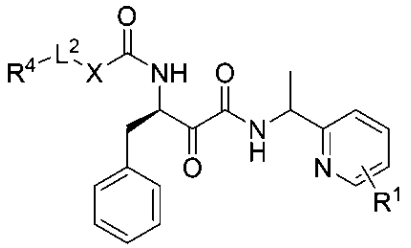
式 II-C



式 II-D

【請求項５５】

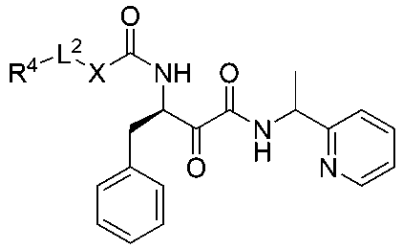
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｂ－ａに示すとおりであることを特徴とする、請求項５４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-B-a

【請求項５６】

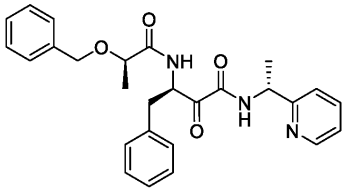
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｂ－ａ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項５５に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-B-a-1

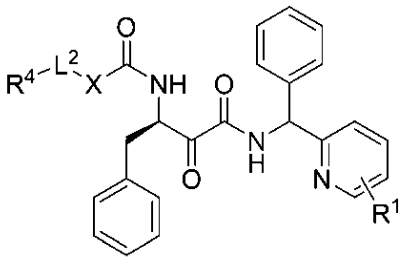
【請求項５７】

前記化合物が以下の構造であることを特徴とする、請求項５６に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



【請求項５８】

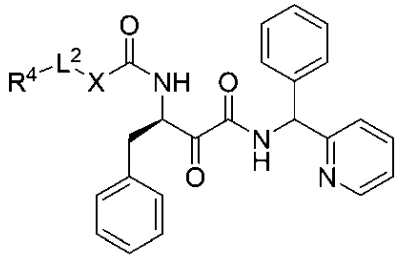
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｃ－ａに示すとおりであることを特徴とする、請求項５４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-C-a

【請求項５９】

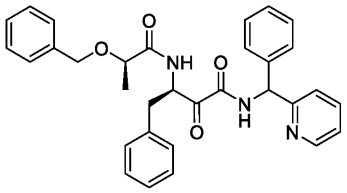
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｃ－ａ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項５８に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-C-a-1

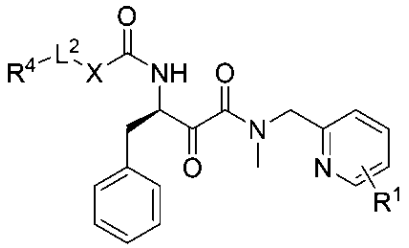
【請求項６０】

前記化合物が以下の構造であることを特徴とする、請求項５９に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



【請求項６１】

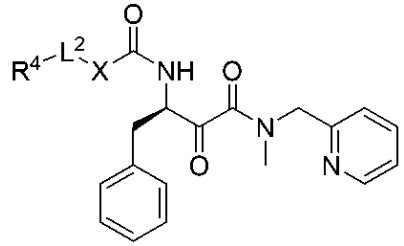
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｄ－ａに示すとおりであることを特徴とする、請求項５４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-D-a

【請求項６２】

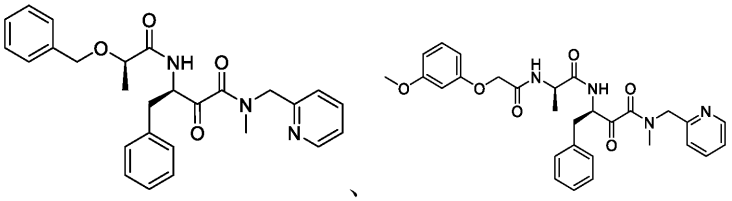
前記化合物の構造が式ＩＩ－Ｄ－ａ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項６１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



式 II-D-a-1

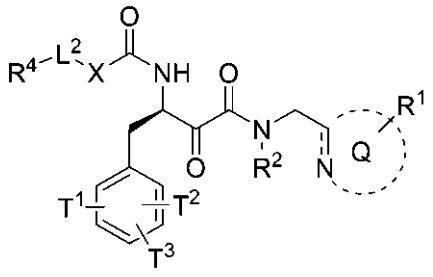
【請求項６３】

前記化合物が以下の構造であることを特徴とする、請求項６２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

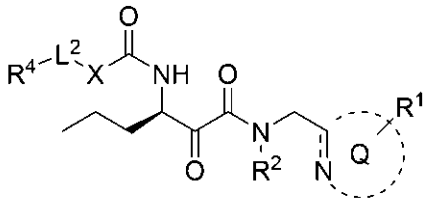


【請求項６４】

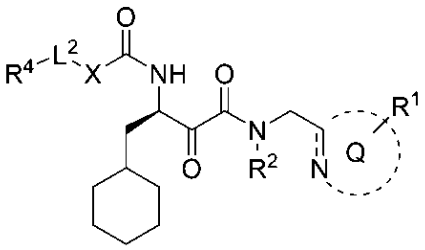
前記化合物の構造が式ＩＩＩ－Ａ、式ＩＩＩ－Ｂ、式ＩＩＩ－Ｃ、式ＩＩＩ－Ｄ、式ＩＩＩ－Ｅ又は式ＩＩＩ－Ｆに示すとおりであることを特徴とする、請求項２６に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物



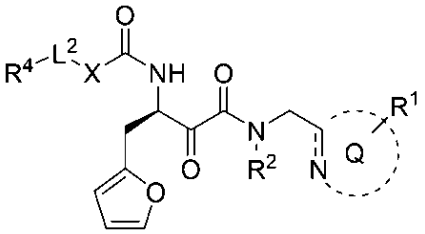
式 III-A



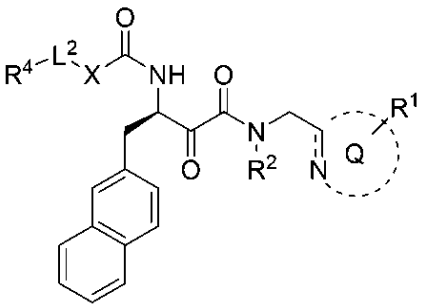
式 III-B



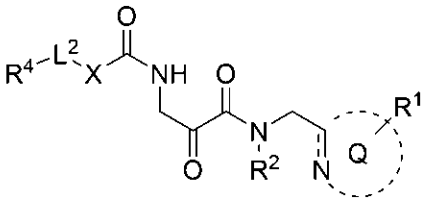
式 III-C



式 III-D



式 III-E



式 III-F

（ここで、T^1、T^2、T^3は、それぞれ独立して水素又はハロゲンから選択されるとともに、少なくとも１つはハロゲンである。）。

【請求項６５】

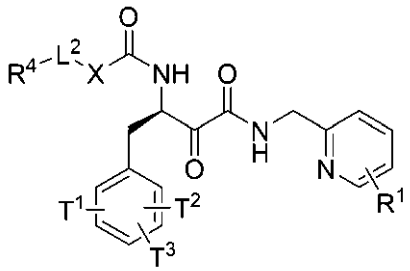
Ｔがフッ素であることを特徴とする、請求項６４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項６６】

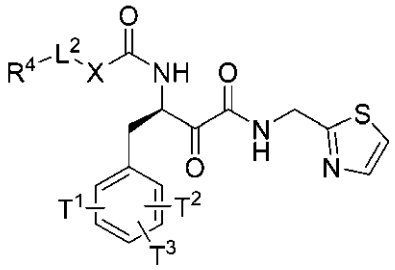
R^1が塩素又は水素であることを特徴とする、請求項６４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

【請求項６７】

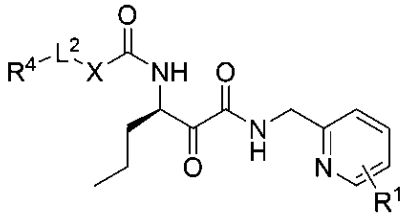
前記化合物の構造が、式ＩＩＩ－Ａ－ａ、式ＩＩＩ－Ａ－ｂ、式ＩＩＩ－Ｂ－ａ、式ＩＩＩ－Ｃ－ａ、式ＩＩＩ－Ｃ－ｂ、式ＩＩＩ－Ｄ－ａ、式ＩＩＩ－Ｄ－ｂ、式ＩＩＩ－Ｅ－ａ又は式ＩＩＩ－Ｆ－ａに示すとおりであることを特徴とする、請求項６４に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。



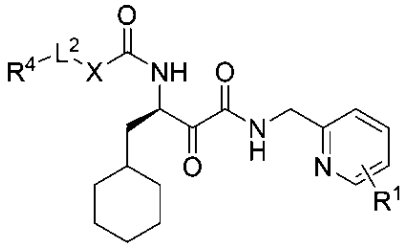
式 III-A-a



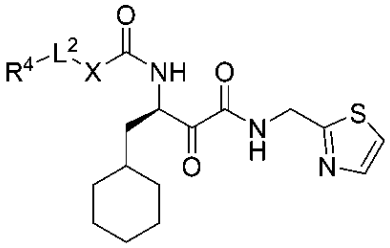
式 III-A-b



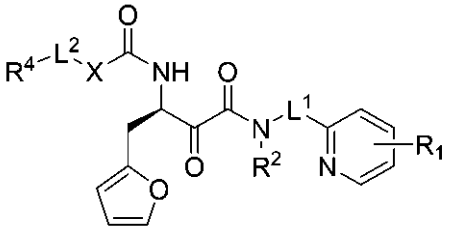
式 III-B-a



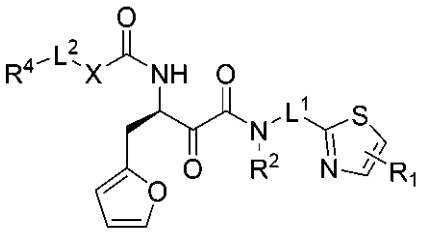
式 III-C-a



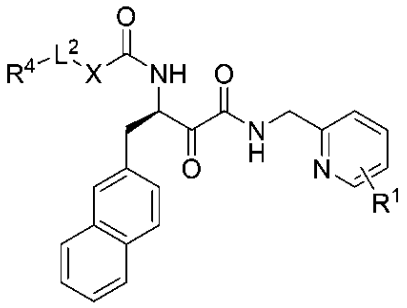
式 III-C-b



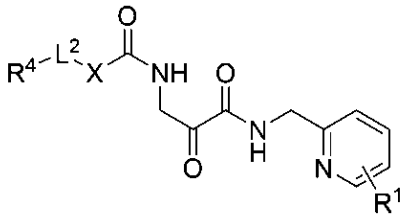
式 III-D-a



式 III-D-b



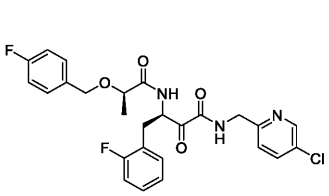
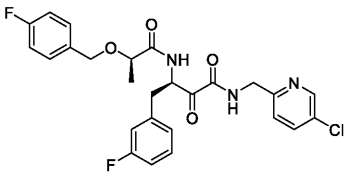
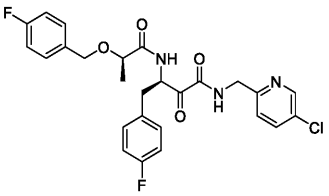
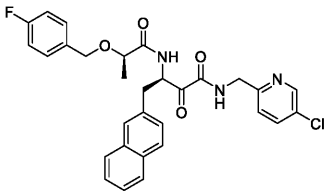
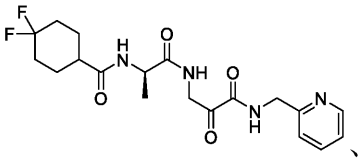
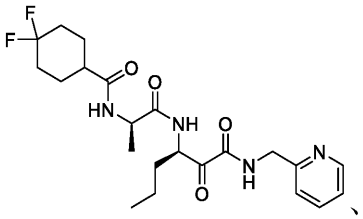
式 III-E-a

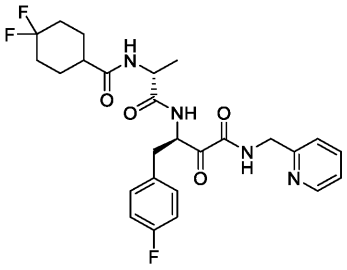
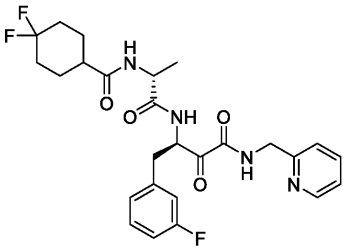
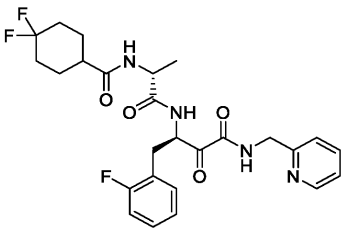


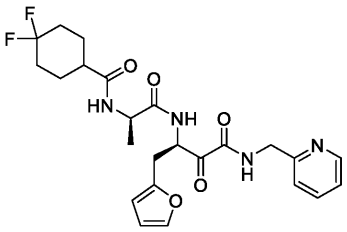
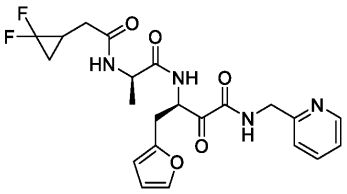
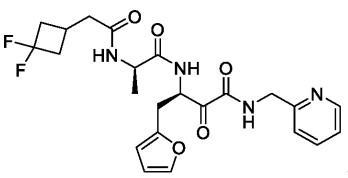
式 III-F-a

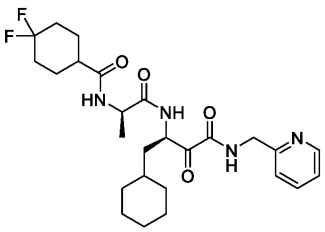
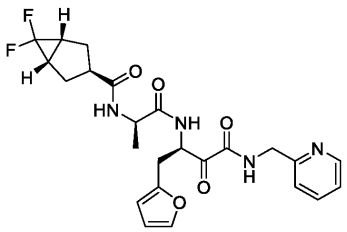
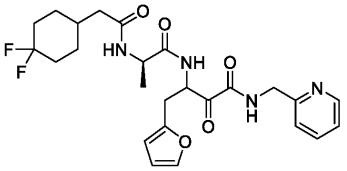
【請求項６８】

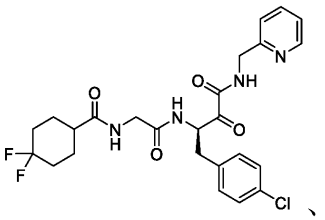
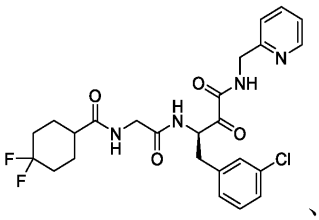
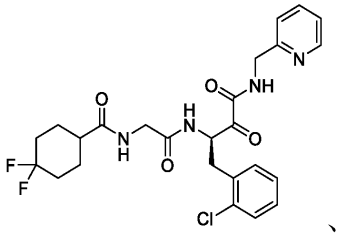
前記化合物が以下のいずれか１つの構造であることを特徴とする、請求項６７に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物。

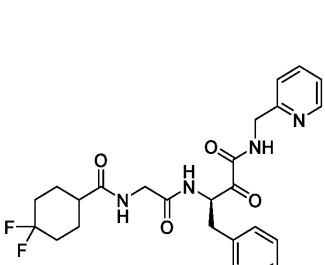
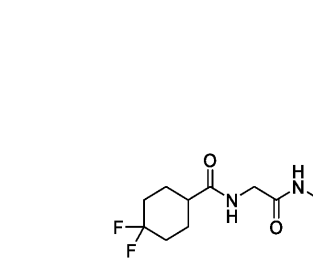
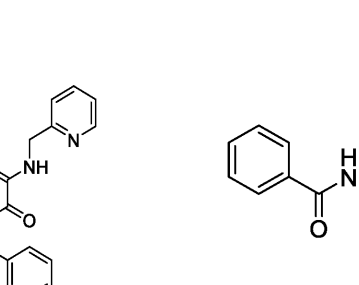

、

、

、

、

、

、

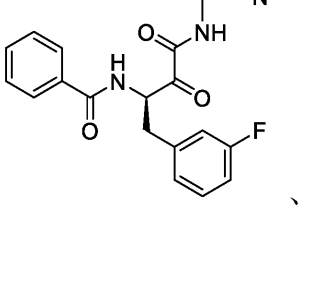
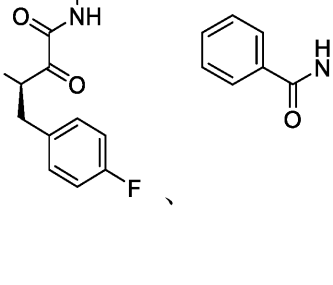
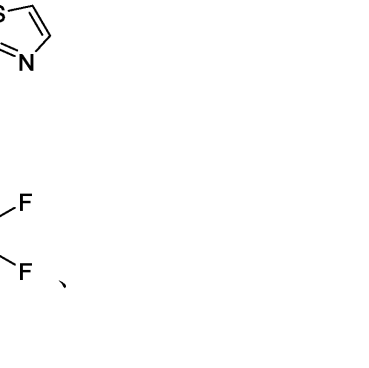
 、  、  、

 、  、  、

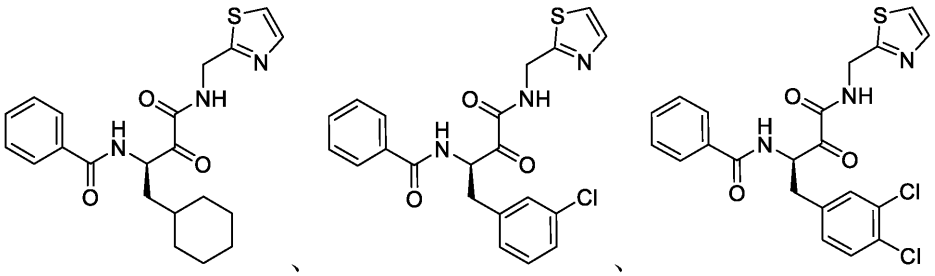
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

、、、



【請求項６９】
請求項１～６８のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物を活性成分とし、薬学的に許容可能な補助材料を加えて製造された製剤であることを特徴とする、薬物組成物。
【請求項７０】
請求項１～６８のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物の、コロナウイルス関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物の製造における使用。
【請求項７１】
前記コロナウイルス関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物が、抗コロナウイルスの薬物であることを特徴とする、請求項７０に記載の使用。
【請求項７２】
前記抗コロナウイルスの薬物が、コロナウイルスの細胞への感染を阻害する薬物であることを特徴とする、請求項７１に記載の使用。
【請求項７３】
前記抗コロナウイルスの薬物が、コロナウイルスタンパク質加水分解酵素阻害剤であり、好ましくはコロナウイルスメインプロテアーゼ阻害剤であることを特徴とする、請求項７１に記載の使用。
【請求項７４】
前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＨｃｏＶ－２２９Ｅ、ＨｃｏＶ－ＮＬ６３、ＨｃｏＶ－ＨＫＵ１又はＨｃｏＶ－ＯＣ４３であり、好ましくはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２であることを特徴とする、請求項７０～７３のいずれか１つに記載の使用。
【請求項７５】
前記コロナウイルス関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物が、新型コロナウイルス肺炎ＣＯＶＩＤ－１９を予防及び／又は治療するための薬物であることを特徴とする、請求項７４に記載の使用。
【請求項７６】
前記コロナウイルスメインプロテアーゼ阻害剤が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｍ^{pro}阻害剤であることを特徴とする、請求項７４に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は有機合成薬物の技術分野に属し、具体的にはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｍ^{pro}に対する阻害活性を有するケトアミド系誘導体及びその調製方法と使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
２０１９年に、コロナウイルス肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９、新型コロナウイルス肺炎とも称する）は、重症急性呼吸器症候群であるコロナウイルス２型（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、新型コロナウイルスとも称する）によって引き起こされ、２０２２年２月現在、累計４億人超が感染し、６００万人近くが死亡している。現時点では、経口による抗ＳＡＲＳ－Ｃ

ｏＶ－２薬物の経口薬が２種類のみ市販されている。メルク社（Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ．，Ｉｎｃ．）が開発したＲｄＲｐを作用標的とするモルヌピラビル（Ｍｏｌｎｕｐｉｒａｖｉｒ）は、ヌクレオシド類似体として突然変異による副作用及び遺伝毒性を有する可能性があり、その安全性はさらに多くのデータによって証明する必要がある。もう１種類は、ファイザー社（Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ．）が開発した、ウイルスのメインプロテアーゼを標的とする経口薬ＰＦ－０７３２１３３２であるが、これはヒトの体内のシトクロムＣＹＰ酵素によって容易に代謝されるため、その抗ウイルス効果を達成するためにリトナビルと併用する必要がある。従って、現在、安全且つ有効であり経口投与可能な抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２薬物の開発が急務となっている。

【０００３】

コロナウイルスのゲノムＲＮＡは、長さが約３０ｋｎｔであり、５’キャップ構造及び３’－ポリ－ａ尾部を有し、少なくとも６つのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を含む。最初のＯＲＦ（ＯＲＦ１ａ／ｂ）は、ゲノムの長さの約３分の２を占め、２種類のポリタンパク質であるｐｐ１ａ及びｐｐ１ａｂを直接翻訳し、ＯＲＦ１ａとＯＲＦ１ｂとの間にはａ－１フレームシフトが存在する。これらのポリタンパク質は、メインプロテアーゼ（略称Ｍｐｒｏ、３Ｃ様プロテアーゼ（３　ＣＬｐｒｏ）とも称される）及び１つ又は２つのパパイン様プロテアーゼ（ＰＬＰｓ）によって加工されたもので、１６の非構造タンパク質に変換される。これらの非構造タンパク質は、サブゲノムＲＮＡの産生に関与し、４種類の主要な構造タンパク質（エンベロープ（Ｅ）、膜（Ｍ）、スパイク（Ｓ）及びヌクレオカプシド（Ｎ）タンパク質）と、他の補助タンパク質をコードすることによって、ウイルスの複製と侵入のプロセスを完了する。

【０００４】

Ｍｐｒｏは、重複するｐｐ１ａ及びｐｐ１ａｂポリタンパク質を加水分解的に切断して機能性タンパク質にするが、これはウイルス複製プロセスにおける重要なステップである。ＲｄＲｐやｎｓｐ１３などのウイルス複製に必須の酵素は、事前のタンパク質の加水分解による放出がなければ、完全に機能して複製を完了することはできない。従って、ウイルスのＭｐｒｏの阻害は、感染性ウイルス粒子の産生を阻止し、それによって疾患の症状を緩和することができる。

【０００５】

Ｍｐｒｏはコロナウイルス内では保守的なものであり、異なるコロナウイルスにおけるＭｐｒｏの基質には、いくつかの共通する特徴がある。すなわち、Ｎ末端からＣ末端へのアミノ酸は、対になって番号付けされ（－Ｐ４－Ｐ３－Ｐ２－Ｐ１↓Ｐ１’－Ｐ２’－Ｐ３’）、切断点がＰ１とＰ１’との間にある。特に、Ｍｐｒｏは、宿主プロテアーゼには存在しない、Ｐ１部位（Ｌｅｕ－Ｇｌｎ↓（Ｓｅｒ，Ａｌａ，Ｇｌｙ））におけるグルタミンに対する独特の基質選好性を持っており、これは、ウイルスのＭｐｒｏを標的とすることによって高い選択性を実現できることを示している。従って、ウイルスがこのプロテアーゼの正確な機能に絶対的に依存していることに加え、相同なヒトプロテアーゼが欠如していることから、Ｍｐｒｏは理想的な抗ウイルスの標的となる。

【０００６】

よって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスのＭｐｒｏ酵素活性を効果的に阻害することができる経口薬物を開発することが急務となっている。

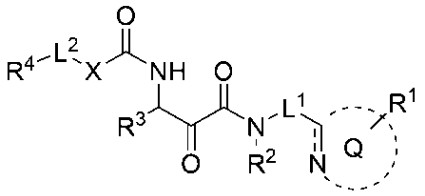
【発明の概要】

【０００７】

本発明の目的は、新規なケトアミド系誘導体及びその製薬における使用を提供することである。

【０００８】

本発明は、式Ｉに示す化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物を提供する。



式Ｉ

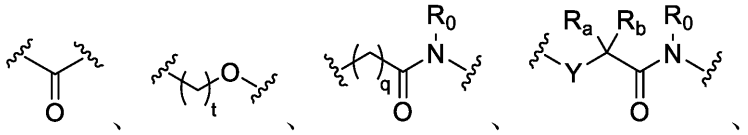
（ここで、Ｑは含窒素ヘテロアリール環又は含窒素縮合ヘテロアリール環であり、
Ｒ^{1}は、水素、未置換又はハロゲン化されたＣ$_{1～8}$アルキル基、未置換又はハロゲン化されたＣ$_{1～8}$アルコキシ基、ハロゲン、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、飽和３～８員シクロアルキル基、ＮＨＣＯＲ^{1a}から選択され、Ｒ^{1a}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員ヘテロシクリル基、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基から選択され、
Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ基、ハロゲン、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、飽和３～８員シクロアルキル基から選択され、
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ基、ハロゲン、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、飽和３～８員シクロアルキル基、ＣＨ$_{2}$Ｒ^{3a}から選択され、Ｒ^{3a}は、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員ヘテロシクリル基、未置換又はハロゲン化された飽和３～８員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基、未置換又はハロゲン化された縮合環アリール基から選択され、
Ｒ^{4}は、水素、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：　Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ基、飽和３～８員シクロアルキル基、飽和３～８員ヘテロシクリル基、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、架橋環基、縮合環アリール基、縮合ヘテロアリール基、又は飽和５～６員ヘテロシクリル基５～６員アリール基、から選択され、
前記置換された基の置換基はＲ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}、Ｒ^{4d}であり、且つそれぞれ独立して
水素、ハロゲン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、エステル基、トリメチルシリル基、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＳＯ$_{2}$Ｒ’、－ＣＯＯＲ’’、又は
ハロゲン、シアノ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基のうちの任意の１種若しくは複数種で置換された又は未置換の以下のいずれか１つの基：Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ基、ベンジル基、ピリジル基若しくは飽和３～６員シクロアルキル基
から選択され、前記Ｒ’、Ｒ’’はそれぞれ独立してＣ$_{8}$アルキル基
から選択され、ｍは０～３の整数であり、
又は、前記Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}が結合して、ハロゲン化された若しくは未置換の飽和３～６員炭素環又はハロゲン化された若しくは未置換の炭素複素環を形成し、
Ｌ^{1}は、無し、置換若しくは未置換の－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－又は置換若しくは未置換の－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－Ｏ－、－ＮＨＣＯ－、－ＮＨＳＯ$_{2}$－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨ－から選択され、ｎは１～３の任意の整数であり、前記置換の置換基はＣ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基又はフェニル基であり、
Ｘは、無し、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}Ｒ^{6}、Ｏ又はＳＯ$_{2}$から選択され、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}は、それぞれ独立して
水素、ハロゲン、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}が置換又は未置換のＣ$_{1～8}$アルキル基から選択されるか、又はＲ^{5}、Ｒ^{6}が結合して、Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}が置換若しくは未置換の飽和３～８員シクロアルキル基又は置換若しくは未置換の飽和３～８員ヘテロシクリル基を形成

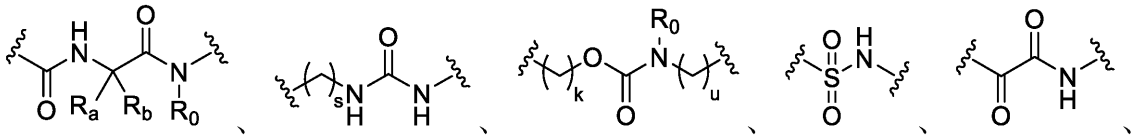
し、

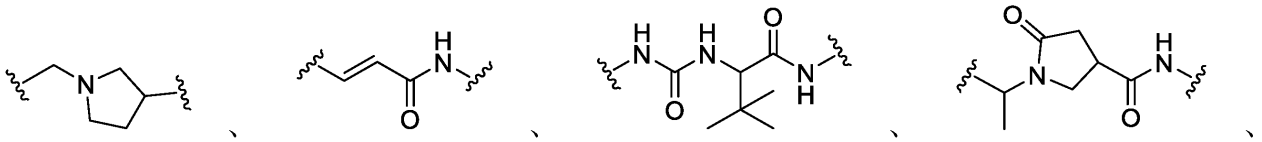
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}は、それぞれ独立して水素、アルキニル基、ヒドロキシ基、－$CONH_2$、－$N(CH_3)_2$、ハロゲン、$C_{1\sim8}$アルコキシ基、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基から選択されるか、又はR^{5a}、R^{5b}、R^{5c}のうちの任意の２つが結合して飽和３～８員シクロアルキル基又は飽和３～８員ヘテロシクリル基を形成し、

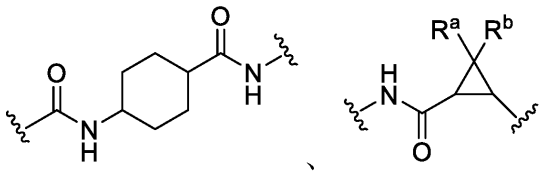
R^{6a}、R^{6b}は、それぞれ独立して水素、アルケニル基、ハロゲン、ハロゲン置換又は未置換の$C_{1\sim8}$アルキル基から選択されるか、又はR^{6a}、R^{6b}が結合して５～６員アリール基を形成し、

L^2は、無し、

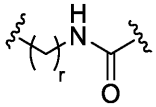








又はR_a、R_bが置換又は未置換の



から選択され、

ここで、R_0は、水素、$C_{1\sim3}$アルキル基であるか、又はR_5に結合して、置換又は未置換の架橋環、置換又は未置換の飽和３～６員環又は置換又は未置換の飽和３～６員環ベンゼン環の構造を形成し、前記置換の構造の置換基が$C_{1\sim3}$アルキル基又はハロゲンであり、

R_a、R_bは、それぞれ独立して水素、シアノ基、$C_{1\sim5}$アルキル基、３～６員シクロアルキル基から選択されるか、又はR_a、R_bが結合して飽和３～６員炭素環を形成し、

ＹはＯ又はＳであり、

ｔは０～３の任意の整数であり、ｑは０～４の任意の整数であり、ｒは０～３の任意の整数であり、ｓは０～３の任意の整数であり、ｋは０～３の任意の整数であり、ｕは０～３の任意の整数である。）。

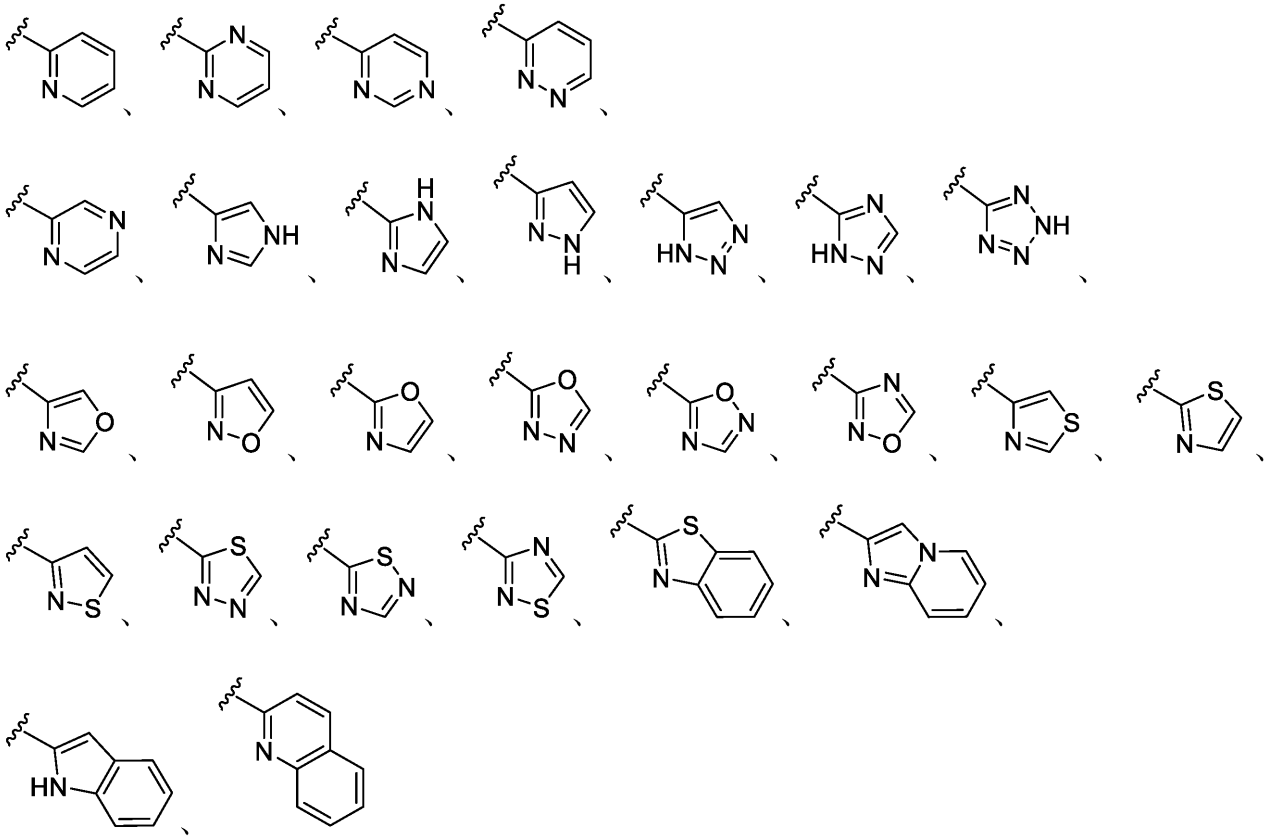
【０００９】

さらに、上記Ｑが５～６員含窒素ヘテロアリール環、５員６員含窒素ヘテロアリール環

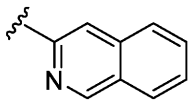
、又は６員６員含窒素縮合ヘテロアリール環である。

【００１０】

さらに、上記Ｑが



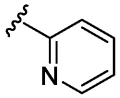
又は



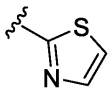
である。

【００１１】

さらに、上記Ｑが



又は



である。

【００１２】

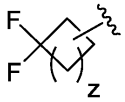
さらに、上記Ｒ^{1}が水素、ハロゲン、ハロゲン化された又は未置換のＣ$_{1～8}$アルキル基又は未置換のＣ$_{1～8}$アルコキシ基である。

【００１３】

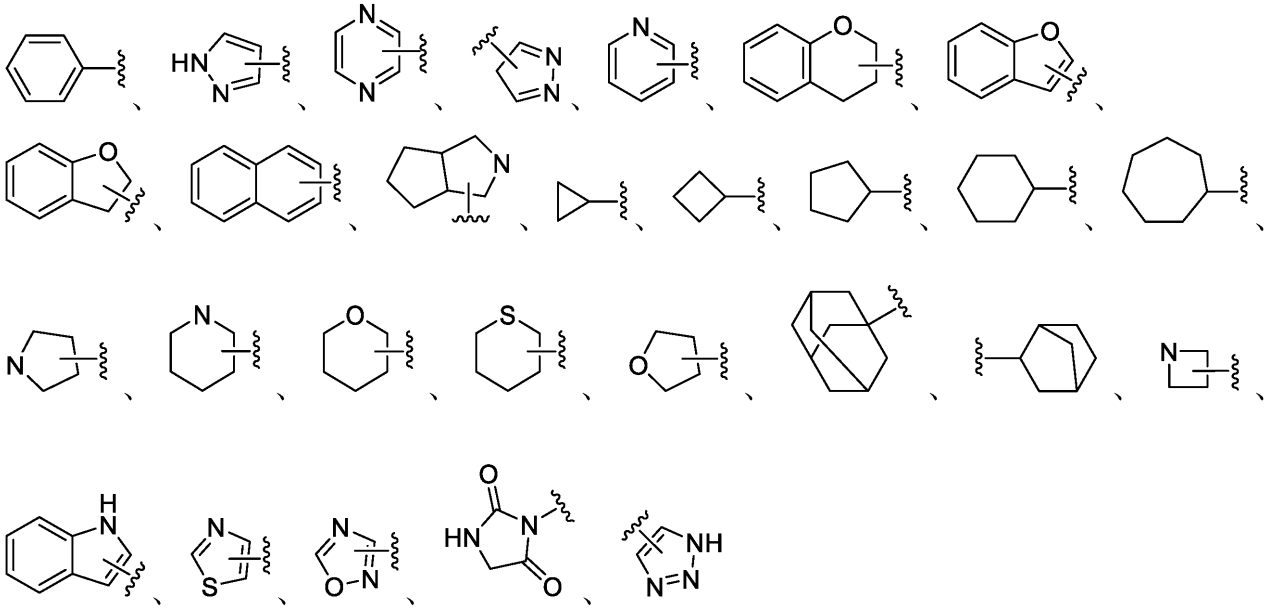
さらに、上記Ｒ^{1}が水素、ハロゲン、ハロゲン化された又は未置換のＣ$_{1～3}$アルキル基又は未置換のＣ$_{1～3}$アルコキシ基である。

【００１４】
さらに、上記R^1が水素、フッ素、塩素、メチル基、メトキシ基又は－CF_3である。
【００１５】
さらに、上記R^2が水素又は$C_{1～8}$アルキル基である。
【００１６】
さらに、上記R^2が水素又はメチル基である。
【００１７】
さらに、上記R^3が水素又はCH_2R^{3a}であり、R^{3a}が未置換又はハロゲン化された$C_{1～4}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基又は未置換又はハロゲン化された縮合環アリール基から選択される。
【００１８】
さらに、上記R^3が水素又はCH_2R^{3a}であり、R^{3a}が未置換又はハロゲン化された$C_{1～2}$アルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員シクロアルキル基、未置換又はハロゲン化された５～６員アリール基、未置換又はハロゲン化された５～６員ヘテロアリール基又は未置換又はハロゲン化されたナフチル基から選択される。
【００１９】
さらに、上記R^3が水素又はCH_2R^{3a}であり、R^{3a}がフェニル基、エチル基、シクロヘキシル基、フリル基、ナフチル基又はＦ置換のフェニル基から選択される。
【００２０】
さらに、上記R^4が、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～4}$アルキル基、$C_{1～4}$アルコキシ基、飽和３～７員シクロアルキル基、飽和４～６員ヘテロシクリル基、５～６員アリール基、５～６員ヘテロアリール基、架橋環基、ナフチル基、５～６員芳香族ヘテロシクリル基フェニル基又は飽和５～６員ヘテロシクリル基フェニル基から選択され、
前記置換された基の置換基がR^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}であり、且つそれぞれ独立して
水素、ハロゲン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、エステル基、トリメチルシリル基、－$(CH_2)_m$－SO_2R'、－$COOR''$、
ハロゲン置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～3}$アルキル基、$C_{1～3}$アルコキシ基又は飽和３～４員シクロアルキル基
から選択され、前記Ｒ’、Ｒ’’がそれぞれ独立してC_4アルキル基から選択され、ｍが０～２の整数であり、
又は、前記R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}のうちの任意の２つが結合して、ハロゲン化された又は未置換の飽和３～６員炭素環又は複素環を形成する。
【００２１】
さらに、上記R^4が、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～4}$アルキル基、$C_{1～4}$アルコキシ基、飽和３～７員シクロアルキル基、飽和４～６員ヘテロシクリル基、５～６員アリール基、５～６員アザアリール基、架橋環基、ナフチル基、ベンゾフリル基、ベンゾピリジル基、又は飽和５～６員酸素複素環基フェニル基から選択され、
前記置換された基の置換基がR^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}であり、且つそれぞれ独立して
水素、ハロゲン、フェニル基、シアノ基、ヒドロキシ基、エステル基、トリメチルシリル基、－$(CH_2)_m$－SO_2R'、－$COOR''$、
ハロゲン置換又は未置換の以下のいずれか１つの基：$C_{1～3}$アルキル基、$C_{1～3}$アルコキシ基又は飽和３員シクロアルキル基
から選択され、前記Ｒ’、Ｒ’’がそれぞれ独立してC_4アルキル基から選択され、ｍが０又は１であり、
又は、前記R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}のうちの任意の２つが結合して、ハロゲン化された又は未置換の飽和３～６員炭素環又は酸素複素環を形成する。

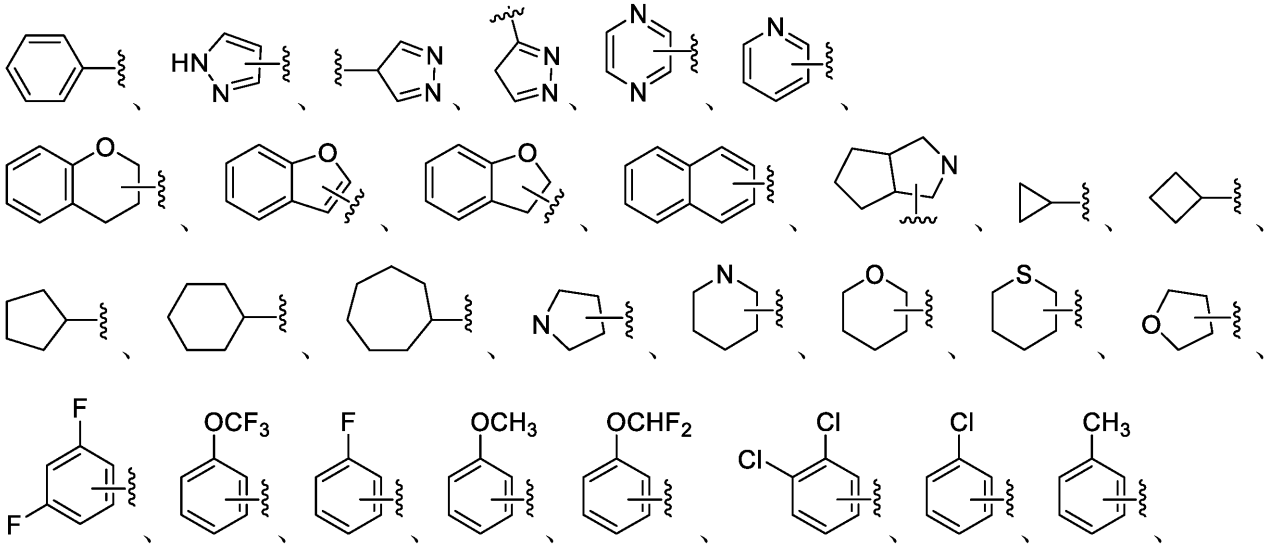
【００２２】
さらに、上記Ｒ^{4}がフッ素置換の飽和４～６員シクロアルキル基である。
【００２３】
さらに、上記Ｒ^{4}が２つのフッ素置換の飽和４～６員シクロアルキル基である。
【００２４】
さらに、上記Ｒ^{4}が

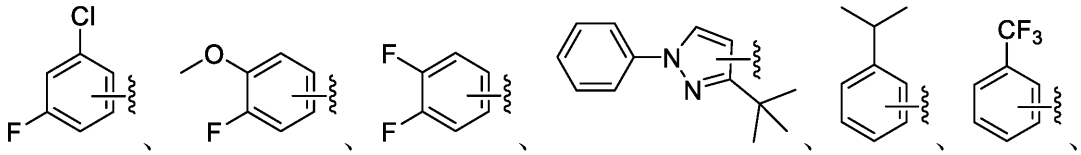
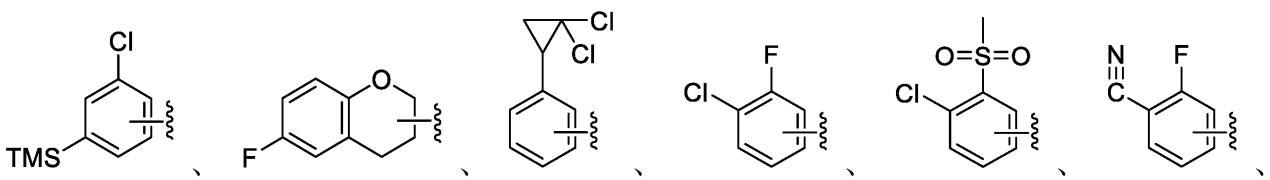
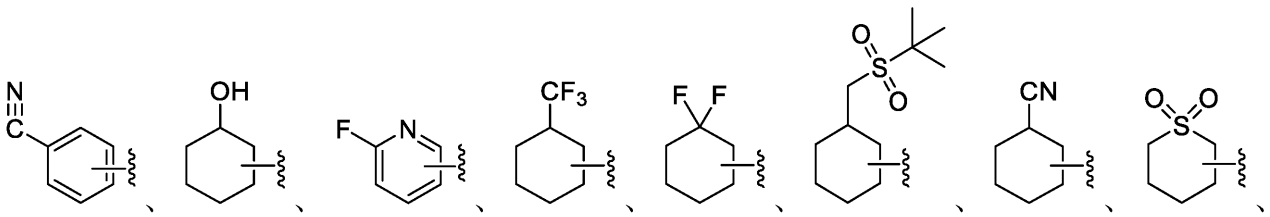
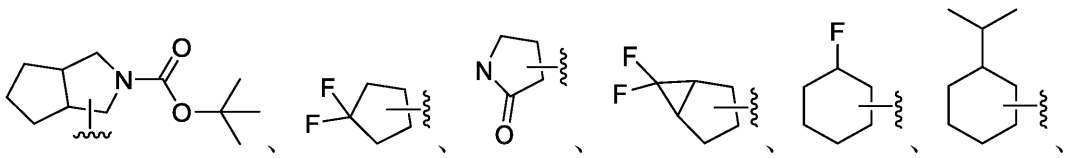
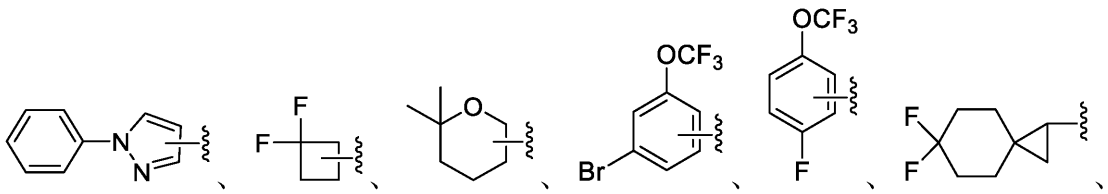
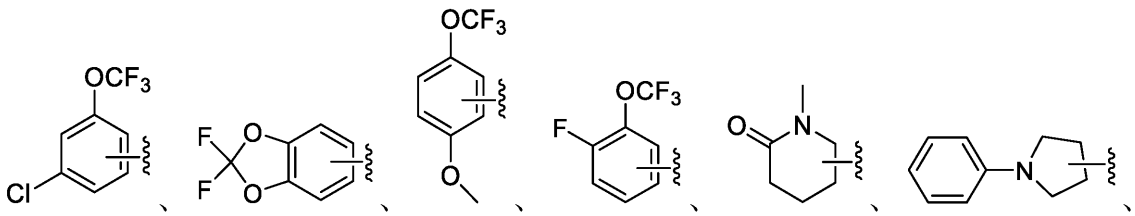
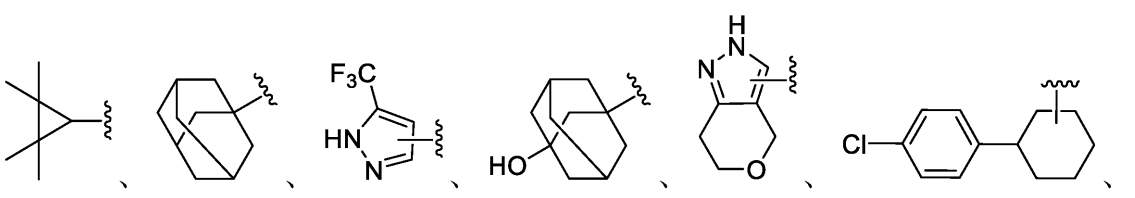
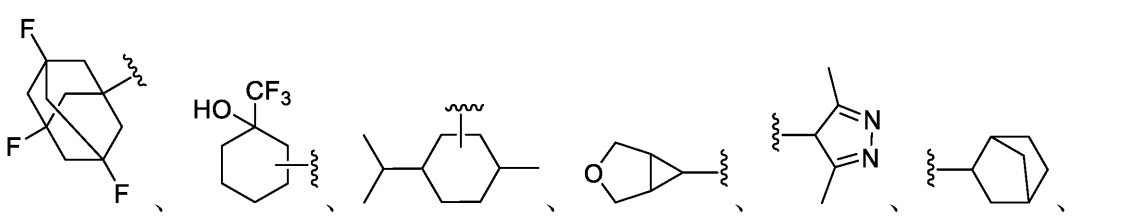


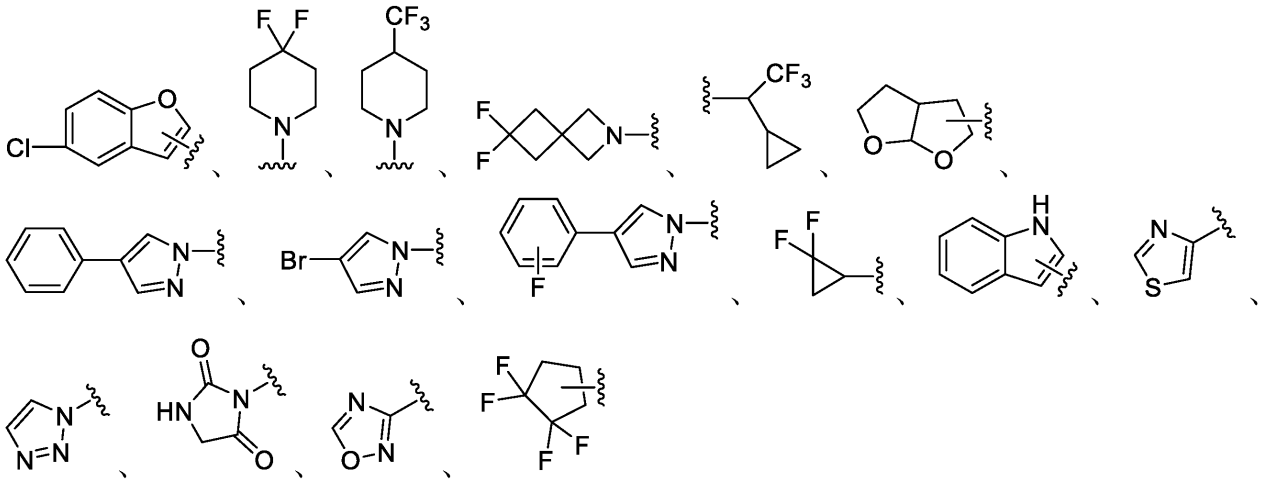
であり、ｚが１～３の整数である。
【００２５】
さらに、上記Ｒ^{4}が、置換又は未置換の以下のいずれか１つの基から選択される。
－ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、



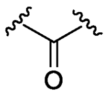
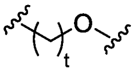
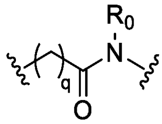
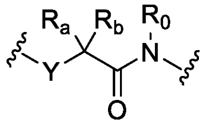
【００２６】
さらに、上記Ｒ^{4}が置換又は未置換の以下のいずれか１つの基から選択される。
－ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、

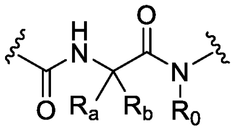
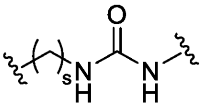
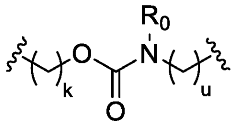
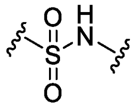
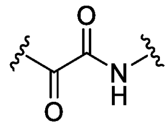


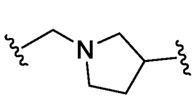
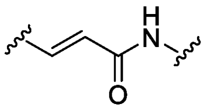
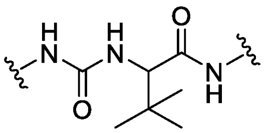
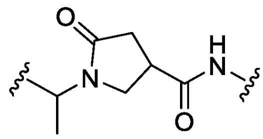









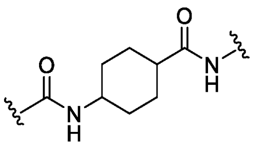
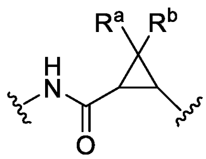


【００２７】
さらに、上記Ｌ^{1}が置換又は未置換の－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、ｎが１～３の任意の整数であり、前記置換の置換基がＣ$_{1～3}$アルキル基又はフェニル基である。
【００２８】
さらに、上記Ｌ^{1}が置換又は未置換の－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－であり、前記置換の置換基がメチル基又はフェニル基である。
【００２９】
さらに、Ｘが無し、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、又はＮＲ^{5}Ｒ^{6}であり、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}がそれぞれ独立して
水素、フルオロ、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}が置換又は未置換のＣ$_{1～5}$アルキル基から選択されるか、又はＲ^{5}、Ｒ^{6}が結合して、Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}が置換又は未置換の飽和３～６員シクロアルキル基又は飽和４員酸素複素環基を形成し、
Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}が、それぞれ独立して水素、エチニル基、ヒドロキシ基、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、フッ素、メトキシ基、フェニル基、メチルスルホニル基、アミノ基、カルボキシ基、カルボメトキシ基、アザフェニル基から選択されるか、又はＲ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}のうちの任意の２つが結合して飽和３～６員シクロアルキル基又は飽和５～６員酸素複素環基を形成し、
Ｒ^{6a}、Ｒ^{6b}が、それぞれ独立して水素、ビニル基、フッ素、フッ素置換のメチル基から選択されるか、又はＲ^{6a}、Ｒ^{6b}が結合してフェニル基を形成し、
Ｌ^{2}が無し、

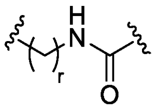
 、  、  、  、

 、  、  、  、  、

 、  、  、  、

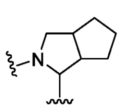
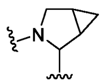
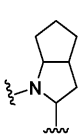
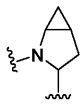
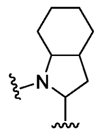
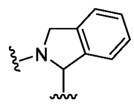
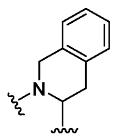
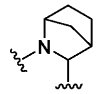
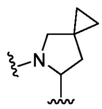
 、 

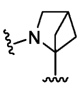
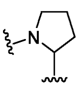
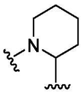
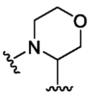
又はＲａ、Ｒｂが置換又は未置換の



であり、

ここで、Ｒ０は、水素、Ｃ１～３アルキル基であるか、又はＲ５と結合して、置換又は未置換の以下の構造

 、  、  、  、  、  、  、  、  、

 、  、  、 

を形成し、前記置換の構造の置換基がメチル基又はフッ素であり、

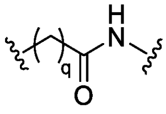
Ｒａ、Ｒｂが、それぞれ独立して水素、シアノ基、ブチル基、６員シクロアルキル基から選択されるか、又はＲａ、Ｒｂが結合して３員炭素環を形成し、

ＹがＯ又はＳであり、

ｔが０又は１であり、ｑが０～４の任意の整数であり、ｒが０又は１であり、ｓが０又は１であり、ｋが０又は１であり、ｕが０又は１である。

【００３０】

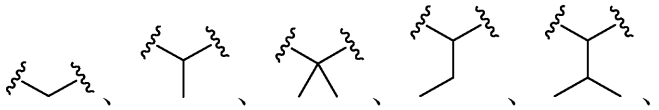
さらに、上記ＸがＣＲ５Ｒ６であり、Ｌ２が

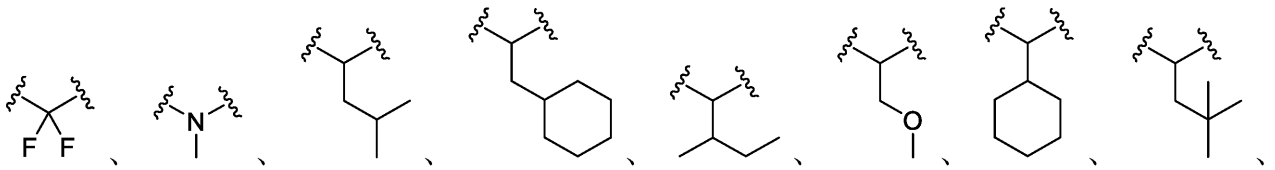


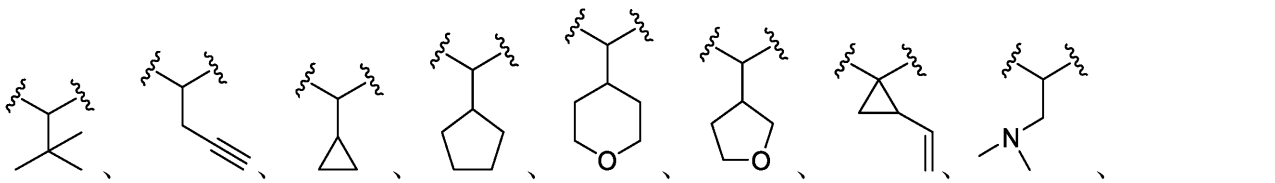
であり、ｑが０又は１である。

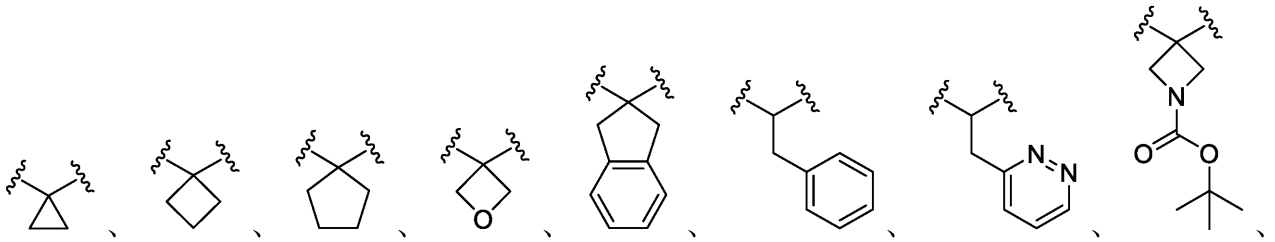
【００３１】

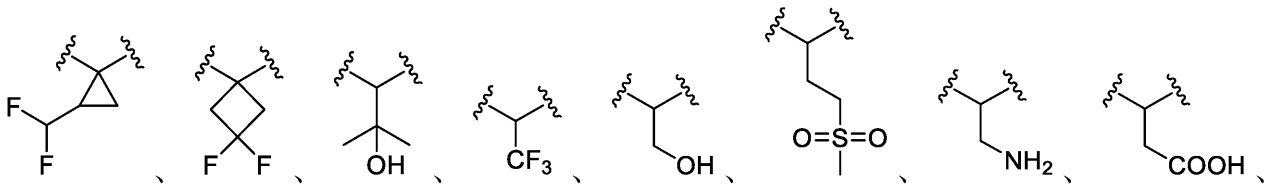
さらに、上記Ｘが、無し、



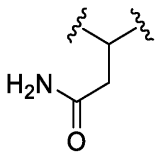






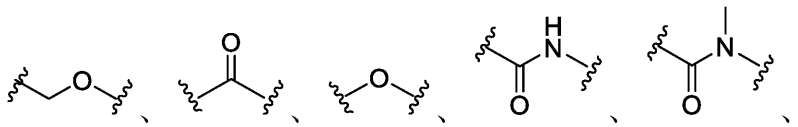
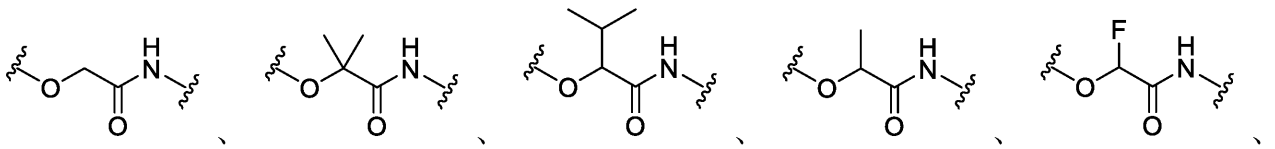
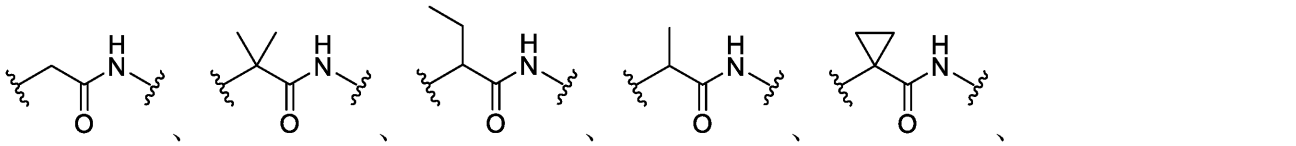
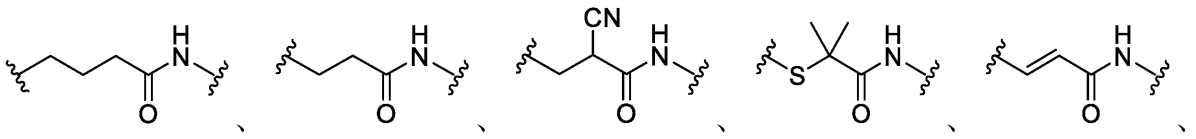
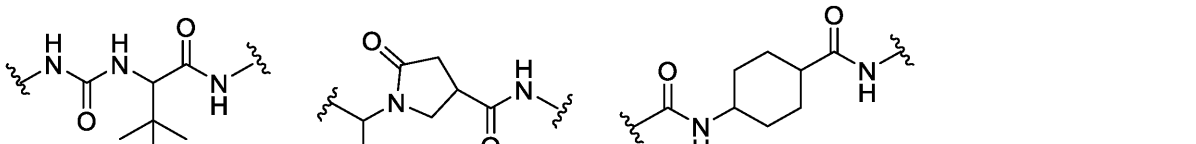
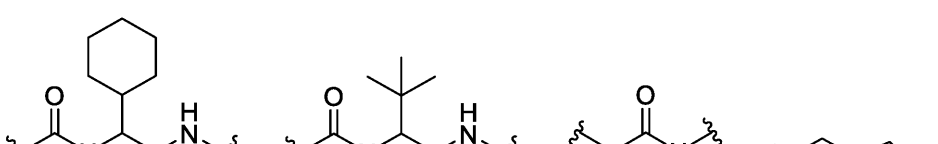
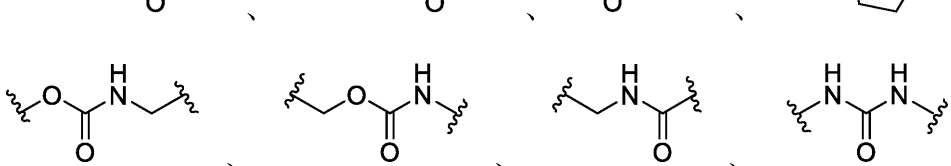


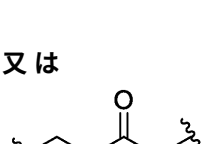
又は



であり、

Ｌ^{2}が、無し、

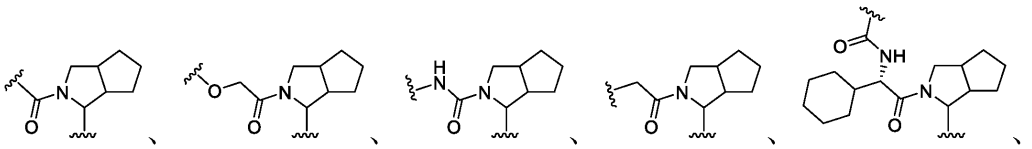
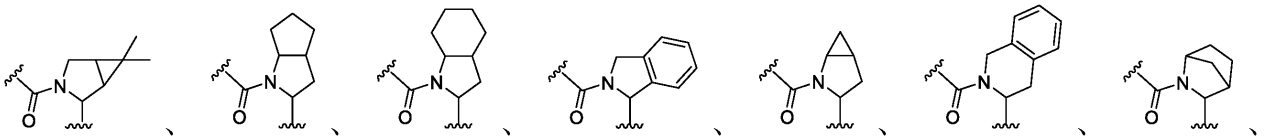
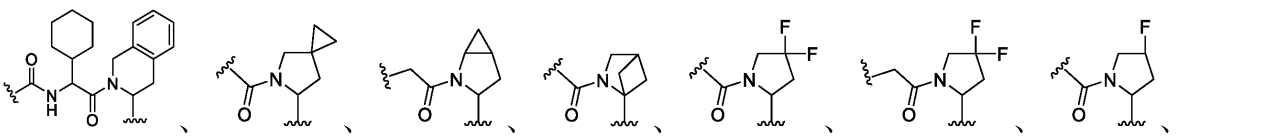
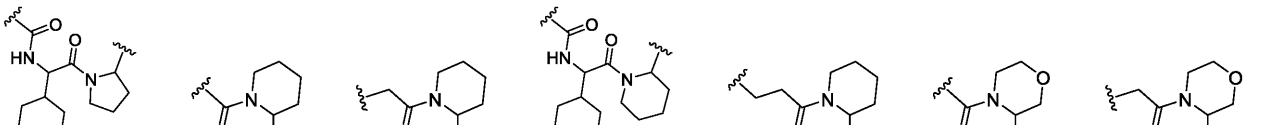
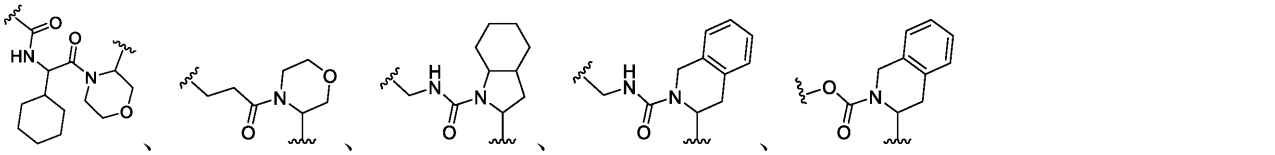

、

、

、

、

、

、

、

、


又は

であり、

又はＬ^{2}がＸと結合して以下のいずれか１つの構造：


、

、

、

、

、

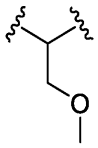
を形成する。

【００３２】

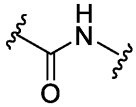
さらに、上記Ｘが



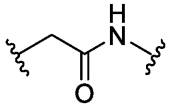
又は



であり、Ｌ^{2}が

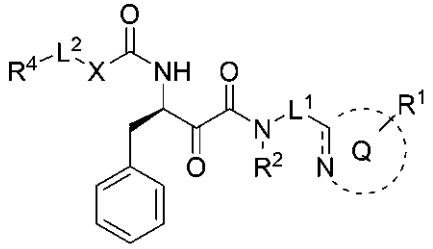


又は

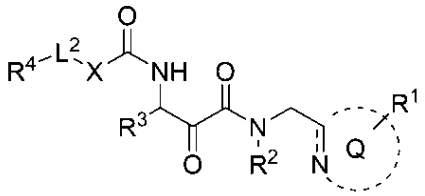


である。

【００３３】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ又は式ＩＩＩに示すとおりである。

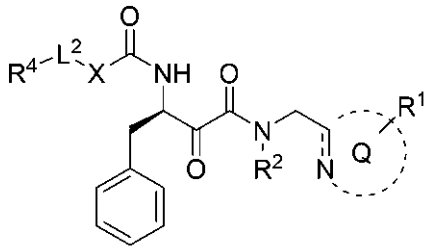


式 II



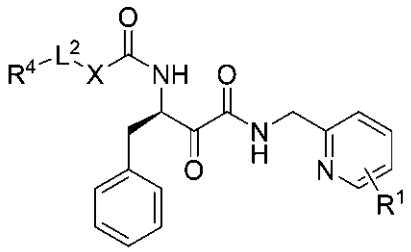
式 III

【００３４】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａに示すとおりである。

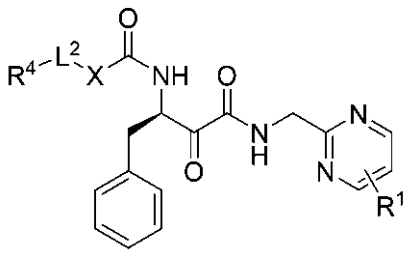


式 II-A

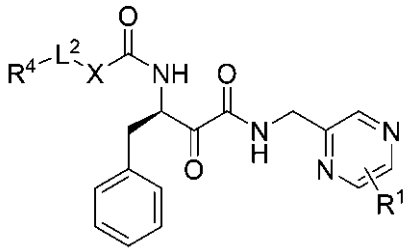
【００３５】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ａ、式ＩＩ－Ａ－ｂ、式ＩＩ－Ａ－ｃ又は式ＩＩ－Ａ－ｄに示すとおりである。



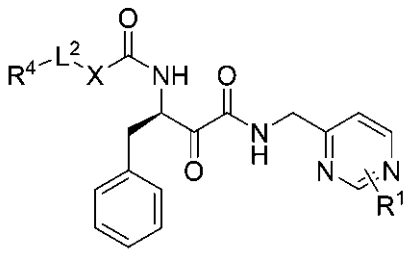
式 II-A-a



式 II-A-b



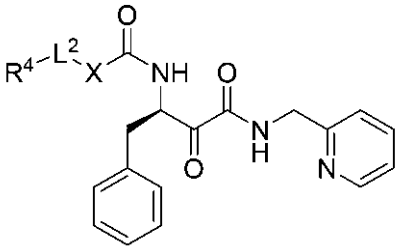
式 II-A-c



式 II-A-d

【００３６】

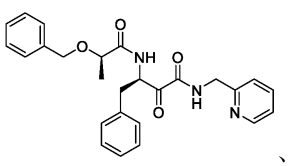
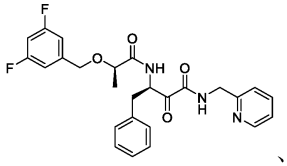
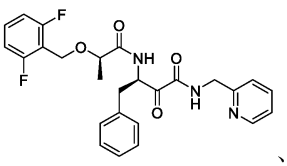
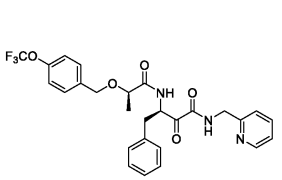
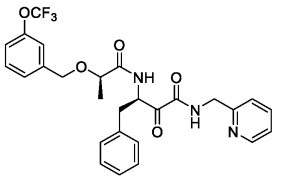
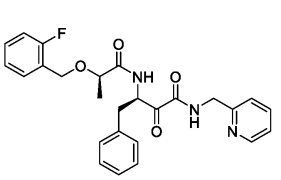
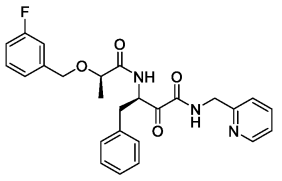
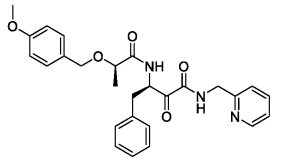
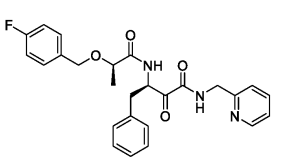
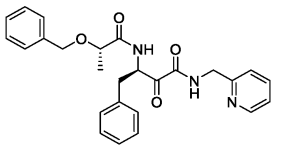
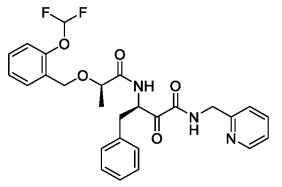
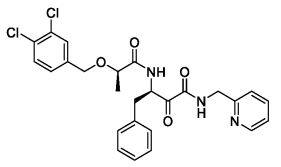
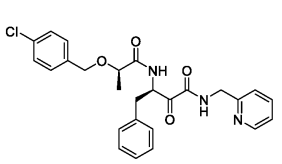
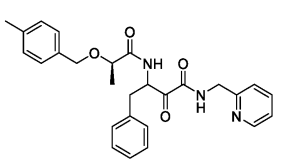
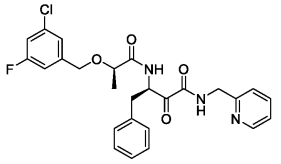
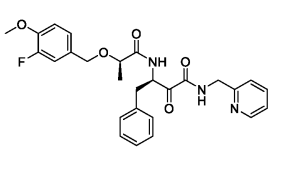
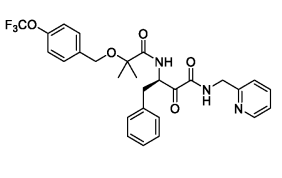
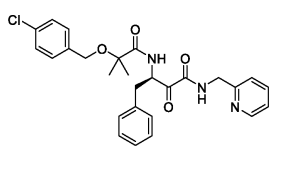
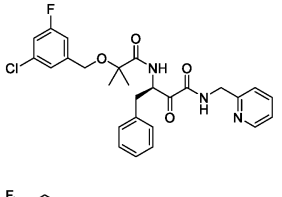
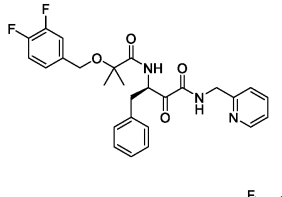
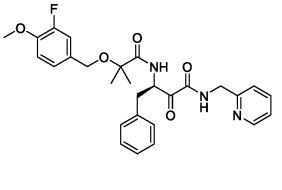
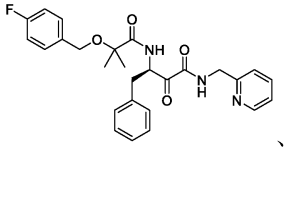
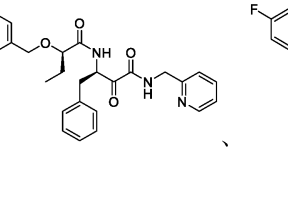
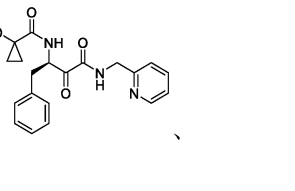
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ａ－１に示すとおりである。



式 II-A-a-1

【００３７】

さらに、上記化合物が以下のいずれか１つの構造である。

 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、

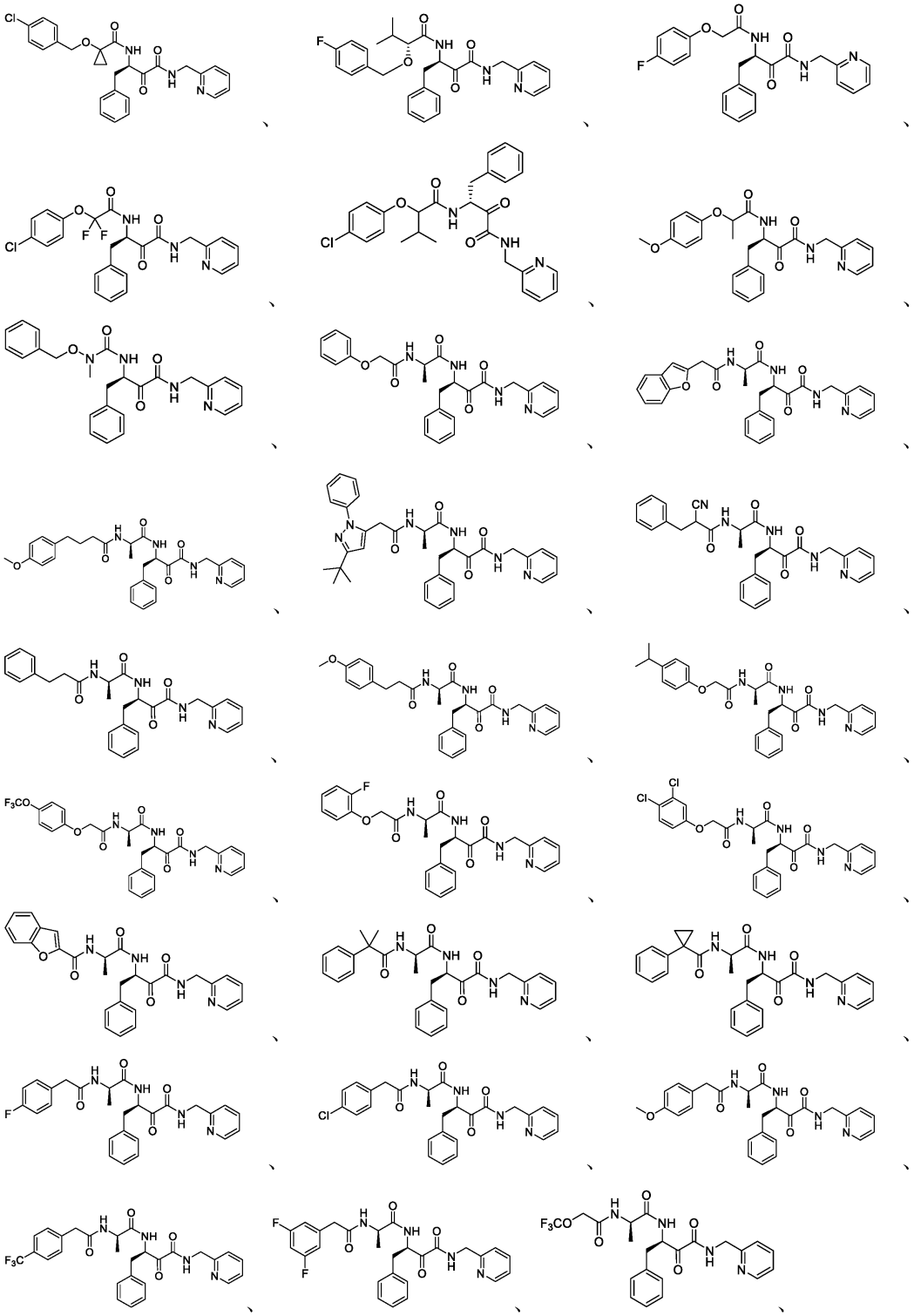
10

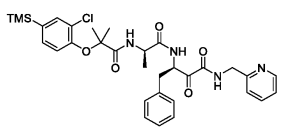
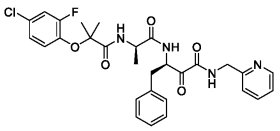
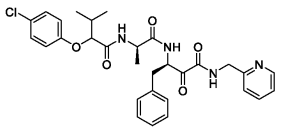
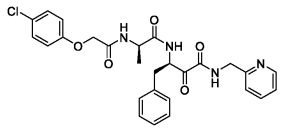
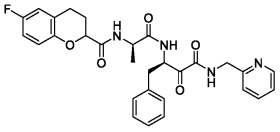
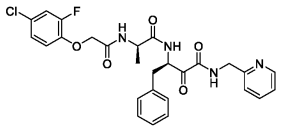
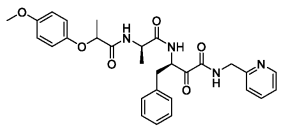
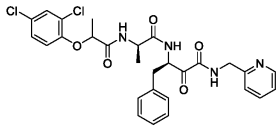
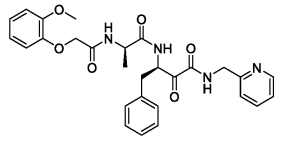
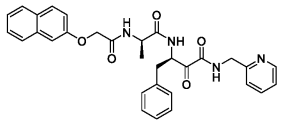
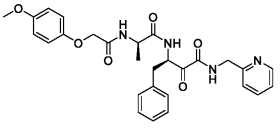
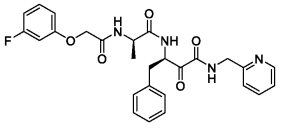
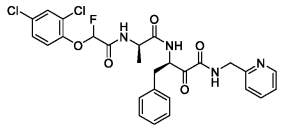
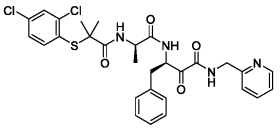
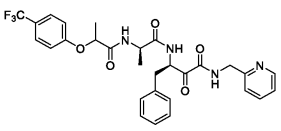
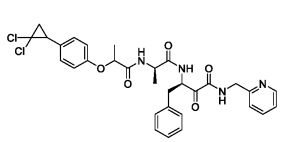
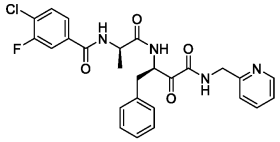
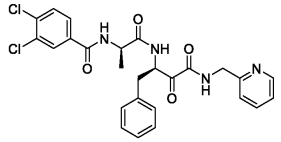
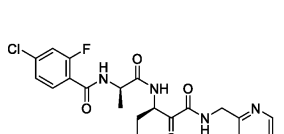
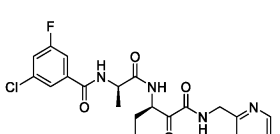
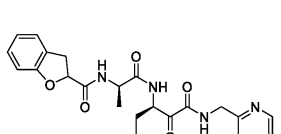
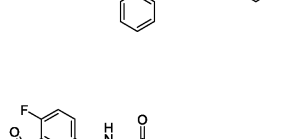
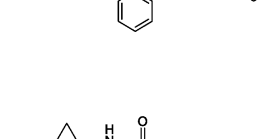
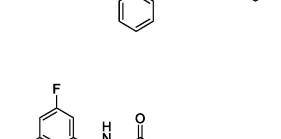
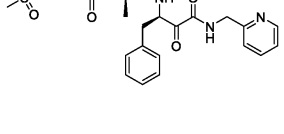
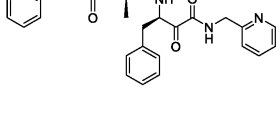
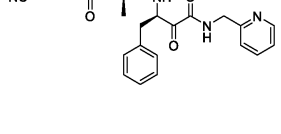
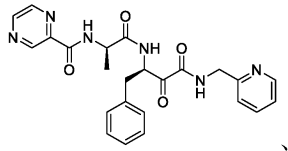
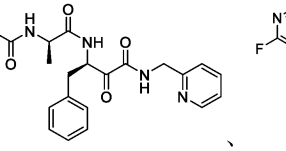
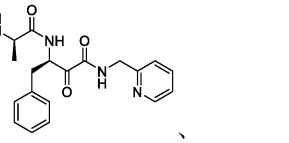
20

30

40

50

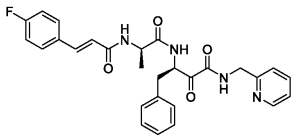
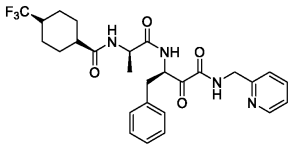
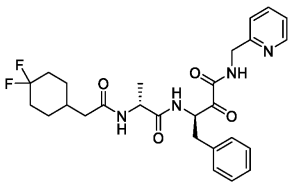
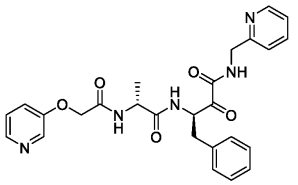
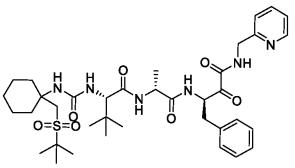
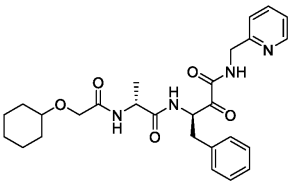
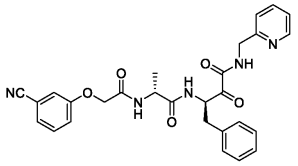
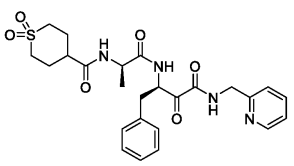
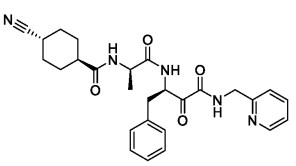
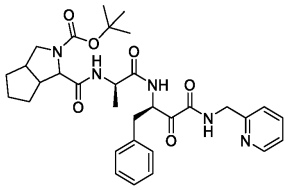
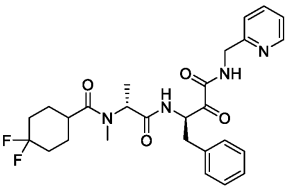
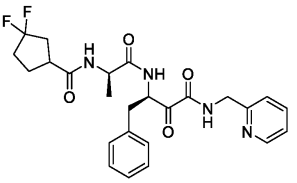
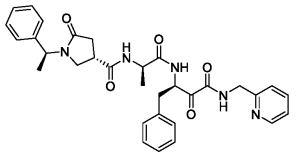
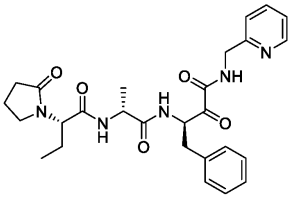
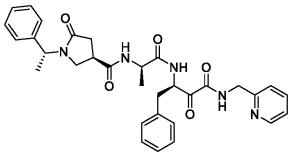
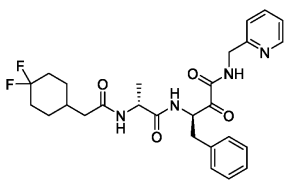
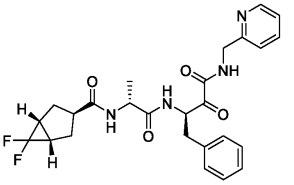
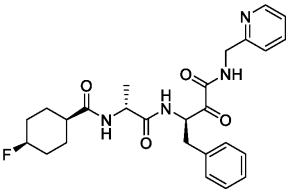
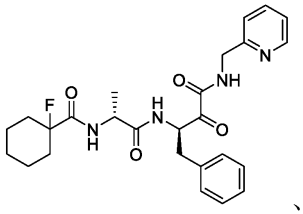
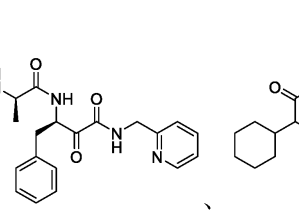
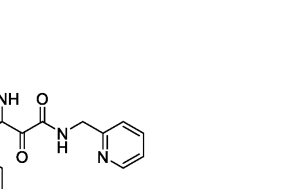



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

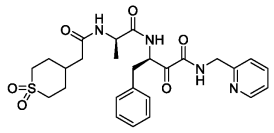
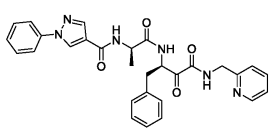
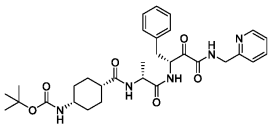
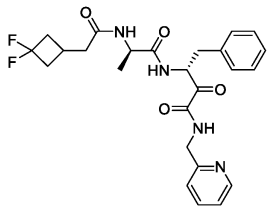
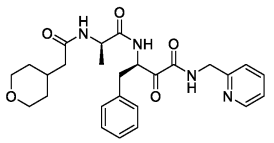
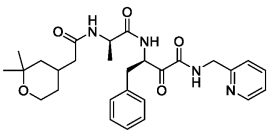
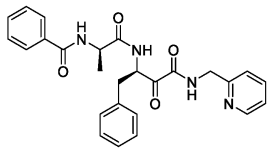
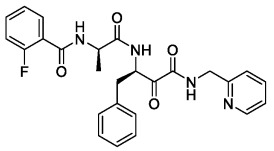
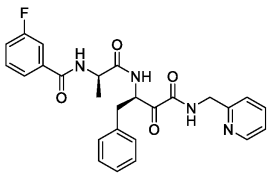
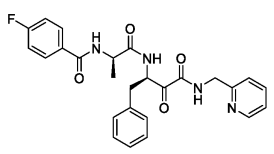
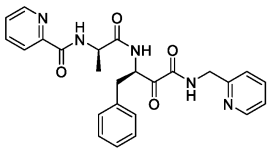
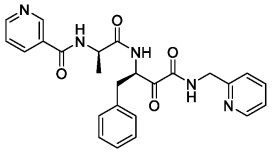
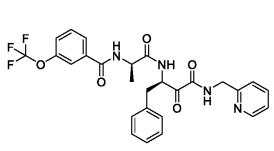
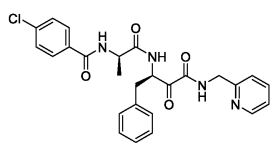
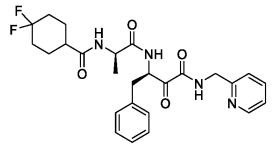
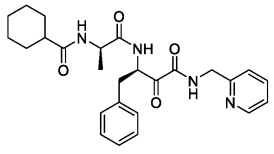
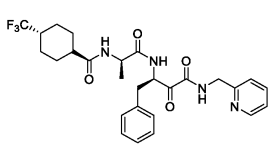
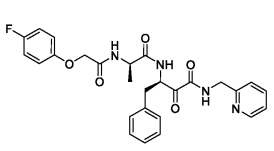
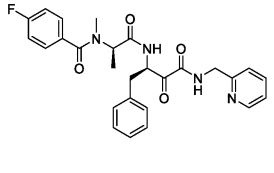
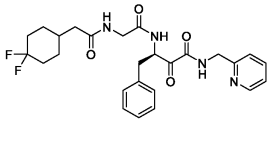
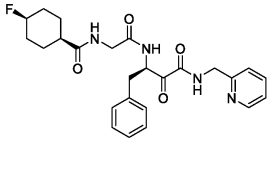
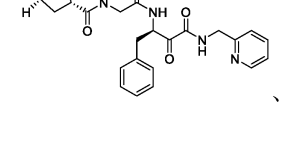
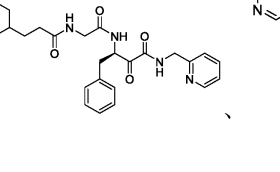
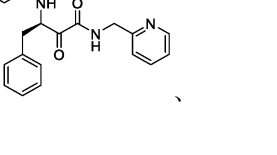
、

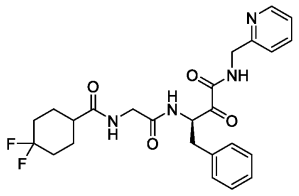
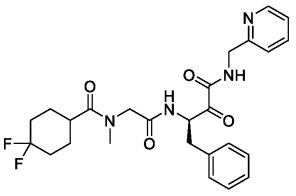
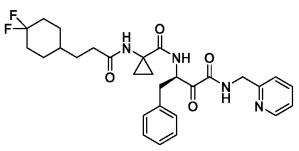

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

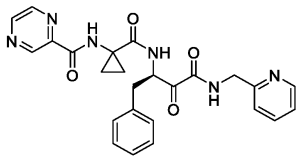
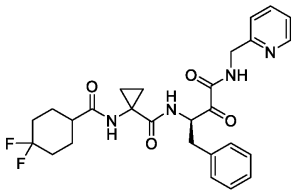
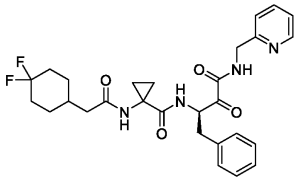
、

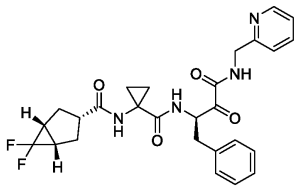
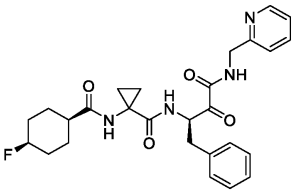
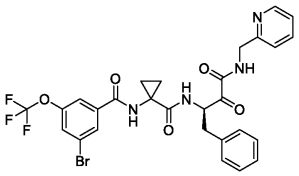
、

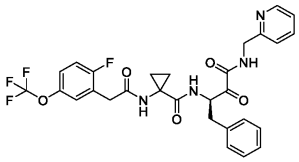
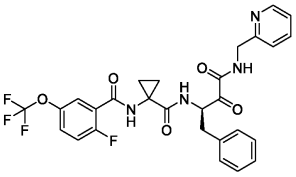
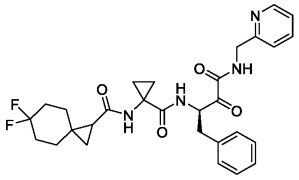
、

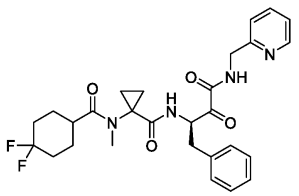
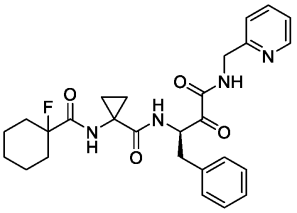
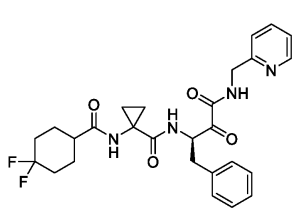
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
、、、
、、、

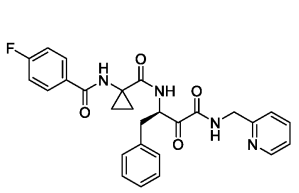
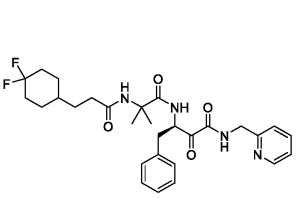
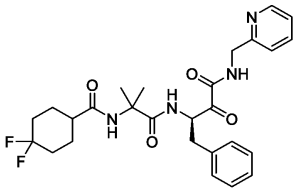

、

、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、

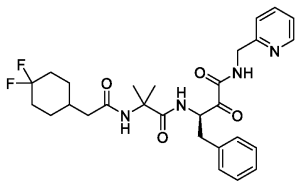
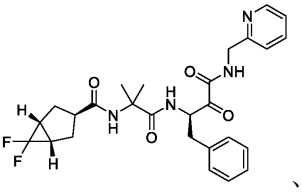
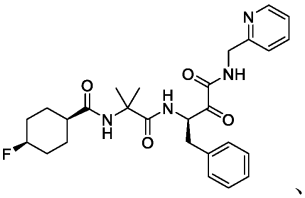

、

、

、


、

、

、

、

、

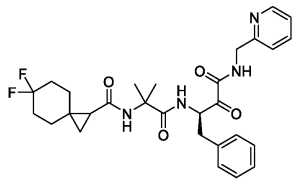
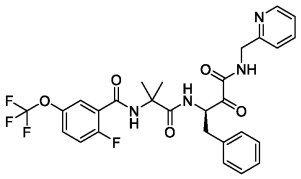
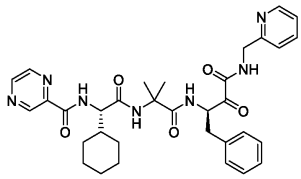
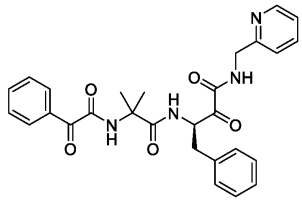
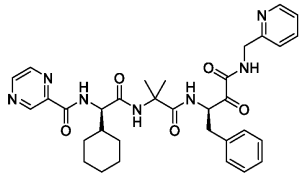
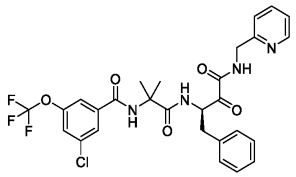
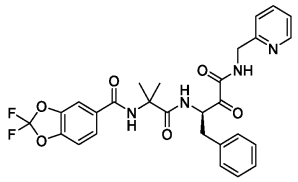
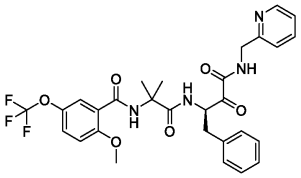
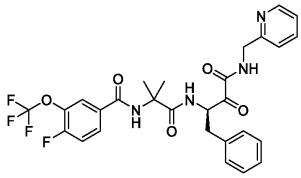
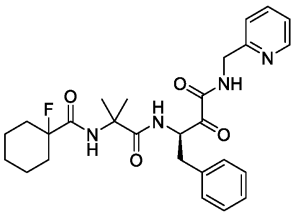
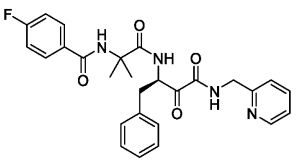
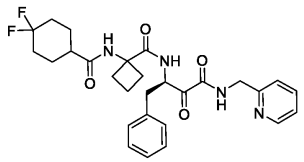
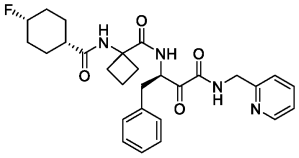
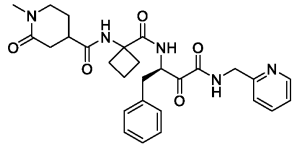
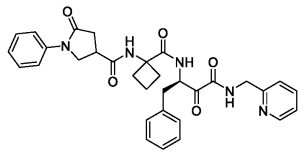
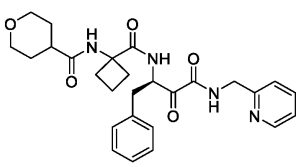
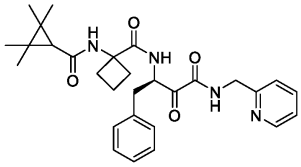
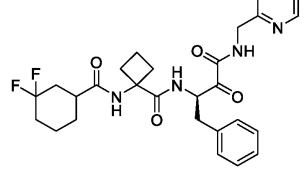
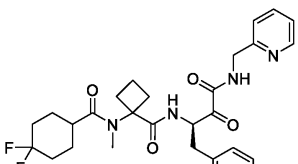
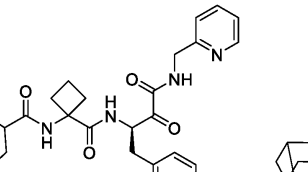
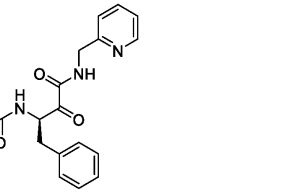
、

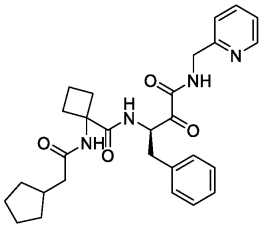
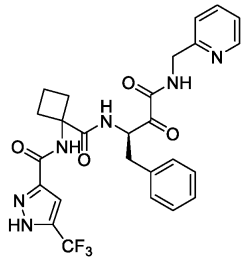
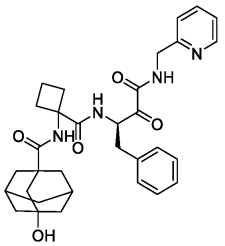

、

、

、

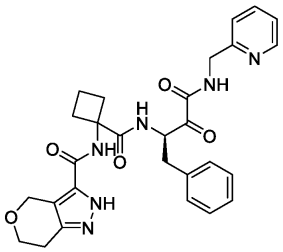
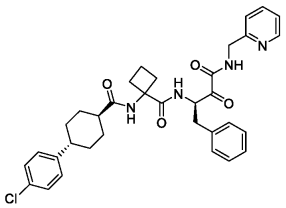
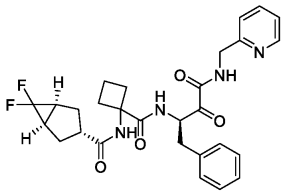
、

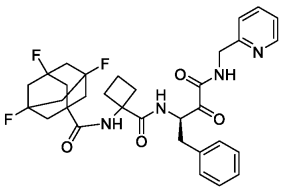
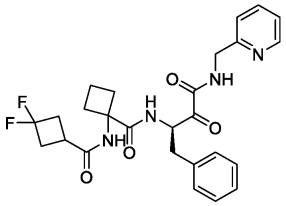
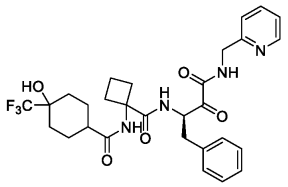
、

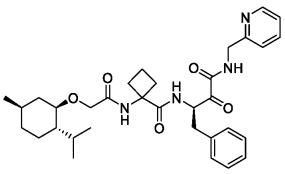
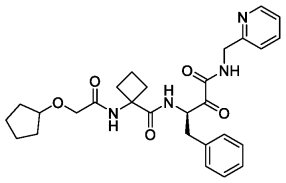
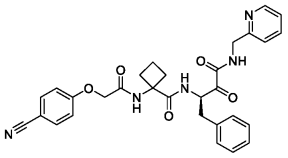
、

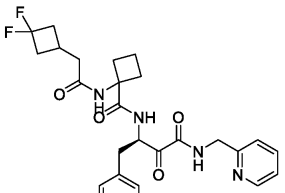
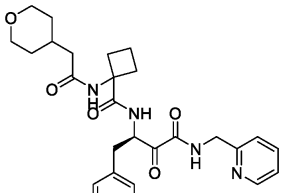
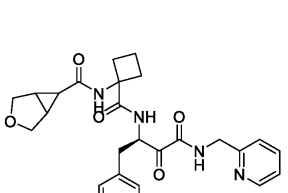
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
 、
、
、
、

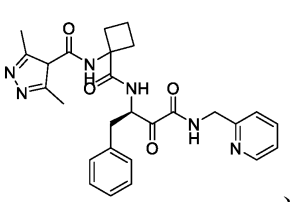
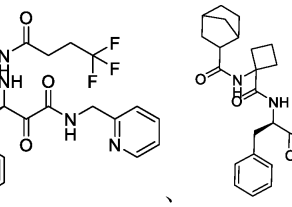

、

、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、

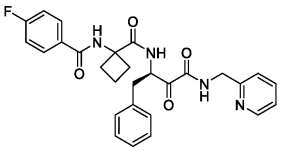
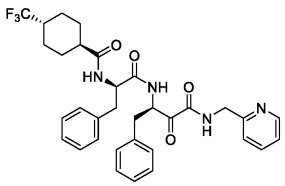
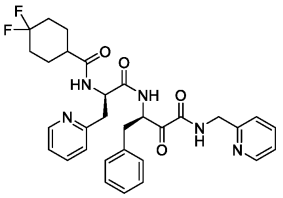
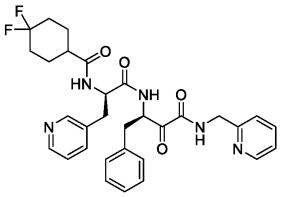
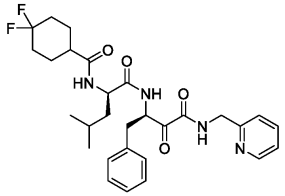
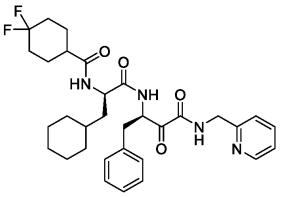
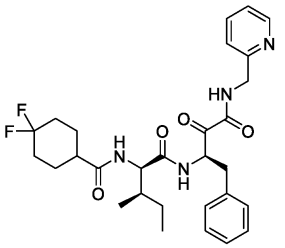
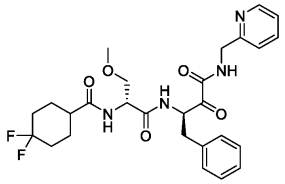
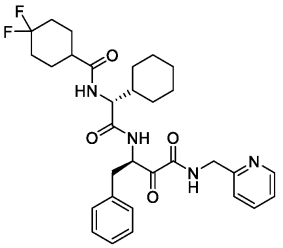
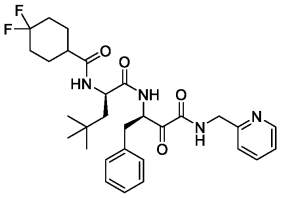
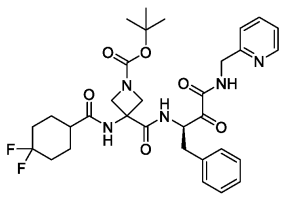
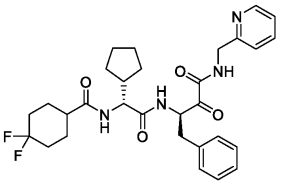
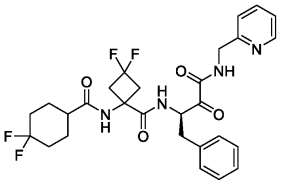
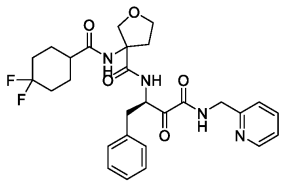
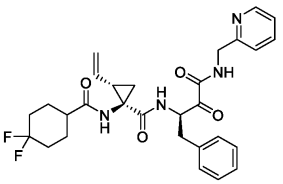
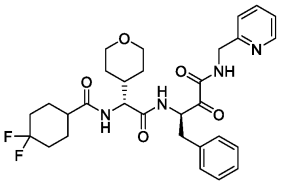
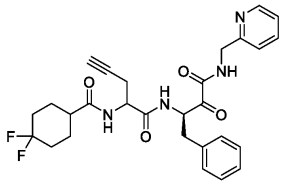
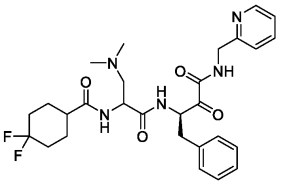
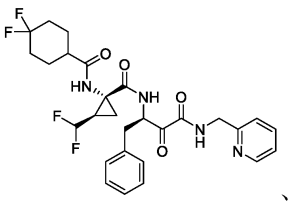
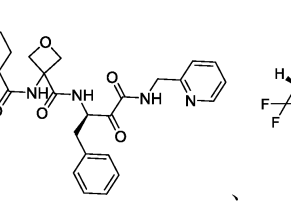
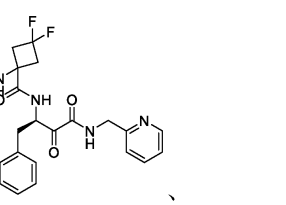

、

、

、

、

、

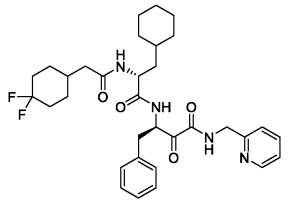
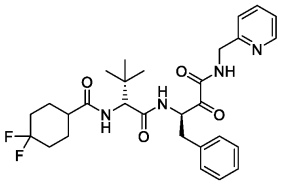
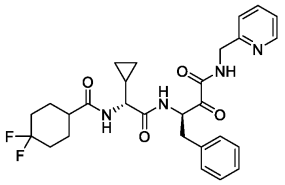
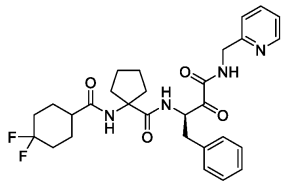
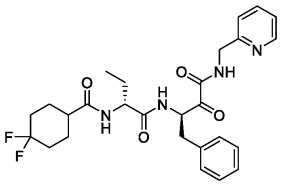
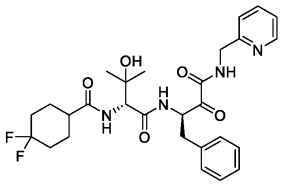
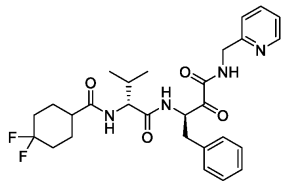
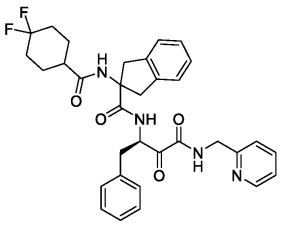
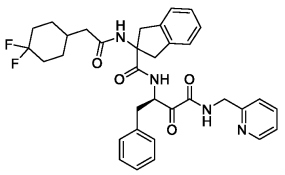
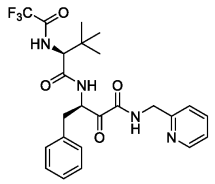
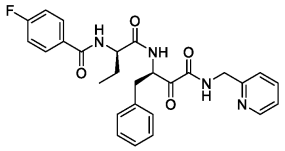
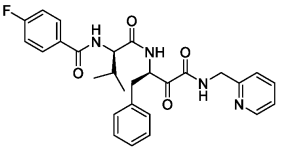
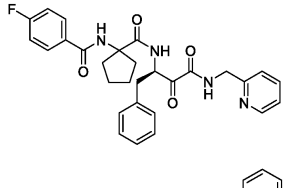
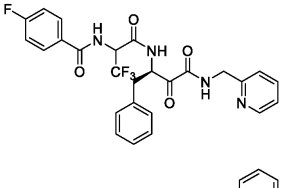
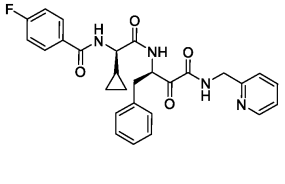
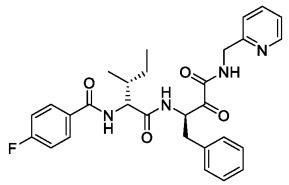
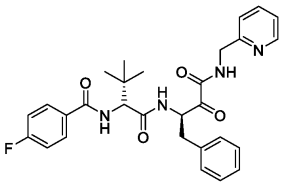
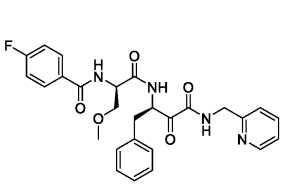
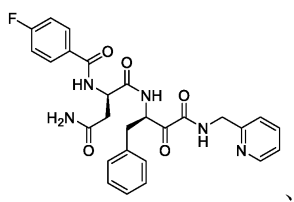
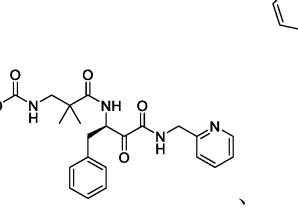
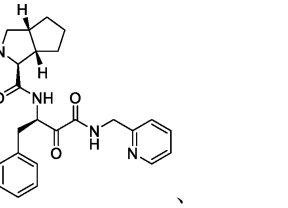
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

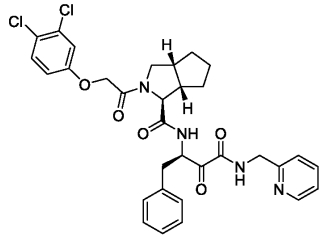
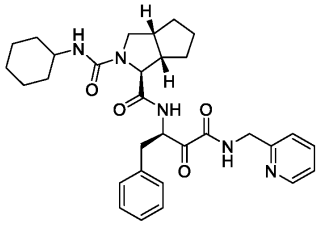
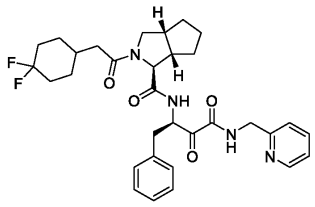
、

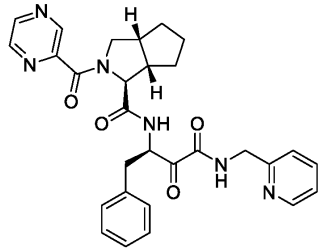
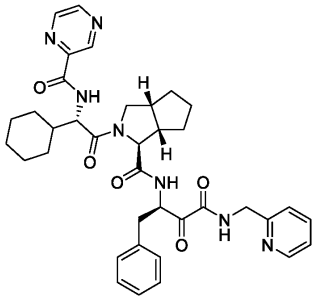
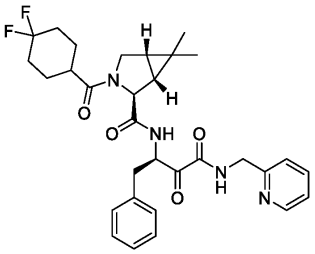

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

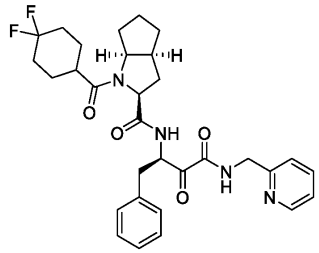
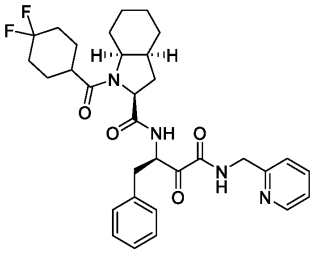
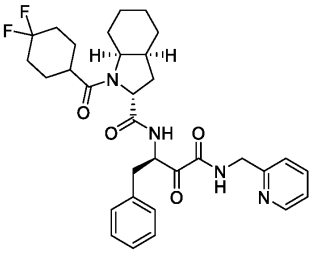
、

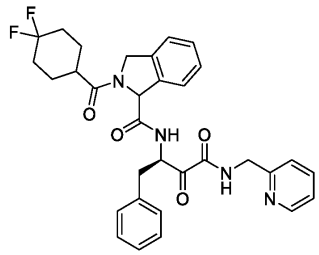
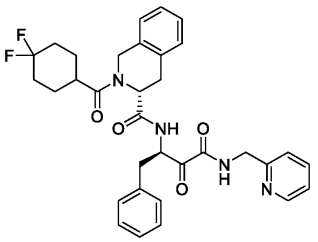
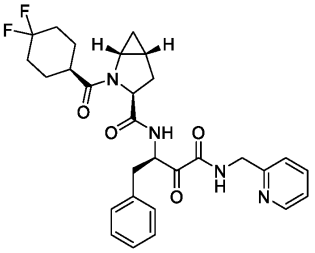
、

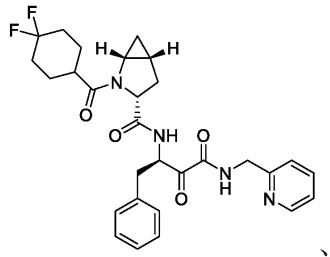
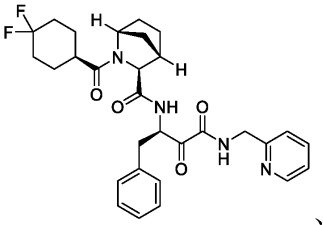
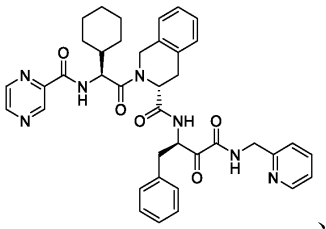
、

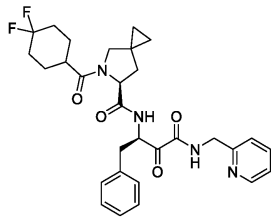
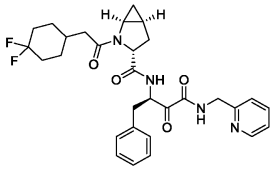
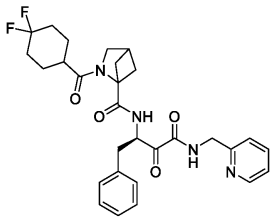
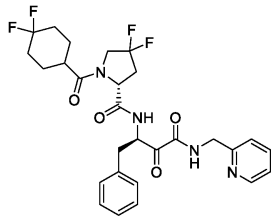
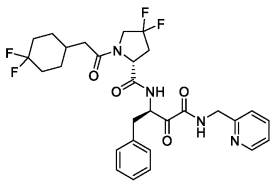
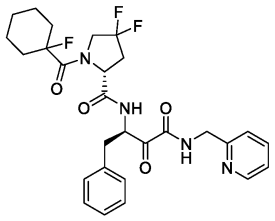
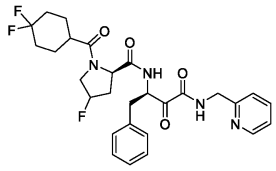
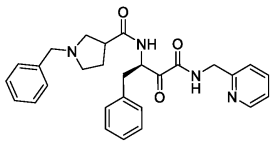
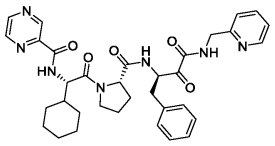
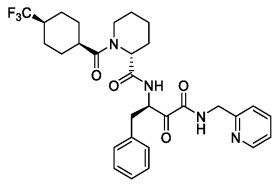
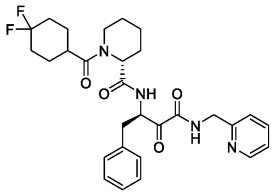
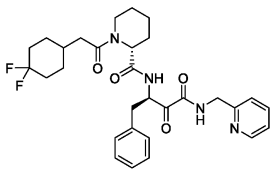
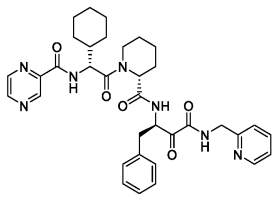
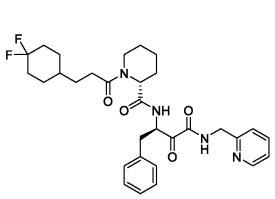
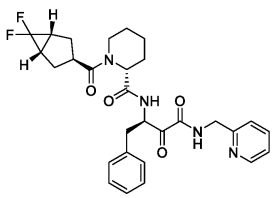
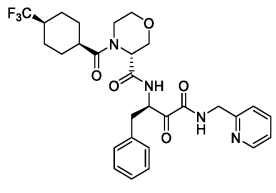
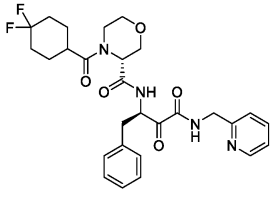
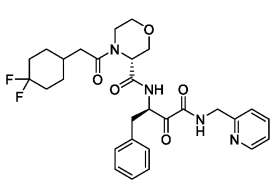
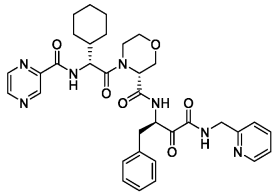
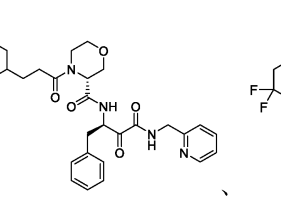
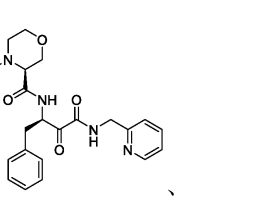

、

、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、


、

、

、

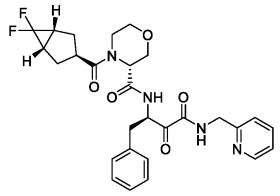
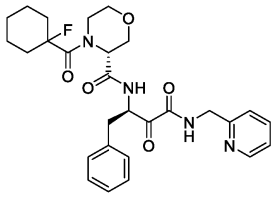
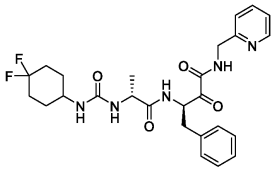
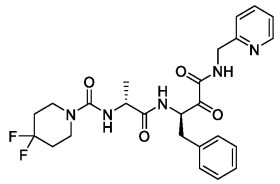
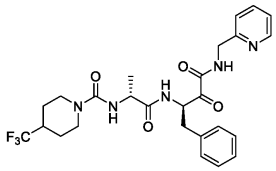
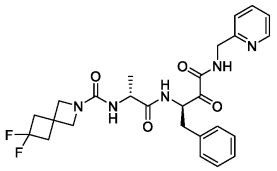
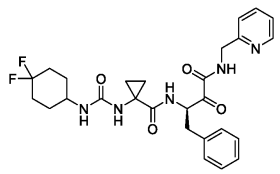
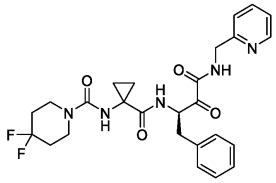
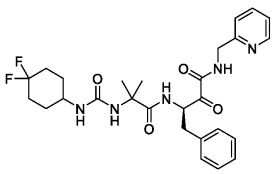
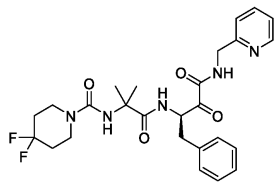
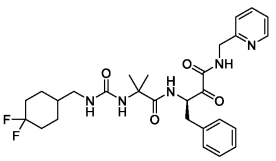
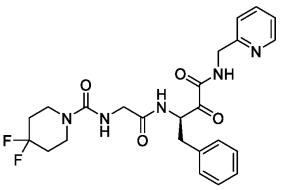
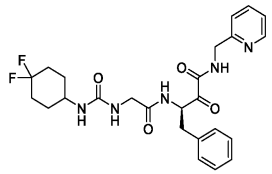
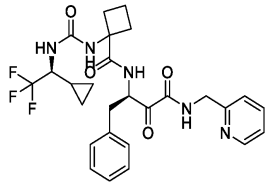
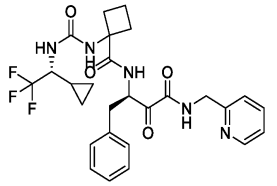

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

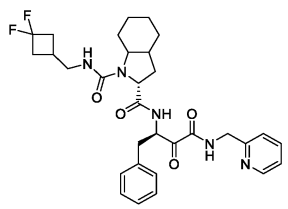
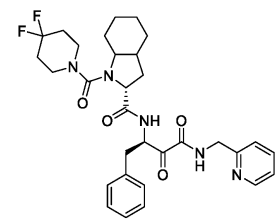
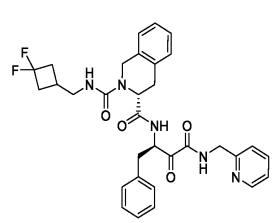
、

50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

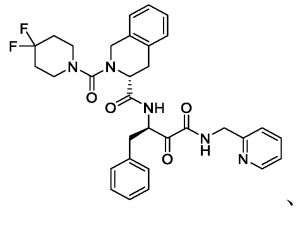
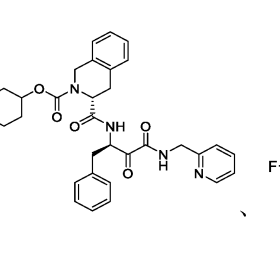
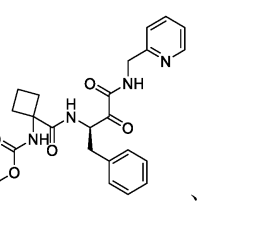
、

、

、

、

、

、

、

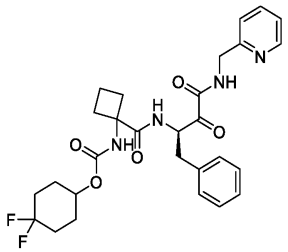
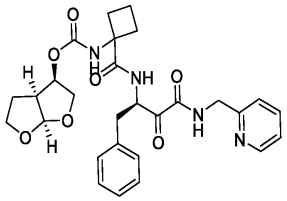
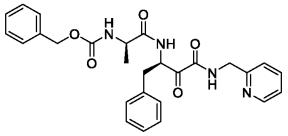
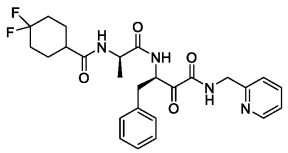
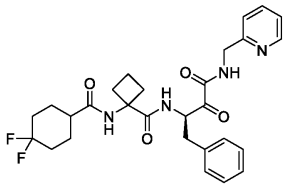
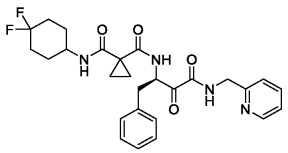
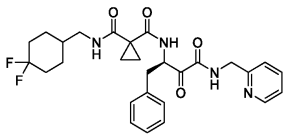
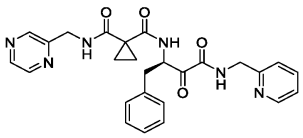
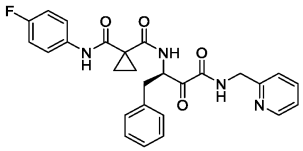
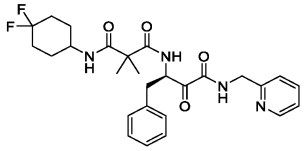
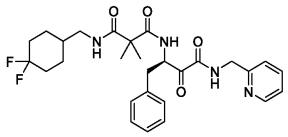
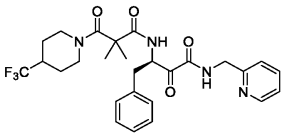
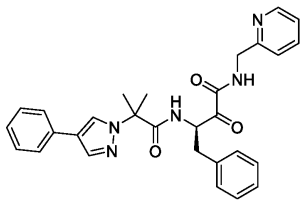
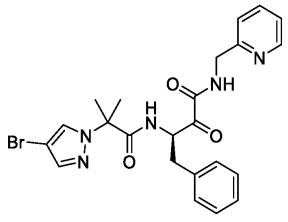
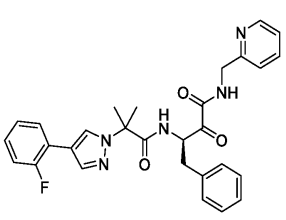
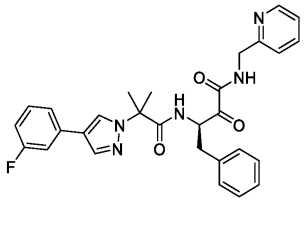
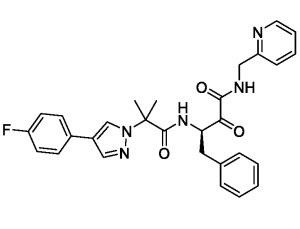
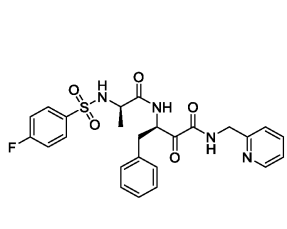
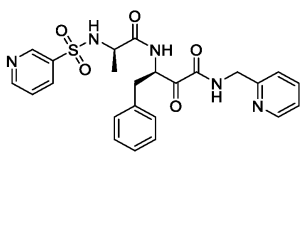
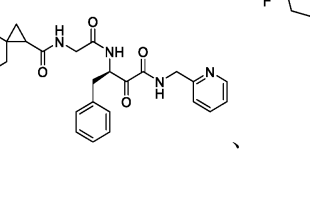
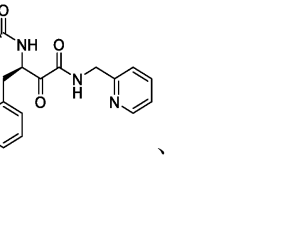
、

、

、

、

、

、

、

、

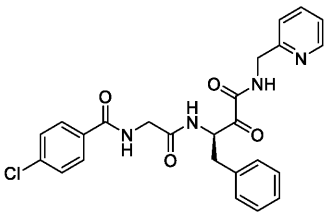
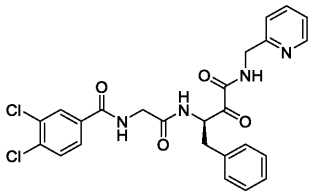
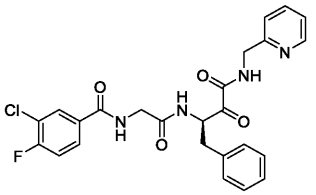
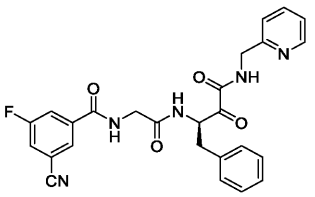
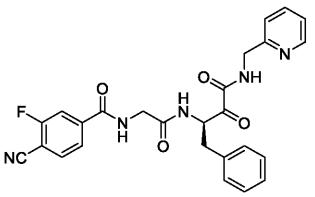
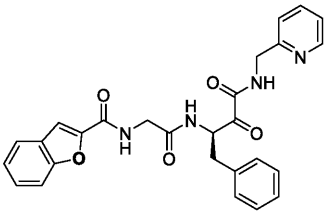
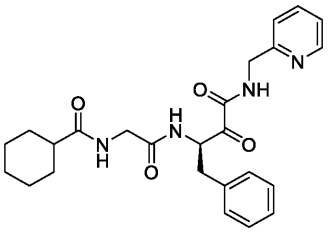
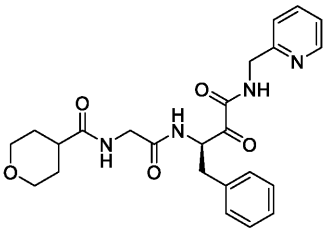
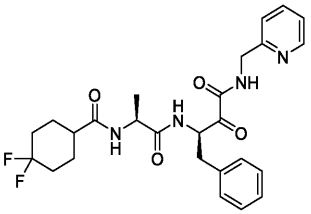
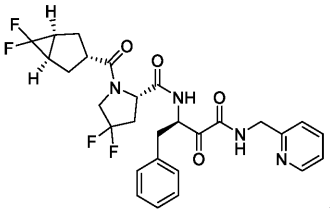
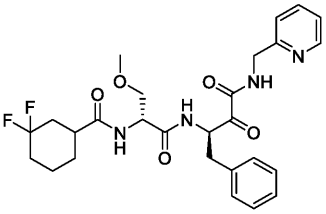

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

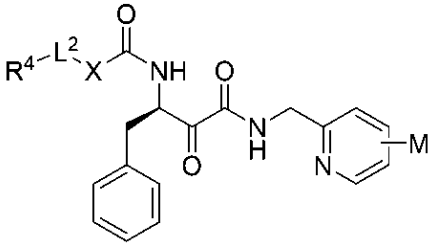
、

50


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、

【００３８】

さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ａ－２に示すとおりである。

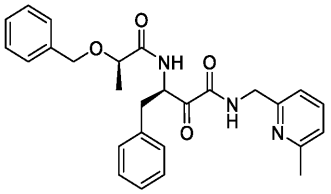
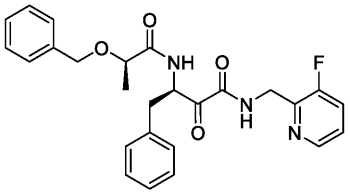
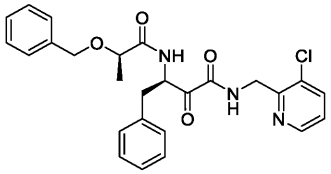
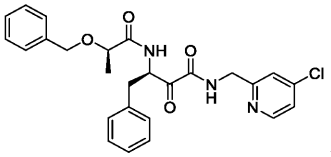
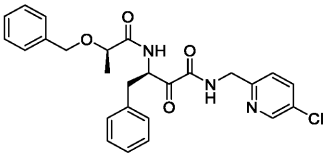
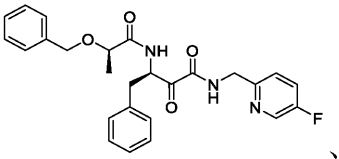
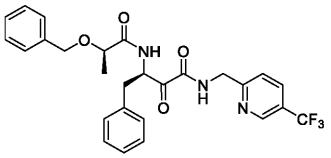
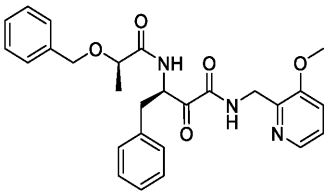
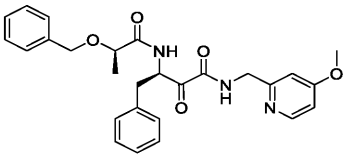
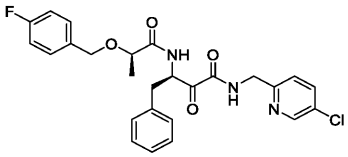
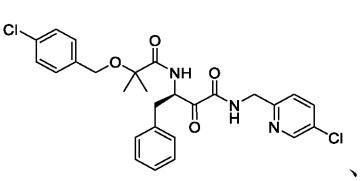
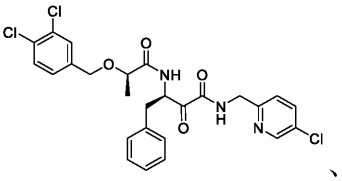
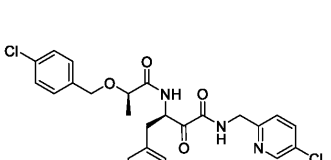
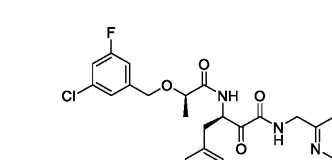
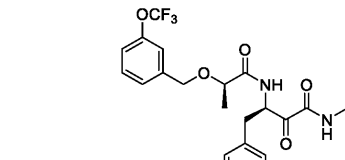
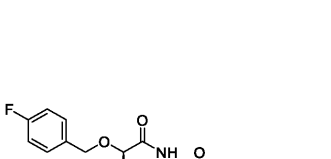
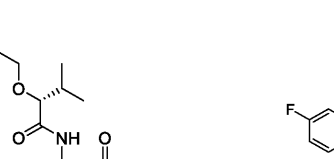


式 II-A-a-2

Ｍがフッ素、塩素、メチル基、メトキシ基又は－ＣＦ３である。

【００３９】

さらに、上記化合物が以下のいずれか１つの構造である。


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

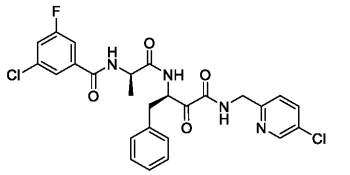
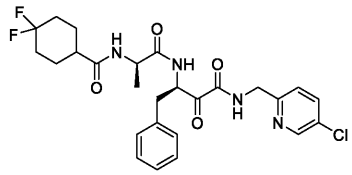
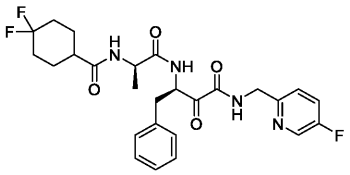
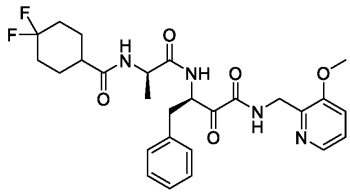
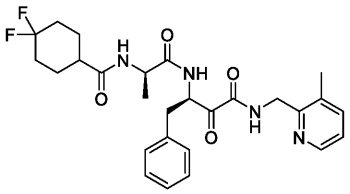
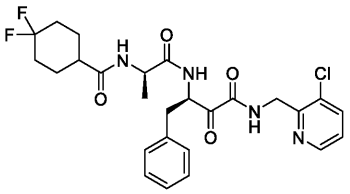
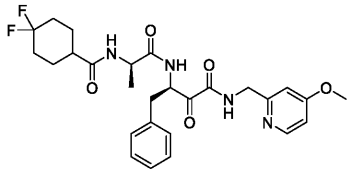
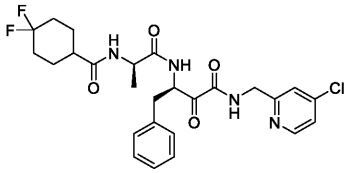
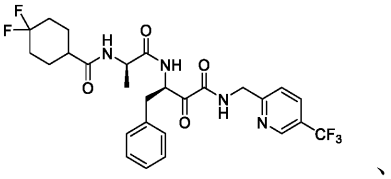
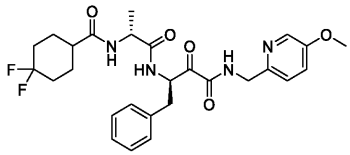
10

20

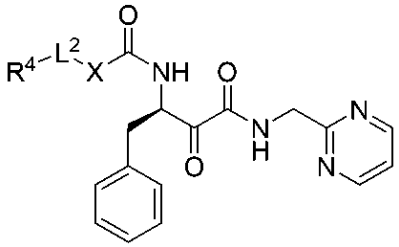
30

40

50

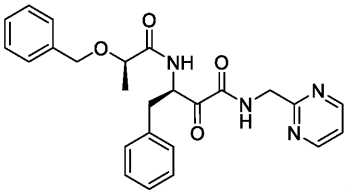
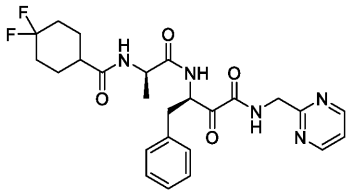

、

、

、

、

、

、

、

、

、


【００４０】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｂ－１に示すとおりである。

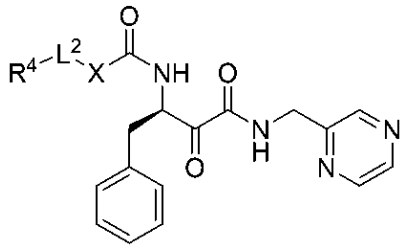


式 II-A-b-1

【００４１】
さらに、上記化合物が以下の構造である。


、


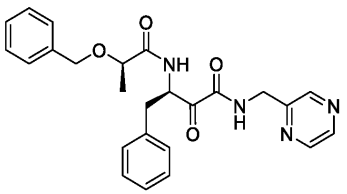
【００４２】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｃ－１に示すとおりである。



式 II-A-c-1

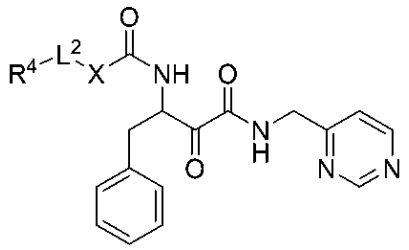
【００４３】

さらに、上記化合物が以下の構造である。



【００４４】

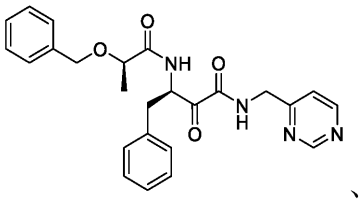
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｄ－１に示すとおりである。



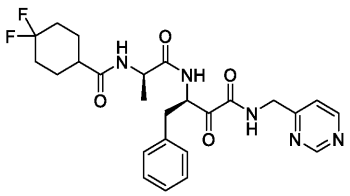
式 II-A-d-1

【００４５】

さらに、上記化合物が以下の構造である。

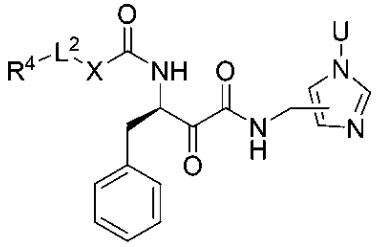


、

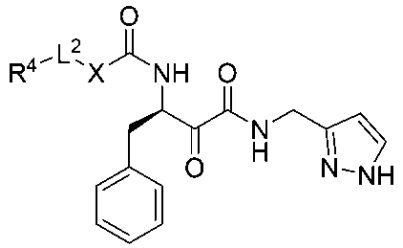


【００４６】

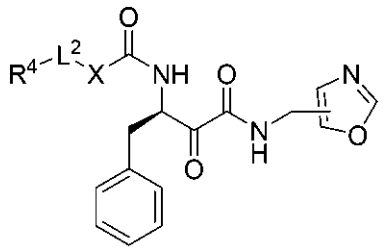
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｅ、式ＩＩ－Ａ－ｆ、式ＩＩ－Ａ－ｇ、式ＩＩ－Ａ－ｈ、式ＩＩ－Ａ－ｉ、式ＩＩ－Ａ－ｉ１、式ＩＩ－Ａ－ｉ２、式ＩＩ－Ａ－ｉ３、式ＩＩ－Ａ－ｉ４又は式ＩＩ－Ａ－ｉ５に示すとおりである。



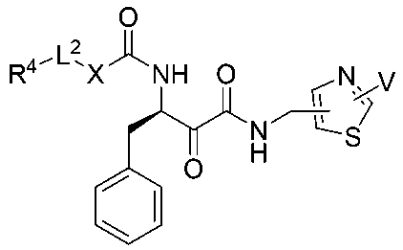
式 II-A-e



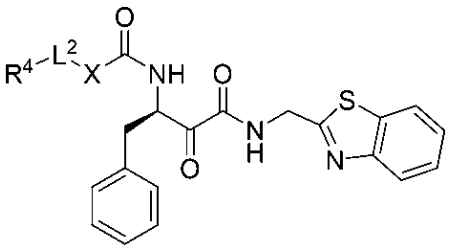
式 II-A-f



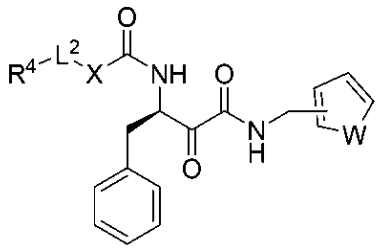
式 II-A-g



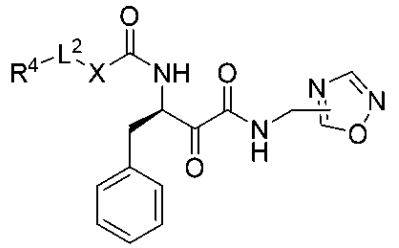
式 II-A-h



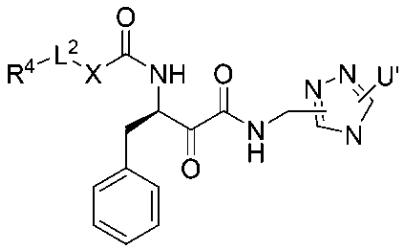
式 II-A-i



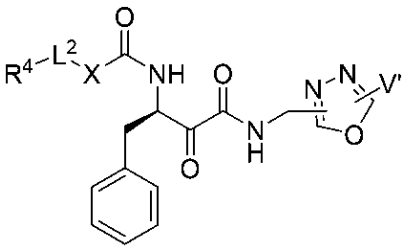
式 II-A-i1



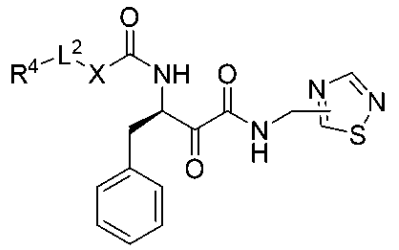
式 II-A-i2



式 II-A-i3



式 II-A-i4

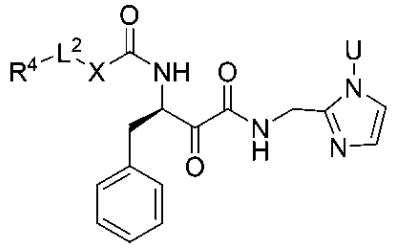


式 II-A-i5

ここで、U、V、U’、V’は、それぞれ独立して水素、$C_{1\sim3}$アルキル基又はハロゲンから選択され、好ましくは水素、メチル基又は塩素であり、WがO又はSである。

【００４７】

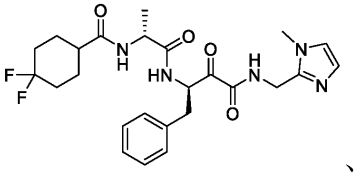
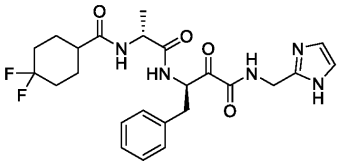
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｅ－１に示すとおりである。



式 II-A-e-1

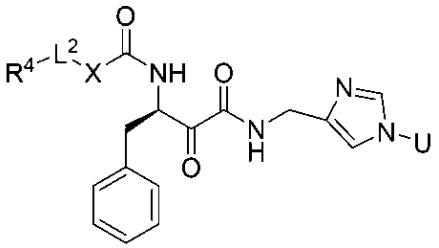
【００４８】

さらに、上記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりである。


、


【００４９】

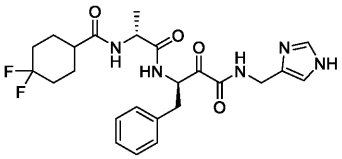
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｅ－２に示すとおりである。



式 II-A-e-2

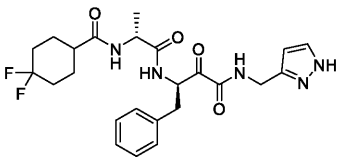
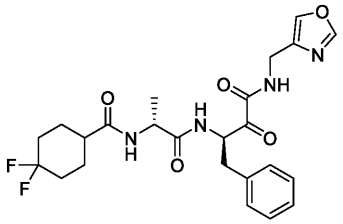
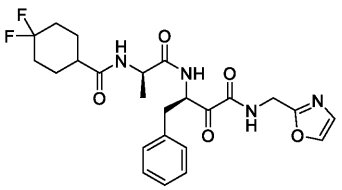
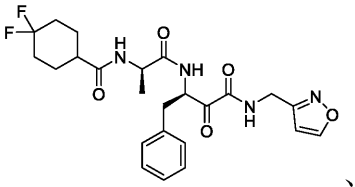
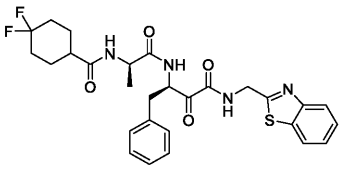
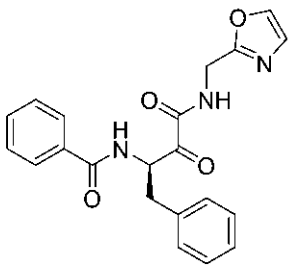
【００５０】

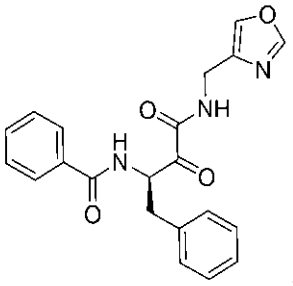
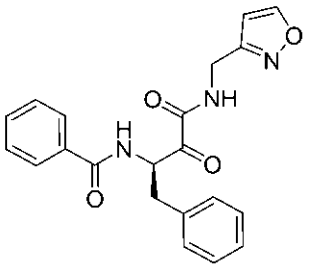
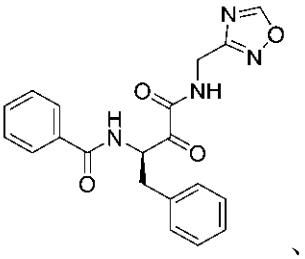
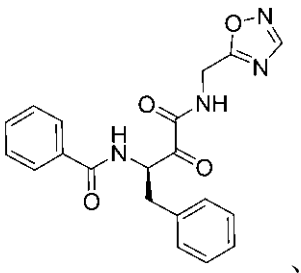
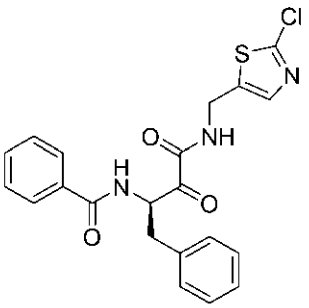
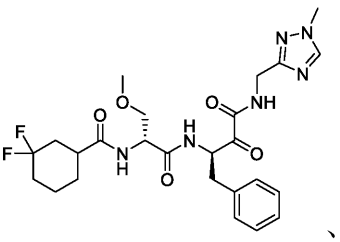
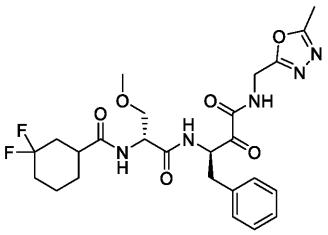
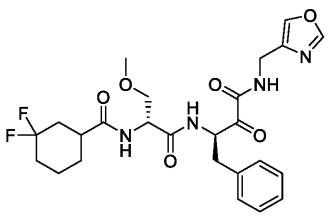
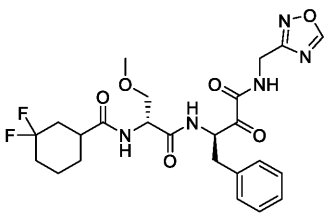
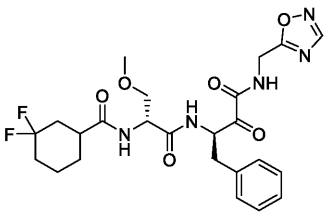
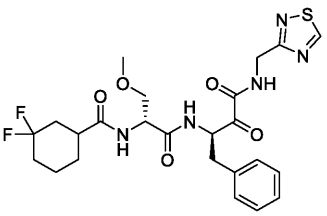
さらに、上記化合物の構造が以下に示すとおりである。



【００５１】

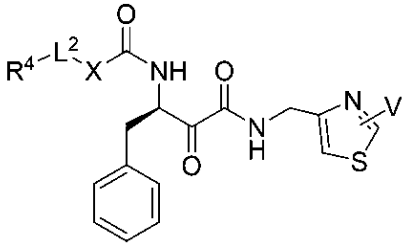
さらに、上記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりである。


、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【００５２】

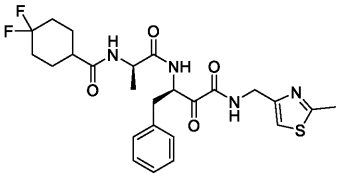
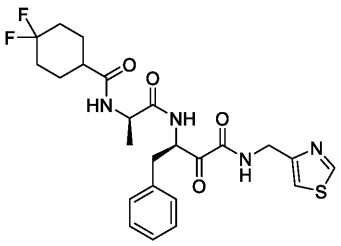
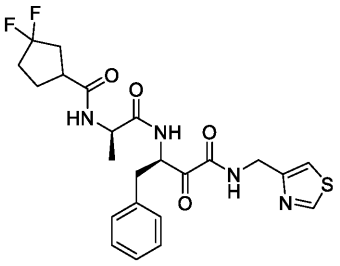
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｈ－１に示すとおりである。

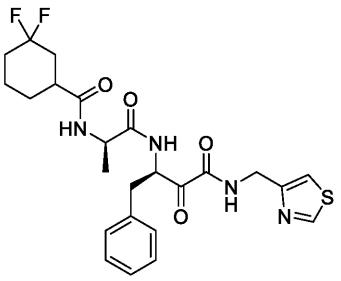
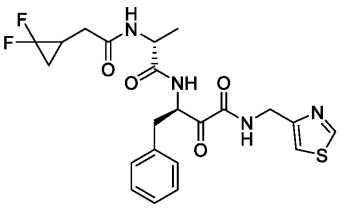
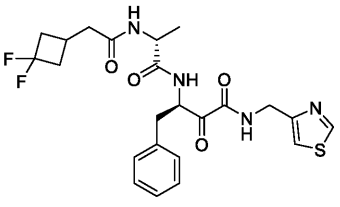


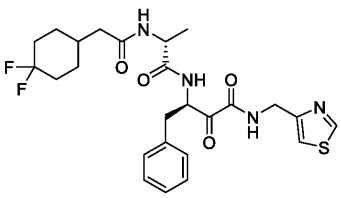
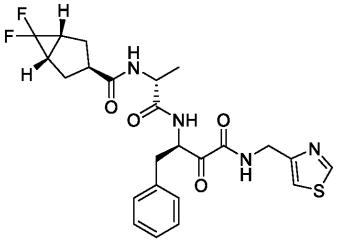
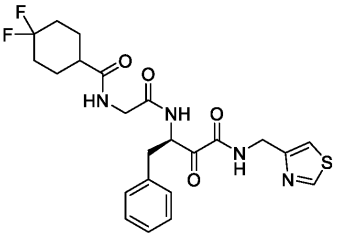
式 II-A-h-1

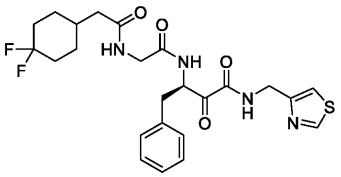
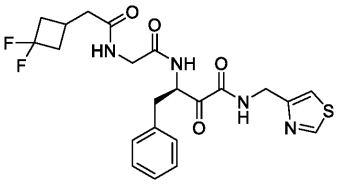
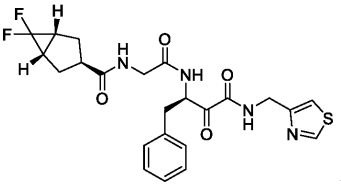
【００５３】

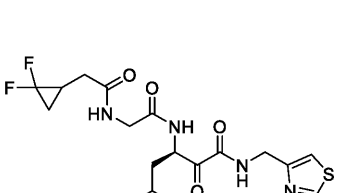
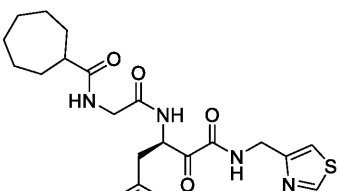
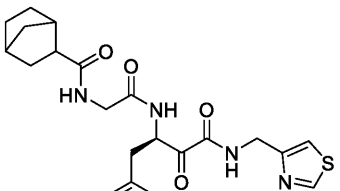
さらに、上記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりである。

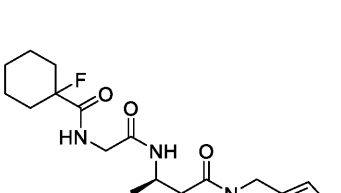
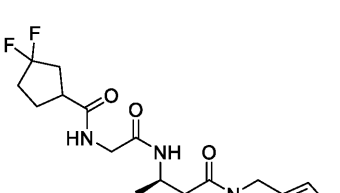
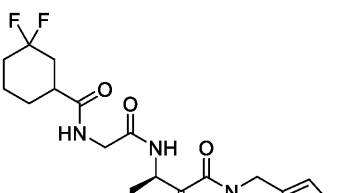

、

、

、

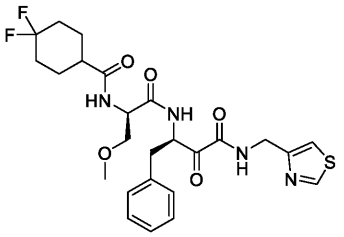
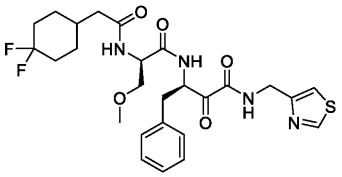
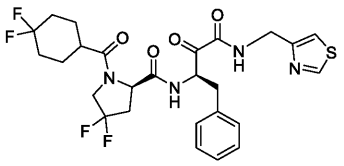
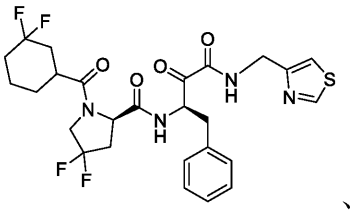
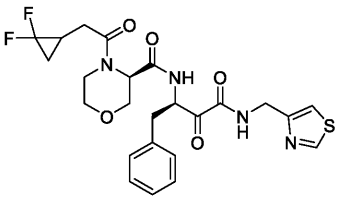
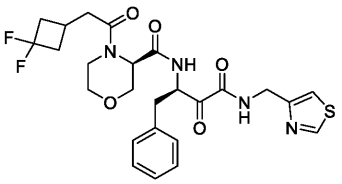
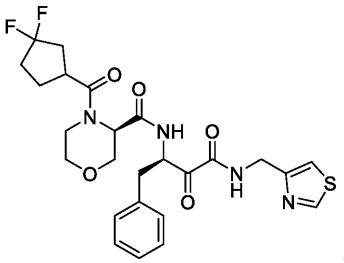
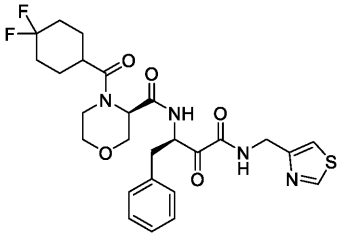
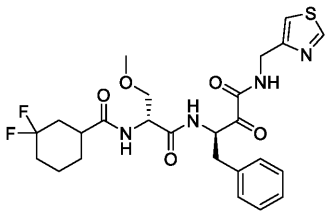

、

、

、


、

、

、


、

、

、

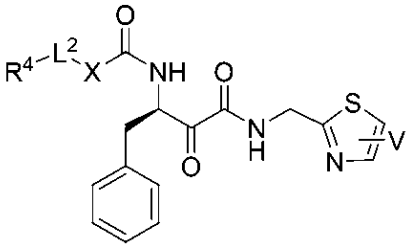

、

、

、


、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、


【００５４】

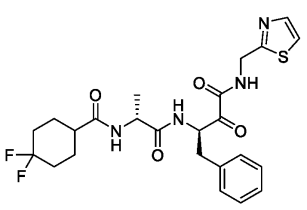
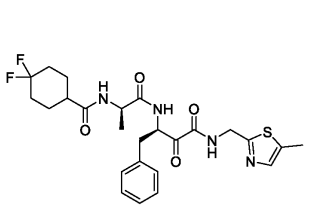
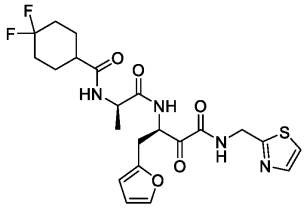
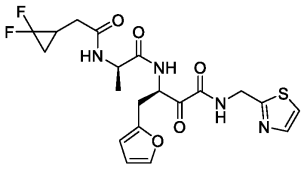
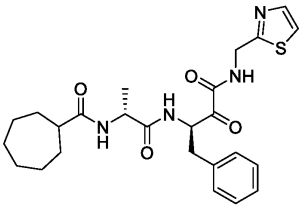
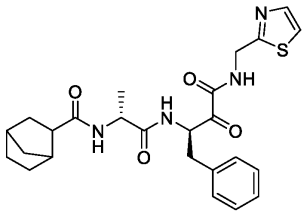
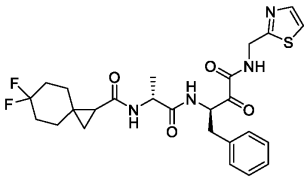
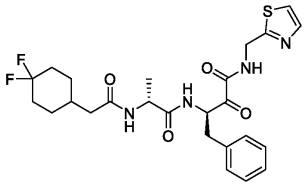
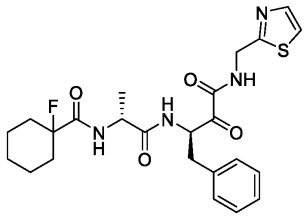
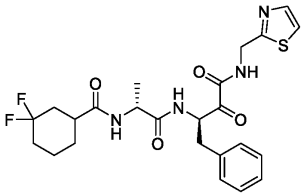
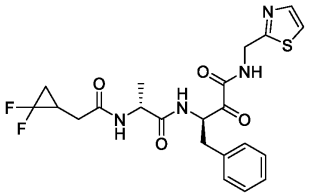
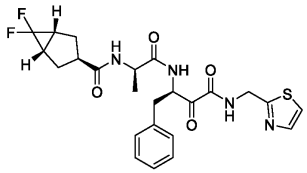
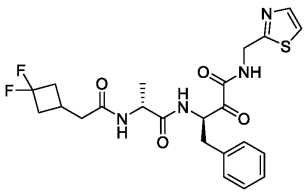
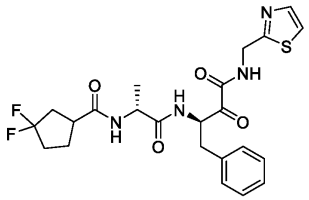
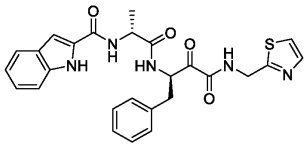
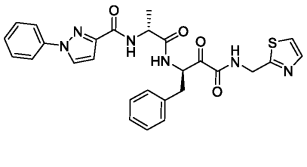
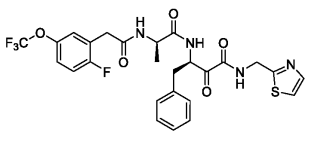
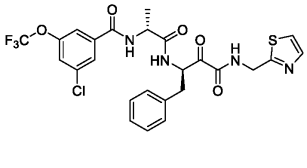
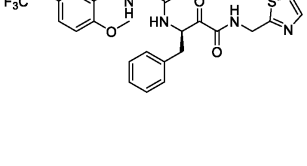
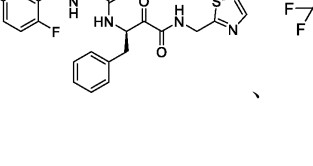
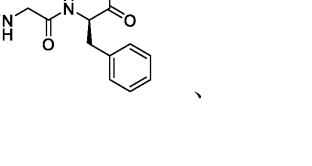
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－ｈ－２に示すとおりである。



式 II-A-h-2

【００５５】

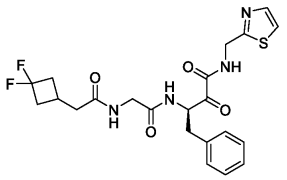
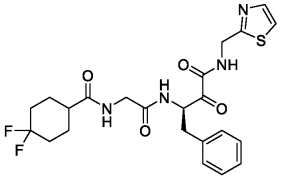
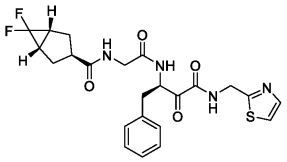
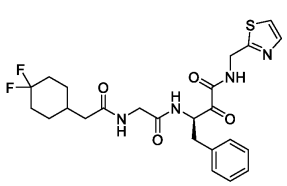
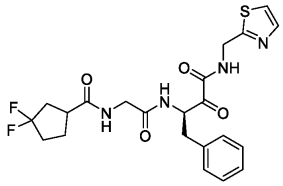
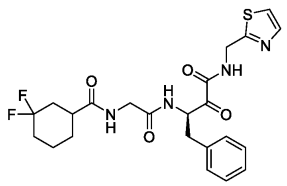
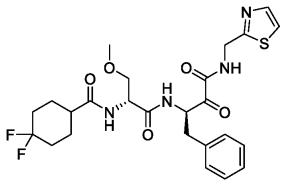
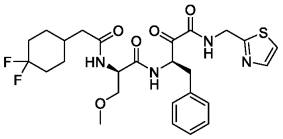
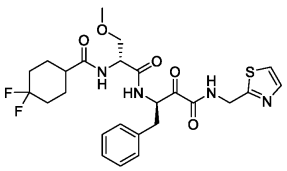
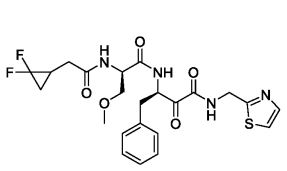
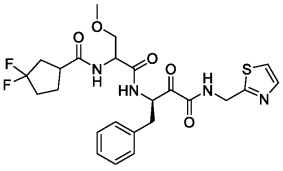
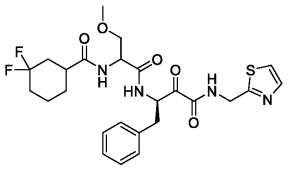
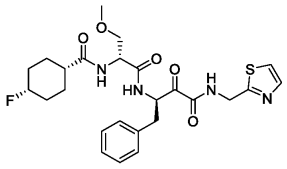
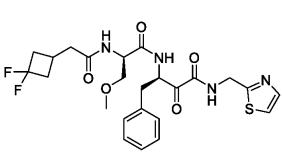
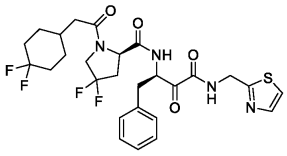
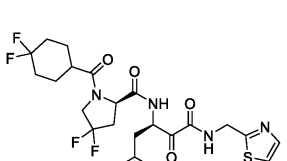
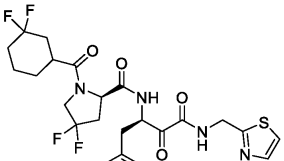
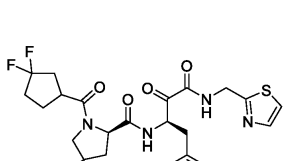
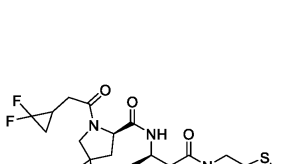
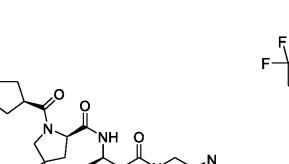
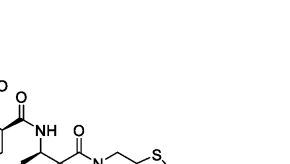
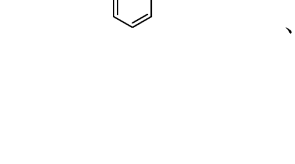
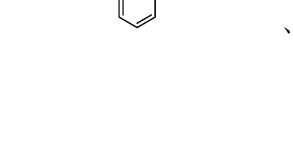
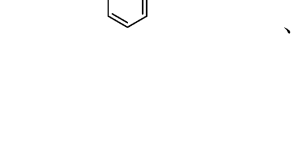
さらに、上記化合物の構造が以下のいずれか１つに示すとおりである。


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

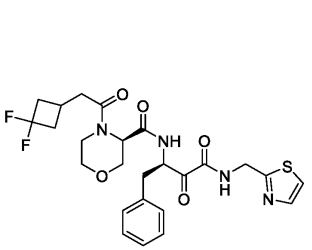
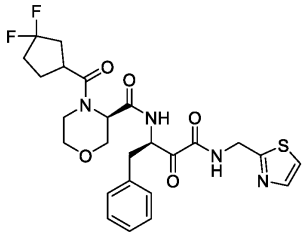
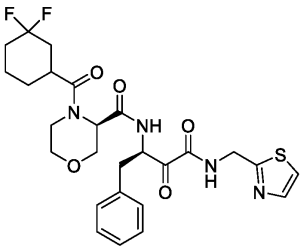
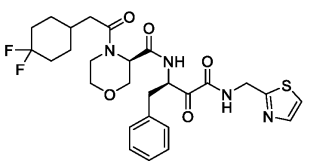
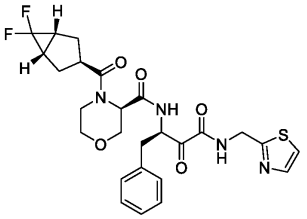
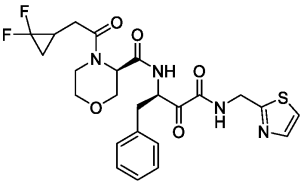
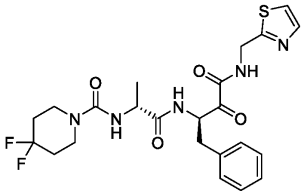
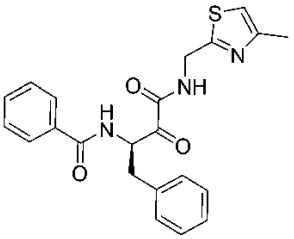
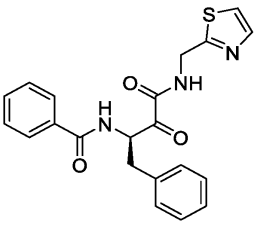
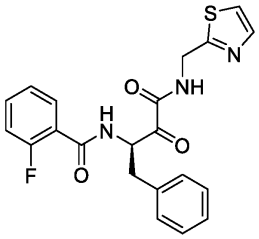
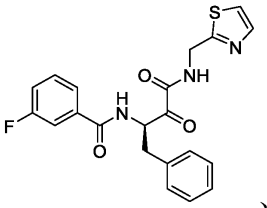
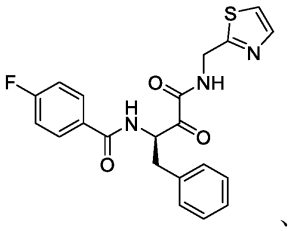
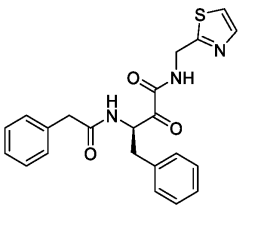
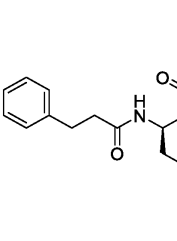
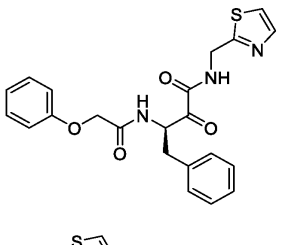
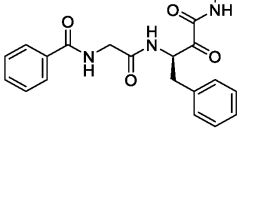
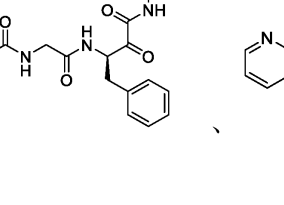
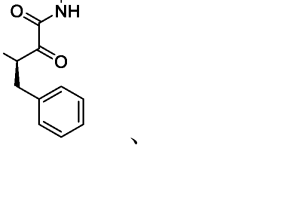
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

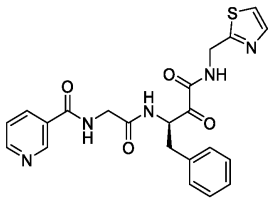
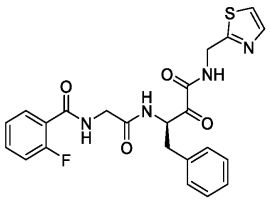
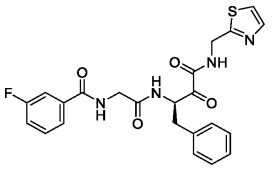
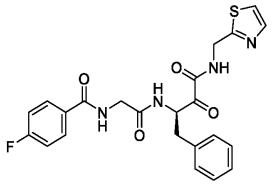
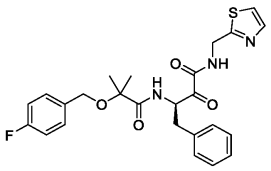
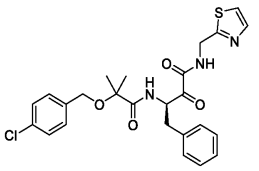
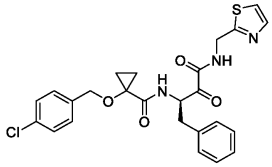
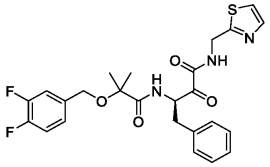
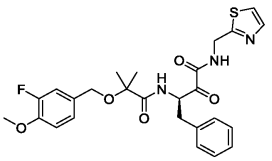
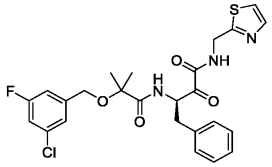
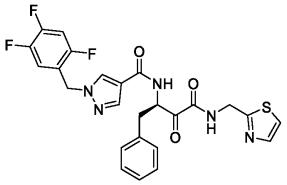
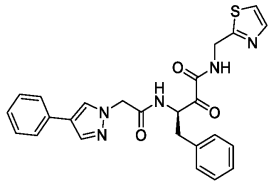
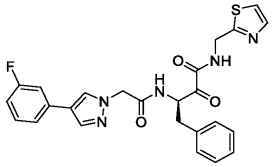
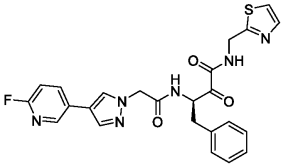
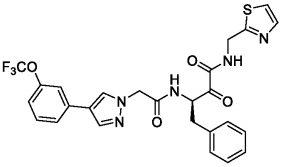
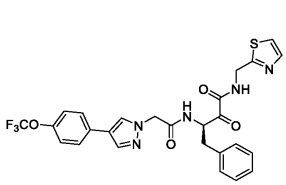
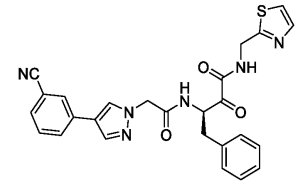
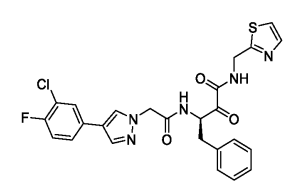
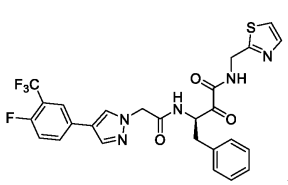
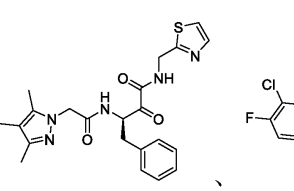
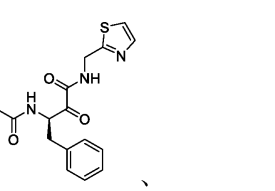

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

50

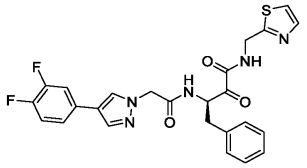
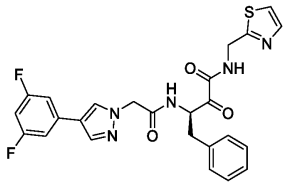
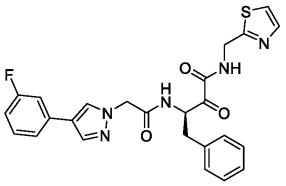
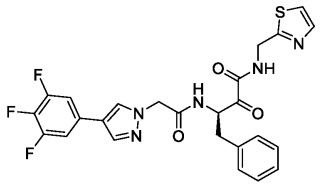
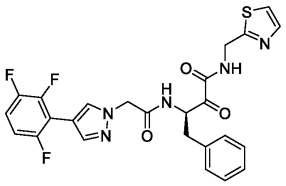
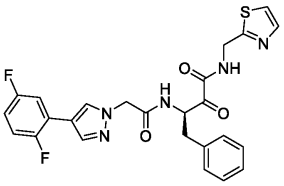
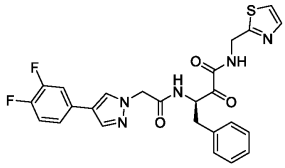
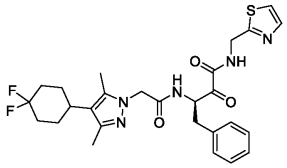
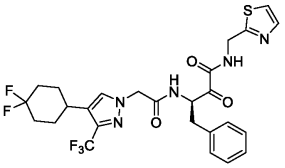
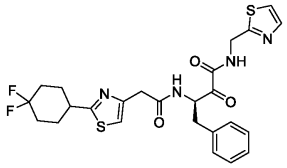
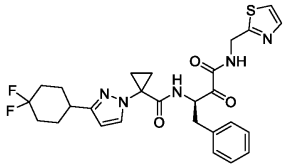
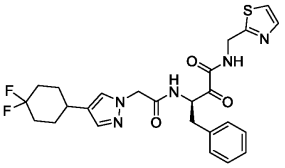
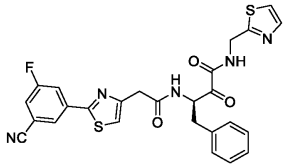
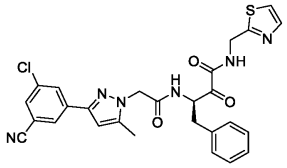
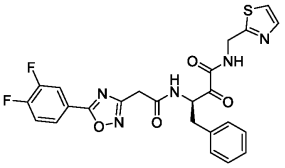
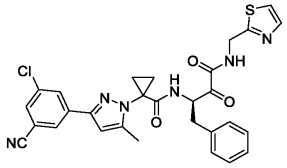
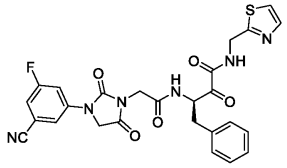
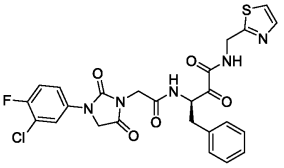
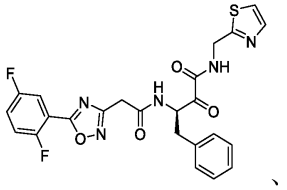
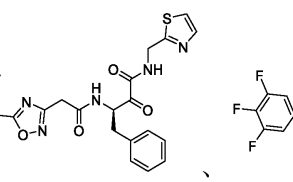
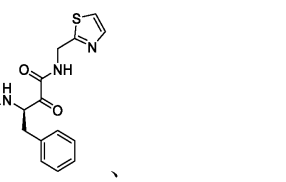

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

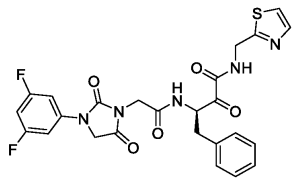
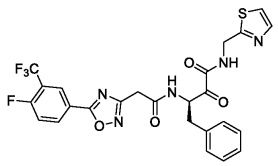
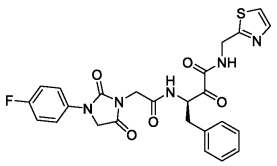
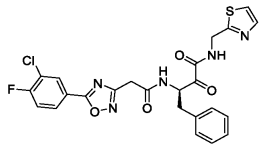
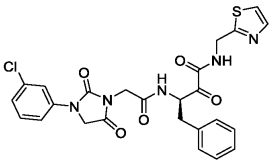
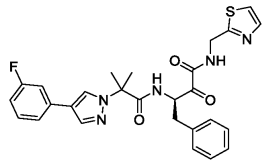
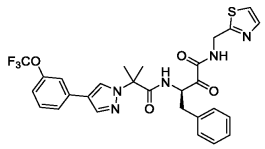
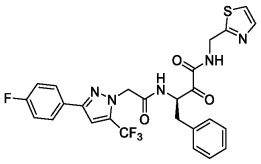
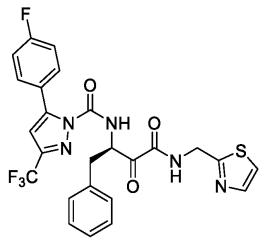
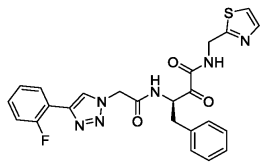
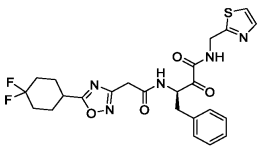
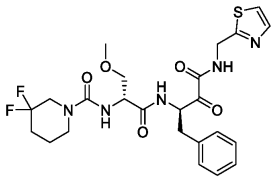
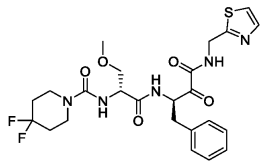
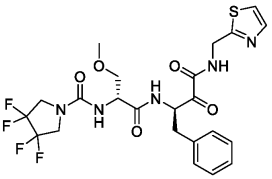
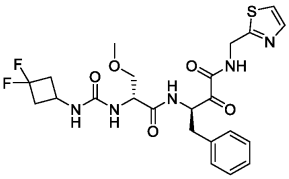
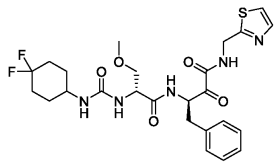
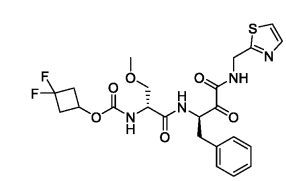
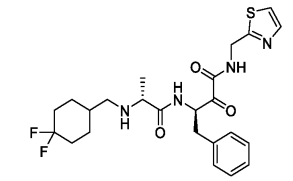
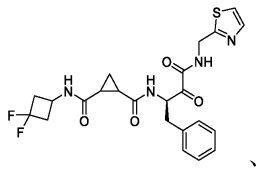
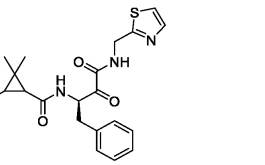
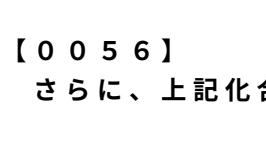
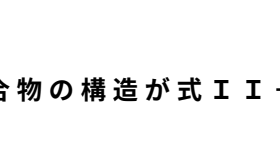
、

、

、

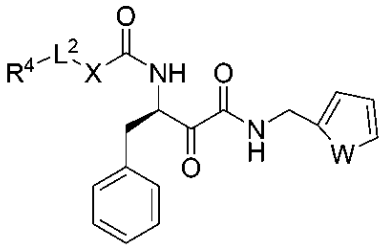
50

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
、、、
、、、

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、、
 、  、

【００５６】

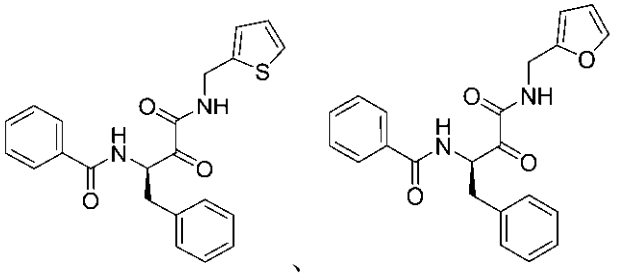
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ａ－Ｉ’－２に示すとおりである。



式 II-A-i’

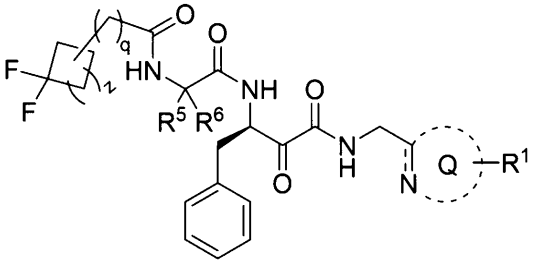
【００５７】

さらに、上記化合物が以下のいずれか１つの構造である。



【００５８】

さらに、上記化合物が式ＩＩ－Ａ－ｊに示す構造である。



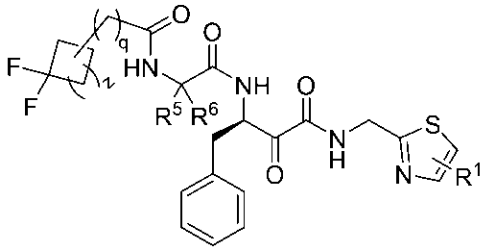
式 II-A-j

ここで、ｚは１～３の任意の整数であり、ｑは０～４の任意の整数であり、R^5、R^6の少なくとも１つは水素ではなく、

好ましくは、ｚは１、２又は３であり、ｑは０又は１である。

【００５９】

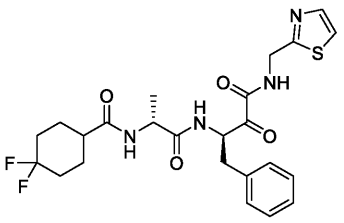
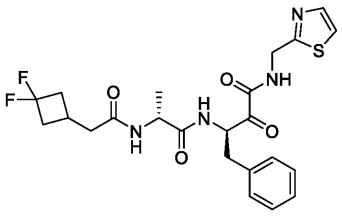
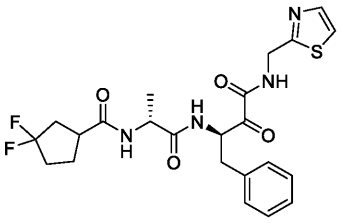
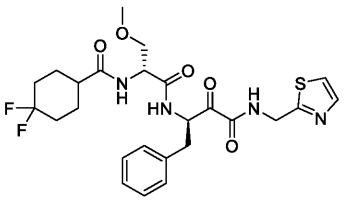
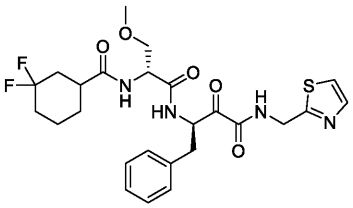
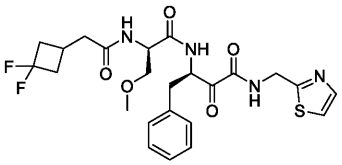
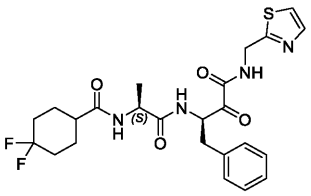
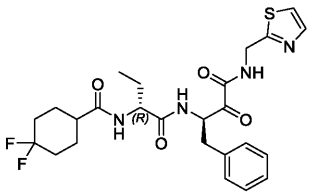
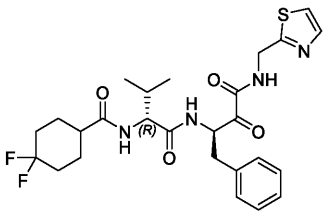
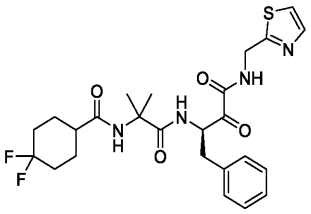
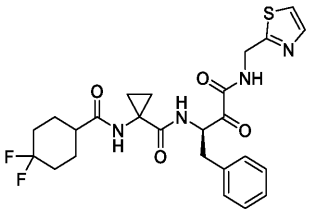
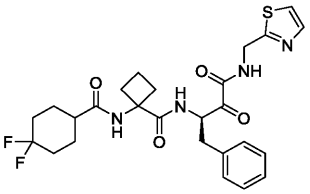
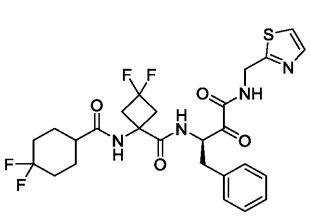
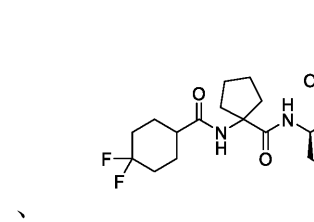
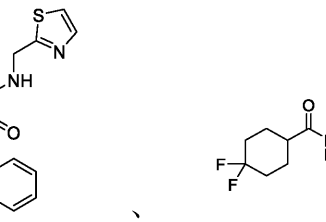
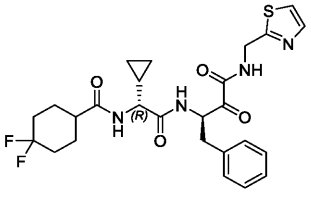
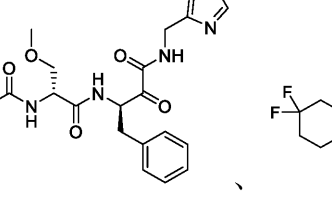
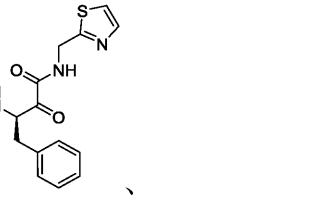
さらに、上記化合物が式ＩＩ－Ａ－ｊ－１に示す構造である。



式 II-A-j-1

【００６０】

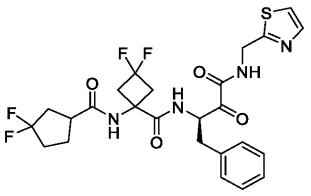
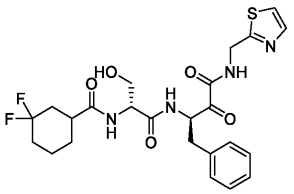
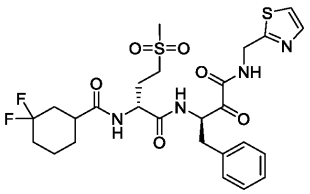
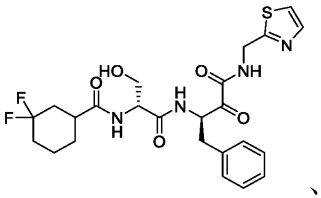
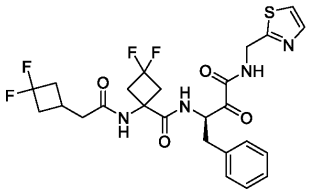
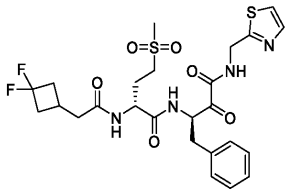
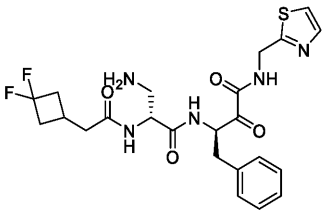
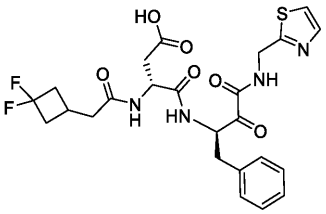
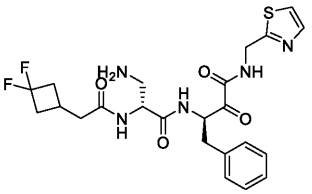
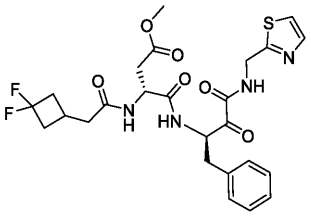
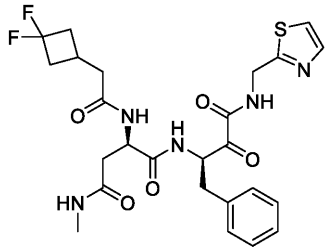
さらに、上記化合物が以下のいずれか１つの構造である。


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

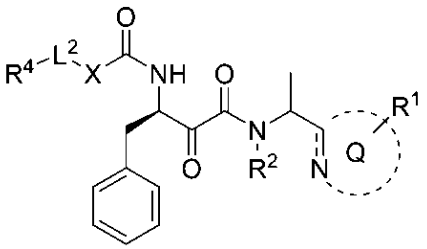
、

、

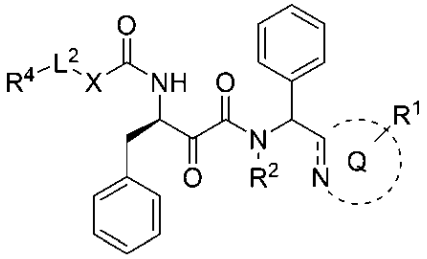

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【００６１】

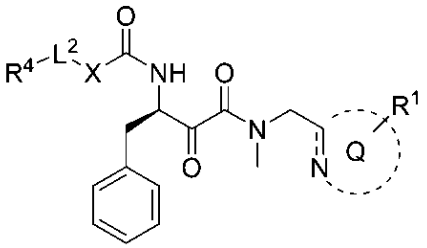
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ｂ、式ＩＩ－Ｃ又は式ＩＩ－Ｄに示すとおりである。



式 II-B



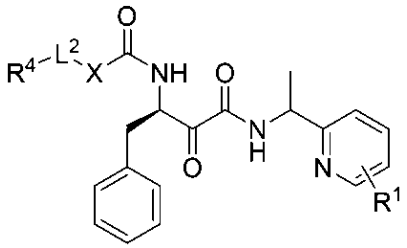
式 II-C



式 II-D

【００６２】

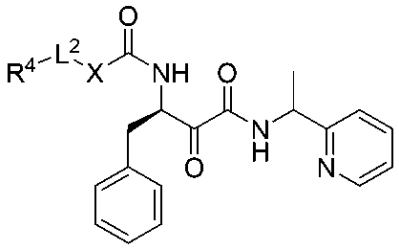
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ｂ－ａに示すとおりである。



式 II-B-a

【００６３】

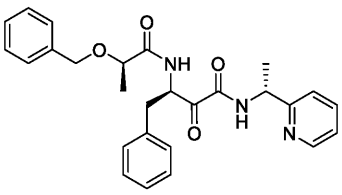
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ｂ－ａ－１に示すとおりである。



式 II-B-a-1

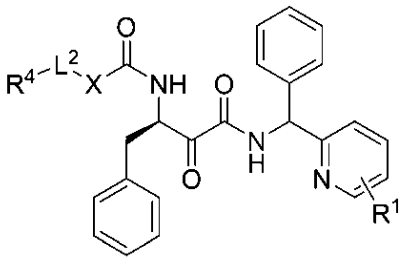
【００６４】

さらに、上記化合物が以下の構造である。



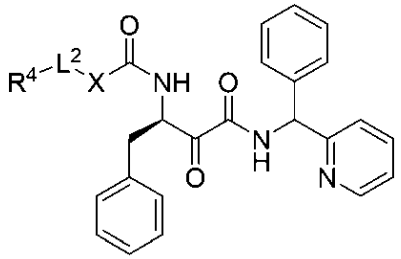
【００６５】

さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ｃ－ａに示すとおりである。



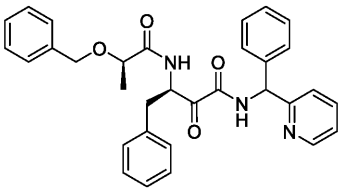
式 II-C-a

【００６６】
さらに、上記化合物の構造式が式ＩＩ－Ｃ－ａ－１に示すとおりである。

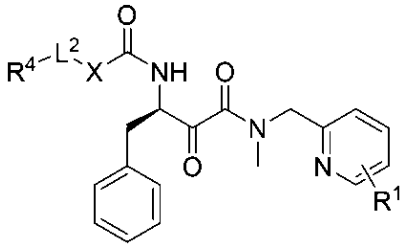


式 II-C-a-1

【００６７】
さらに、上記化合物が以下の構造である。

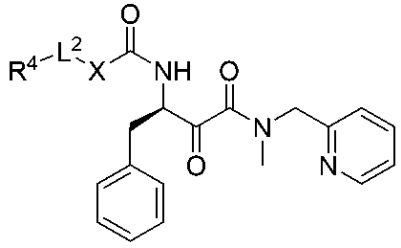


【００６８】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ｄ－ａに示すとおりである。



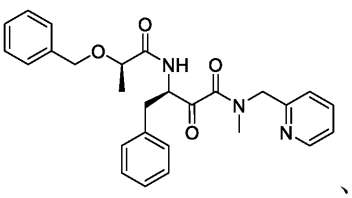
式 II-D-a

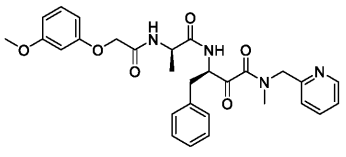
【００６９】
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩ－Ｄ－ａ－１に示すとおりである。



式 II-D-a-1

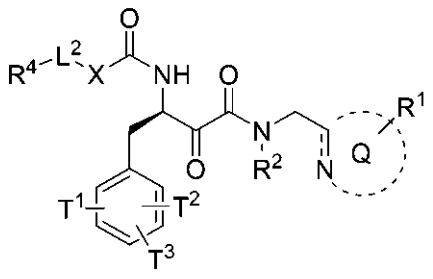
【００７０】
さらに、上記化合物が以下の構造である。



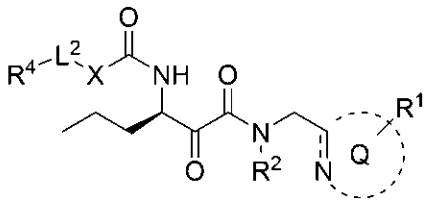


【００７１】

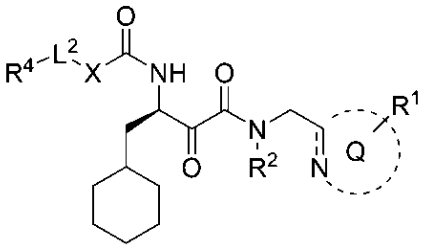
さらに、上記化合物の構造が式ＩＩＩ－Ａ、式ＩＩＩ－Ｂ、式ＩＩＩ－Ｃ、式ＩＩＩ－Ｄ、式ＩＩＩ－Ｅ又は式ＩＩＩ－Ｆに示すとおりである。



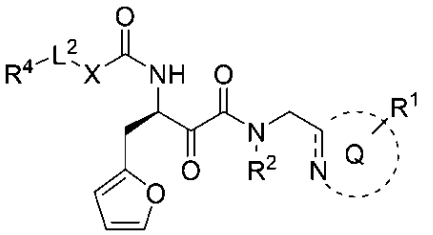
式 III-A



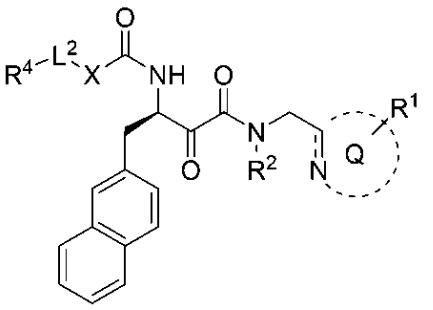
式 III-B



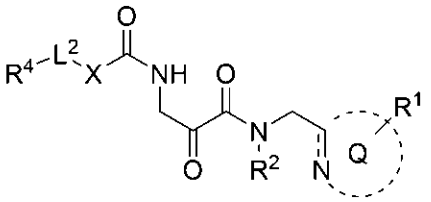
式 III-C



式 III-D



式 III-E



式 III-F

ここで、T^1、T^2、T^3は、それぞれ独立して水素又はハロゲンから選択されるとともに、少なくとも１つはハロゲンである。

【００７２】

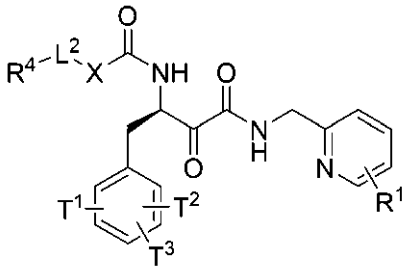
さらに、上記Ｔがフッ素である。

【００７３】

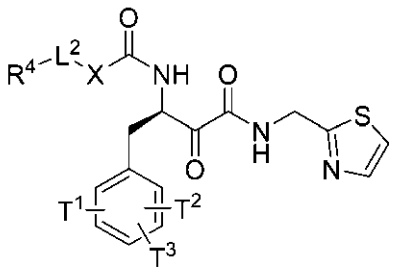
さらに、上記R^1が塩素又は水素である。

【００７４】

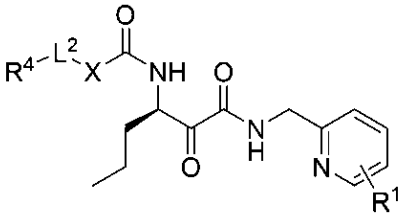
さらに、上記化合物の構造が、式ＩＩＩ－Ａ－ａ、式ＩＩＩ－Ａ－ｂ、式ＩＩＩ－Ｂ－ａ、式ＩＩＩ－Ｃ－ａ、式ＩＩＩ－Ｃ－ｂ、式ＩＩＩ－Ｄ－ａ、式ＩＩＩ－Ｄ－ｂ、式ＩＩＩ－Ｅ－ａ又は式ＩＩＩ－Ｆ－ａに示すとおりである。



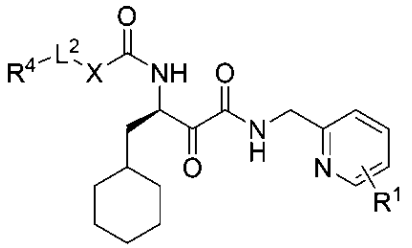
式 III-A-a



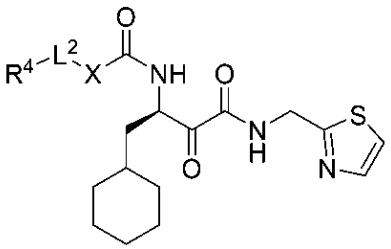
式 III-A-b



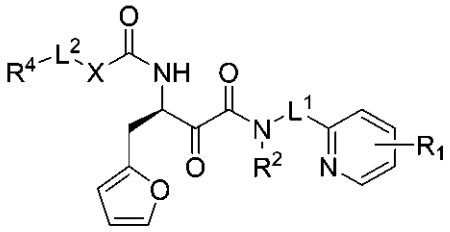
式 III-B-a



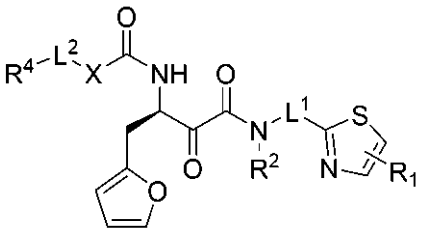
式 III-C-a



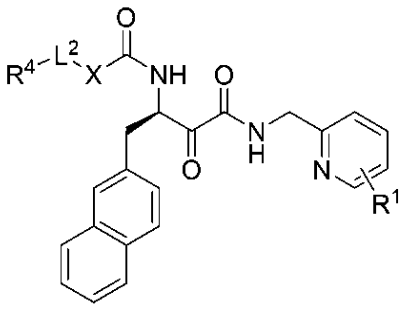
式 III-C-b



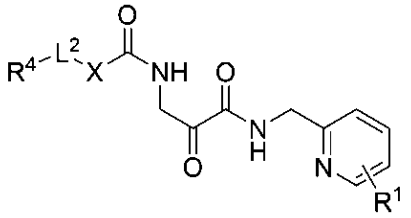
式 III-D-a



式 III-D-b



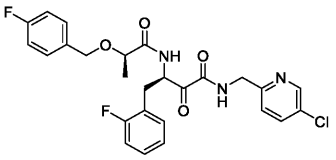
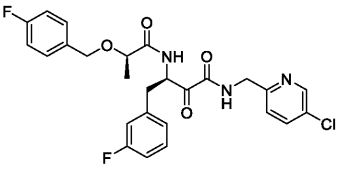
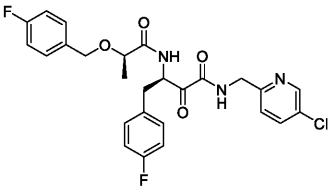
式 III-E-a

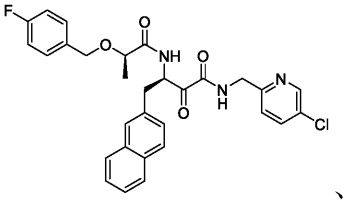
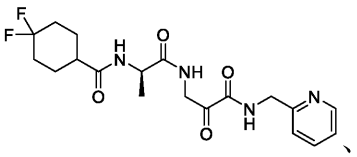
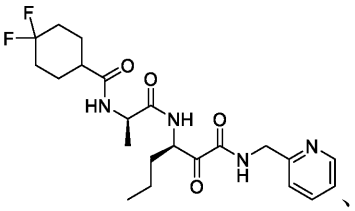


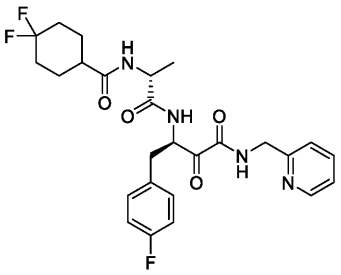
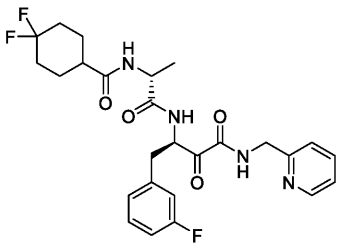
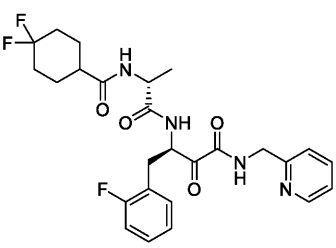
式 III-F-a

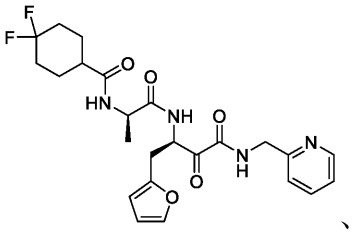
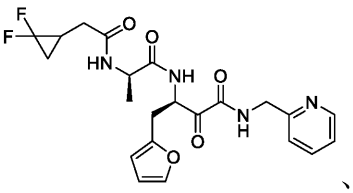
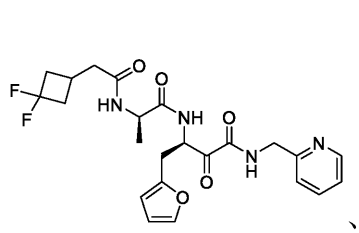
【００７５】

さらに、上記化合物が以下のいずれか１つの構造である。

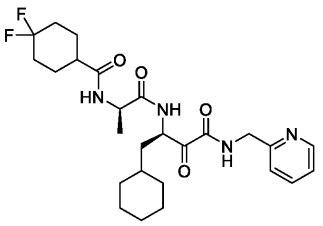
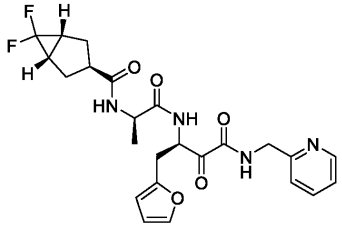
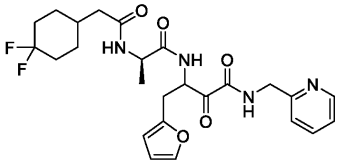
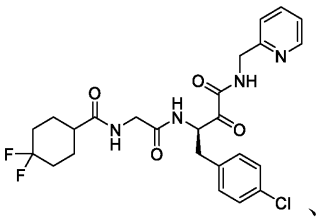
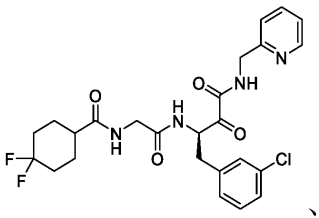
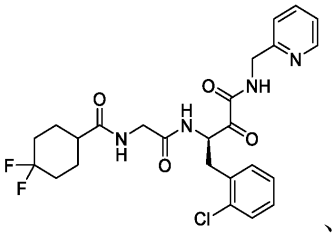
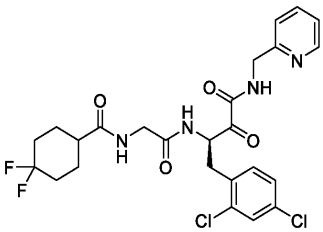
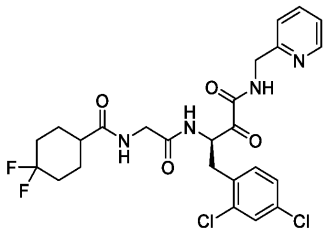
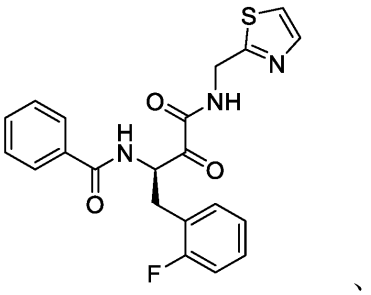
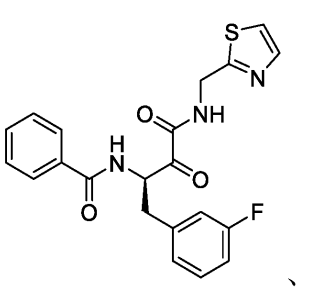
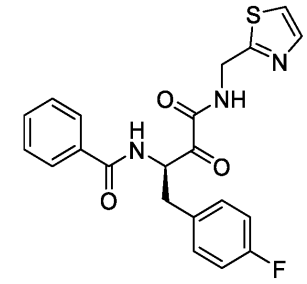
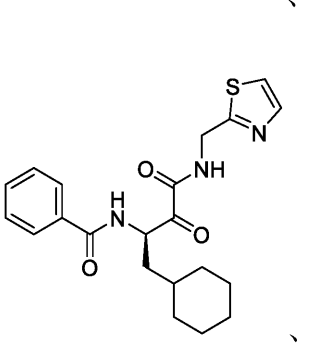
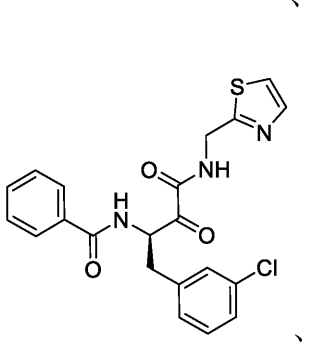
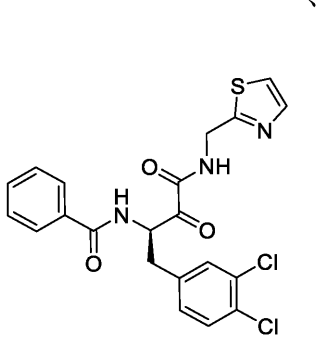
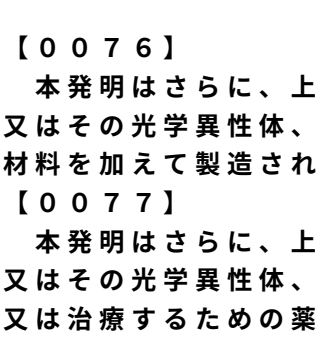
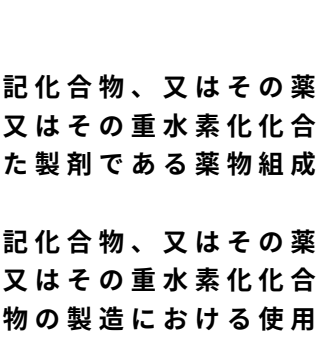
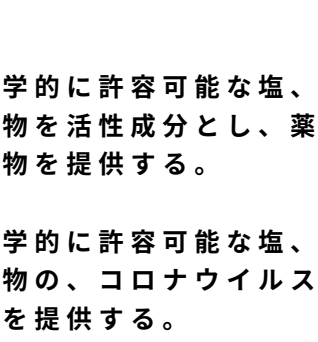
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、

、、、

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、、
 、  、  、
 、  、  、

【００７６】
本発明はさらに、上記化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物を活性成分とし、薬学的に許容可能な補助材料を加えて製造された製剤である薬物組成物を提供する。
【００７７】
本発明はさらに、上記化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、又はその光学異性体、又はその重水素化化合物の、コロナウイルス関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物の製造における使用を提供する。
【００７８】
さらに、上記コロナウイルス関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物が、抗コロ

ナウイルスの薬物である。
【００７９】
さらに、上記抗コロナウイルスの薬物が、コロナウイルスの細胞への感染を阻害する薬物である。
【００８０】
さらに、上記抗コロナウイルスの薬物が、コロナウイルスタンパク質加水分解酵素阻害剤であり、好ましくはコロナウイルスメインプロテアーゼ阻害剤である。
【００８１】
さらに、上記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＨｃｏＶ－２２９Ｅ、ＨｃｏＶ－ＮＬ６３、ＨｃｏＶ－ＨＫＵ１又はＨｃｏＶ－ＯＣ４３であり、好ましくはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。
【００８２】
さらに、上記コロナウイルス関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物が、新型コロナウイルス肺炎ＣＯＶＩＤ－１９を予防及び／又は治療するための薬物である。
【００８３】
さらに、上記コロナウイルスメインプロテアーゼ阻害剤が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｍ^{pro}阻害剤である。
【００８４】
本発明において使用する用語の定義は以下のとおりである。特に説明がない限り、本文中の基（ｇｒｏｕｐ、ｒａｄｉｃａｌ）又は用語によって提供される最初の定義は、明細書全編にわたって当該の基又は用語に適用され、また、本文中で具体的に定義されていない用語については、開示内容及び文脈に基づいて、当業者が考え得る意味を表すものとする。
【００８５】
炭化水素基中の炭素原子含有量の最小値及び最大値は、接頭辞によって表される。例えば、接頭辞Ｃ$_{a\sim b}$アルキル基は、任意の「ａ」から「ｂ」個の炭素原子を含むアルキル基を表す。例えば、Ｃ$_{1\sim 8}$アルキル基は、１～８個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。
【００８６】
「アルキレン基」とは、アルキル基から１つの原子が失われた基を意味する。例えば、Ｃ１～３アルキレン基は、Ｃ１～３アルキル基から１つの原子が失われた基のことである。
【００８７】
本文において、「置換」とは、分子中の１つ、２つ又は複数の水素原子が他の異なる原子又は分子で置き換えられていることを意味し、該分子中の同位体又は異性体上の１つ、２つ又は複数の置換を含む。
【００８８】
「重水素化化合物」とは、化合物中の１つ又は２つ以上の水素が重水素で置換された化合物を意味する。
【００８９】
「薬学的に許容可能な」とは、担体、輸送物、希釈剤、補助材料及び／又は形成された塩が、通常、薬物の剤形を構成する他の成分と化学的又は物理的に許容しあい、受容体と生理学的に許容しあうことを意味する。
【００９０】
「塩」は、化合物又はその立体異性体を、無機及び／又は有機の酸及び／又は塩基と形成する酸性及び／又は塩基性塩であり、両性イオン塩（内塩）も含み、更に第四級アンモニウム塩、例えばアルキルアンモニウム塩も含む。これらの塩は、化合物の最終的な分離及び精製において直接得てもよい。化合物又はその立体異性体を、一定量の酸又は塩基と適切に（例えば、等しい当量）混合することによって得てもよい。これらの塩は、溶液中で沈殿を形成して濾過により収集するか、又は溶媒の蒸発後に回収して得るか、若しくは

水性媒体中で反応させた後に凍結乾燥させて得ることもできる。

【００９１】

「薬学的に許容可能な塩」は、化合物の塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、臭化水素酸塩、フッ化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ブタン二酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩であってよい。

【００９２】

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【００９３】

「アリール基」とは、例えば、フェニル基のような、共役のπ電子系を有する全炭素単環式又は縮合多環式（すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環）基を意味する。前記アリール基は、窒素、酸素、又は硫黄のようなヘテロ原子を含有せず、また、母体と結合する点は、共役のπ電子系を有する環における炭素原子上になければならない。アリール基は、置換であっても未置換であってもよい。「５～６員アリール基」とは、環の炭素原子数が５又は６のアリール基を意味する。

【００９４】

「ヘテロアリール基」とは、１～複数個のヘテロ原子を含むヘテロ芳香族基を意味する。ここでいうヘテロ原子は、酸素、硫黄及び窒素を含む。例えば、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基等が挙げられる。ヘテロアリール基は、置換又は未置換から任意に選択できる。「５～６員ヘテロアリール基」とは、環の原子数が５又は６のヘテロアリール基を意味する。

【００９５】

「シクロアルキル基」とは、飽和又は不飽和の環式炭化水素置換基を意味する。例えば、「飽和３～８員シクロアルキル基」とは、環の炭素原子数が３～８の飽和のシクロアルキル基を意味する。

【００９６】

「ヘテロシクリル基」とは、飽和又は不飽和の環式炭化水素置換基を意味し、且つ該環式炭化水素は、少なくとも１つの環ヘテロ原子（Ｏ、Ｓ又はＮを含むがこれらに限定されない）を有する。例えば、「飽和３～８員ヘテロシクリル基」とは、環の原子数が３～８の飽和のヘテロシクリル基を意味する。「酸素複素環」とは、複素環中のヘテロ原子がＯであり、Ｓ、Ｎを含まないことを意味する。以下同様である。

【００９７】

「架橋環基」とは、２つの環が２つの隣接する炭素原子を共有する多環式シクロアルキル基を意味する。

【００９８】

「縮合環アリール基」とは、２つの環が２つの隣接する炭素原子を共有する多環式芳香族基を意味し、例えば、ナフチル基（すなわち、６員芳香族環６員芳香族環、又はベンゼン環ベンゼン環）、アントラセニル基、フェナントレニル基が挙げられる。

【００９９】

「縮合ヘテロアリール環／縮合ヘテロアリール基」とは、多環式であり、少なくとも１つのヘテロ原子（Ｏ、Ｎ又はＳ）のヘテロアリール環／ヘテロアリール基を含有し、且つそのうち２つの環が２つの隣接する炭素原子又はヘテロ原子を共有するものを意味する。例えば、５員アリール環又はヘテロアリール環（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン環）６員アリール環又はヘテロアリール環（例えば、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン環）であり、例えばインドールであり、又は、６員アリール環又はヘテロアリール環６員アリール環又はヘテロアリール環、例えばキノリンであり、又は、２つ以上の縮合環、例えば、アクリジンである。「含窒素縮合ヘテロアリール環」とは、上記「縮合ヘテロアリール環」におけるヘテロ原子の少なくとも１つがＮであることを意味する。

【０１００】

「飽和５～６員ヘテロシクリル基５～６員アリール基」とは、「飽和５～６員ヘテロ環」と「５～６員アリール環」とが、隣接する２つの炭素原子又はヘテロ原子を共有して形成する基を意味する。

【０１０１】

「CD_3」とは、３個の重水素で置換されたメチル基を意味する。

【０１０２】

「置換基がエステル基である」とは、メチレン基CH_2が＝Ｏで置換されてＣ＝Ｏを形成することを意味する。

【０１０３】

「飽和ヘテロ環」とは、飽和炭素環の少なくとも１つの炭素原子がＯ、Ｎ及び／又はＳで置換されている飽和環を意味する。「酸素複素環」とは、炭素環中の少なくとも１つの炭素原子がＯで置換されている環を指す。

【０１０４】

特に断りのない限り、本発明で述べる「結合して環を形成する」の環には、未置換の環及び置換基で置換された環が含まれる。例えば、「R^{4a}、R^{4b}が結合して環を形成する」、「R^{2a}、R^{2b}が結合して環を形成する」である。

【０１０５】

試験の結果、本発明は、新型コロナウイルスのメインプロテアーゼM^{pro}の活性を効果的に阻害することができる化合物を提供し、該化合物は患者の体内においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスの複製と転写を効果的に阻害し、細胞内のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を阻害し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対抗するための強力なサポートを提供することができる。

【０１０６】

同時に、本発明が提供する化合物はまた、良好な体内安全性と薬物動態特性を有し、心毒性が低く、投与後に急性不整脈、さらには突然死を誘発する可能性が低いものである。

【０１０７】

本発明の化合物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のM^{pro}活性を効果的に阻害することができ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２野生型ウイルス株（ｉｎ ｖｉｔｒｏ）及び変異型ウイルス株（ｉｎ ｖｉｖｏ及びｉｎ ｖｉｔｒｏ）に対して、ｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏで抗ウイルス活性を有するものである。

【０１０８】

本発明の化合物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ M^{pro}阻害剤、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の薬物、及び新型コロナウイルス肺炎を予防及び／又は治療するための薬物の製造に用いることができ、その将来性は非常に明るい。

【０１０９】

当然ながら、本発明の上記内容に基づき、当分野の一般的な技術的知識や慣用的手段に照らし、本発明の上記基本的な技術的思想を逸脱しないという前提において、他の様々な形態の修正、置換又は変更を行うことができる。

【０１１０】

以下、実施例という形の具体的な実施形態によって、本発明の上記内容を更に詳細に説明する。但し、これをもって、本発明の上記主題の範囲が以下の実施例に限定されると理解してはならない。本発明の上記内容に基づいて実現される技術は、いずれも本発明の範囲に属する。

【図面の簡単な説明】

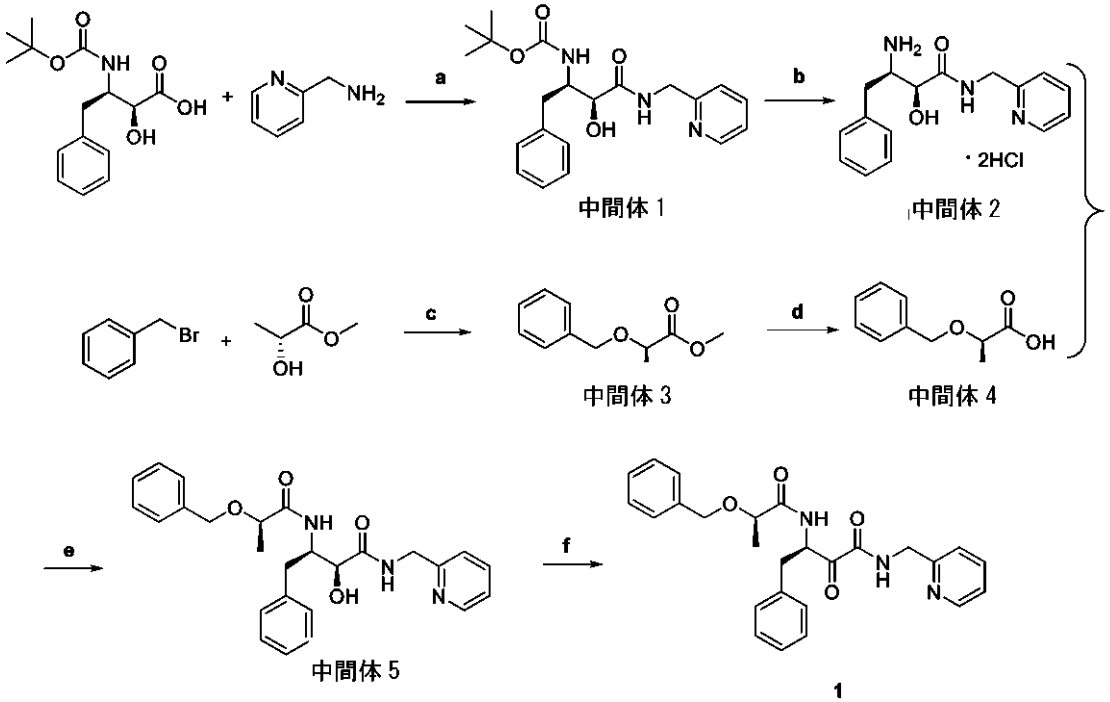
【０１１１】

【図１】図１は、化合物１２６のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２ ＭＰｒｏに対する酵素阻害活性を示す。

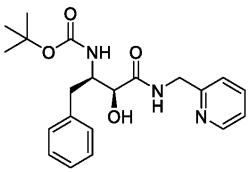
【図２】図２は、化合物２７５のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２ ＭＰｒｏに対する酵素阻害活性を示す。

【図３】図３は、化合物２８９のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２ ＭＰｒｏに対する酵素阻害活性

を示す。
【図４】図４は、化合物２９６のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２　ＭＰｒｏに対する酵素阻害活性を示す。
【図５】図５は、化合物３９８のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２　ＭＰｒｏに対する酵素阻害活性を示す。
【図６】図６は、本発明の一部化合物の細胞レベルでの抗ウイルス活性を示す。
【図７】図７は、化合物３９８の細胞レベルでの抗ウイルス活性を示す。
【図８】図８は、化合物３９８のｉｎ　ｖｉｖｏ抗ウイルス試験におけるウイルス量の測定結果を示す。
【図９】図９は、化合物３９８のｉｎ　ｖｉｖｏ抗ウイルス試験におけるウイルス力価の測定結果を示す。
【図１０】図１０は、化合物３９８のｉｎ　ｖｉｖｏ抗抗ウイルス試験における免疫組織化学染色及び組織病理学的染色の結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１１２】
本発明に使用される原料及び機器はすべて従来の製品であり、市販の製品を購入したものである。
【０１１３】
上記式Ｉに示すケトアミド系誘導体の調製のための取り扱い条件は以下を含む。
【０１１４】
実施例１　化合物１の調製



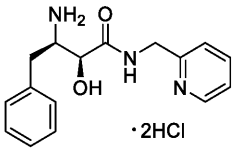
【０１１５】
ステップａ：中間体１（ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ，３Ｓ）－ヒドロキシ－４－オキシ－１－フェニル－４－（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバミン酸エステル）の調製。



原料の（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸（５９０ｍｇ，２ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、ピリジン－２－イルメチルアミン（２１７ｍｇ，２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（１．１４ｇ，３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７６９ｍｇ，６ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の中間体１を６１６ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：　３８６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１１６】

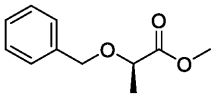
ステップｂ：中間体２（（２Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド塩酸塩）の調製。



中間体１（３８４ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、窒素ガスで保護し、氷浴条件下で塩酸ジオキサン（１．２５ｍＬ，５ｍｍｏｌ，４Ｍ）を加え、添加が完了した後に常温に移して１～２ｈ撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮して、白色の固体の中間体２を３５８ｍｇ得て、次の反応（ステップｅ）にそのまま用いた。

【０１１７】

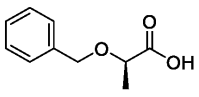
ステップｃ：中間体３（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオン酸メチルエステル）の調製。



原料の（Ｒ）－２－ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル（１０５ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、酸化銀（２９０ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）、臭化ベンジル（２１４ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン溶液に溶解させ、常温で４８ｈ撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、無色の油状液体の中間体３を１５５ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１１８】

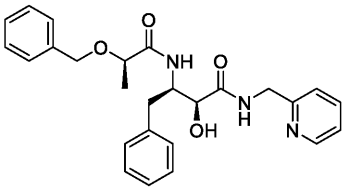
ステップｄ：中間体４（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオン酸）の調製。



中間体３（１５５ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）を２ｍＬのエタノール溶液に溶解させ、氷浴条件下で、水酸化リチウム（１９ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）を溶解させた水溶液（２ｍＬ）を一滴ずつ滴下し、３０ｍｉｎ反応を継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、氷水を加え、さらに酢酸エチルで抽出し、水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨを２～３に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、濃縮して無色の油状液体の中間体４を１００ｍｇ得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１１９】

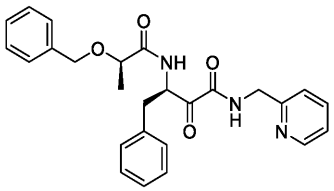
ステップｅ：中間体５（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオンアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体４（９０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、中間体２（１８０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（２８６ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５８ｍｇ，２ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体５を１８０ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２０】

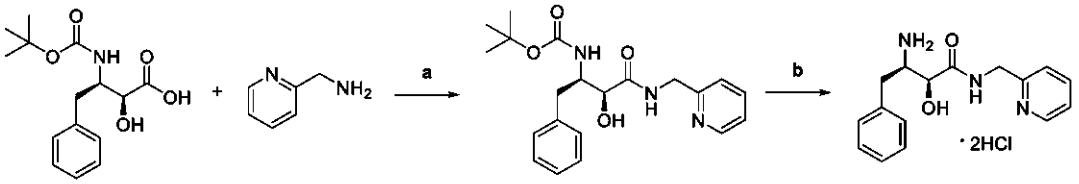
ステップｆ：化合物１（（Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオンアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



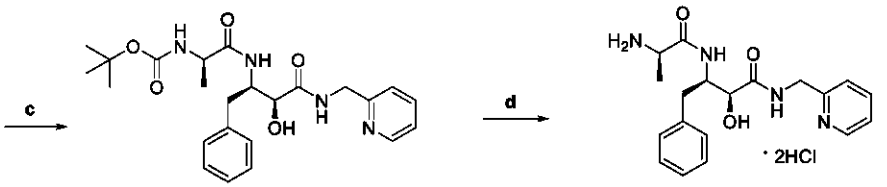
中間体５（１８０ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（２１２ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に用いて抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物１を１１６ｍｇ得た。収率６５％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.57-8.46 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82-7.67 (m, 1H), 7.42-7.15 (m, 13H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 13.8, 9.3 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 12.3, 6.7 Hz, 3H)。

【０１２１】

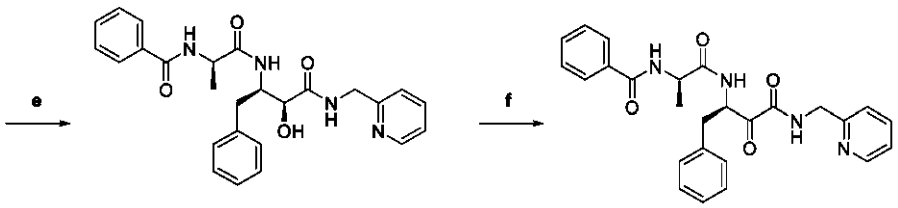
実施例２　化合物１３７の調製



中間体１　　中間体２



中間体３　　中間体４



中間体５　　137

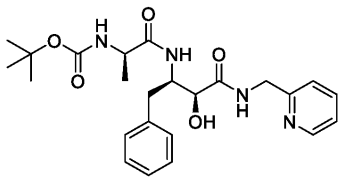
【０１２２】

ステップａ：実施例１のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例１のステップｂと同じである。

【０１２３】

ステップｃ：中間体３（ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｒ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸エステル）の調製。

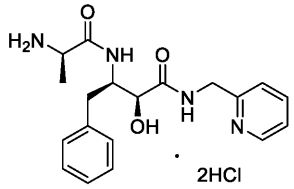


中間体２（３５８ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－アラニン（１８９ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（５７０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５１３ｍｇ，４ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムでそれぞれ抽出し、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の中間体３を３６５ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：４５７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２４】

ステップｄ：中間体４（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－アミノプロピオンアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド塩

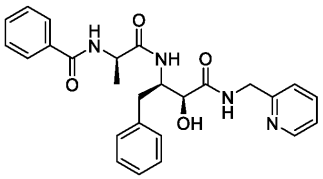
酸塩）の調製。



中間体３（２２９ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、窒素ガスで保護し、氷浴条件下で塩酸ジオキサン（０．６２５ｍＬ，２．５ｍｍｏｌ，４Ｍ）を加え、添加が完了した後に常温に移して１～２ｈ撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮して、白色の固体の中間体４を２１４ｍｇ得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１２５】

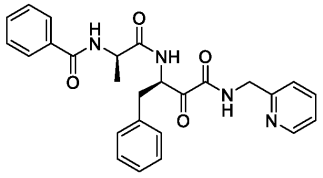
ステップｅ：中間体５（Ｎ－（（Ｒ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンズアミド）の調製。



中間体４（２１４ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、氷浴条件下で、１０ｍｉｎ撹拌し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９４ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）を加え、均一に撹拌した後に塩化ベンゾイル（７１ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）が溶解されたジクロロメタン溶液を一滴ずつ滴下し、反応を０．５～１ｈ継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、氷水を加えるとともにジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の中間体５を２０７ｍｇ得た。収率９０％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１２６】

ステップｆ：生成物１３７（Ｎ－（（Ｒ）－１－（（（Ｒ）－３，４－ジオキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンズアミド）の調製。

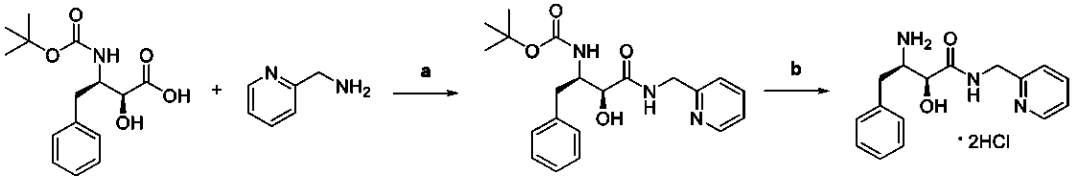


中間体５（２０７ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（２１２ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に用いて抽出し、有機相を集め、乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物１３７を１３４ｍｇ得た。収率６５％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, J = 27.6, 6.1 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.46-8.32 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.57-7.50 (m,

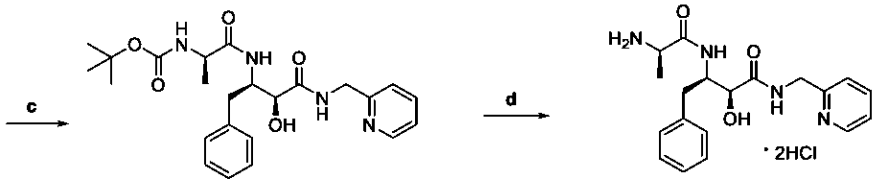
1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 7H), 5.28-5.17 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 1.23 (s, 3H)。

【０１２７】

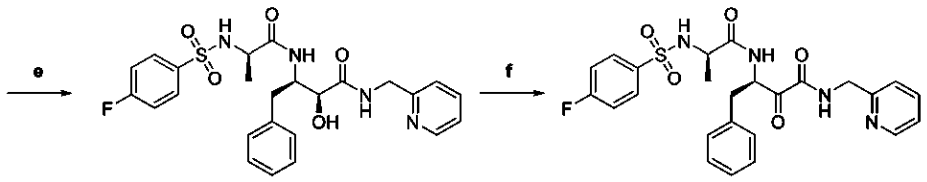
実施例３　化合物３３１の調製



中間体１　　中間体２



中間体３　　中間体４



中間体５　　331

【０１２８】

ステップａ：実施例２のステップａと同じである。

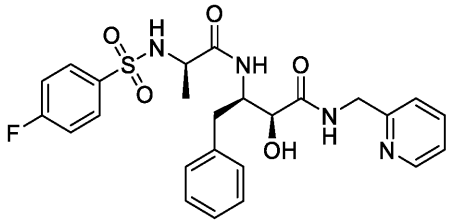
ステップｂ：実施例２のステップｂと同じである。

ステップｃ：実施例２のステップｃと同じである。

ステップｄ：実施例２のステップｄと同じである。

【０１２９】

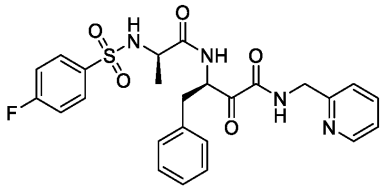
ステップｅ：中間体５（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（４－フルオロフェニル）スルホンアミド）プロピオンアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体４（１８０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を５ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、ピリジン（１１８ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）、４－フルオロ－ベンゼンスルホニルクロリド（１００ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体５を１７４ｍｇ得た。収率６８％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　５１５．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３０】

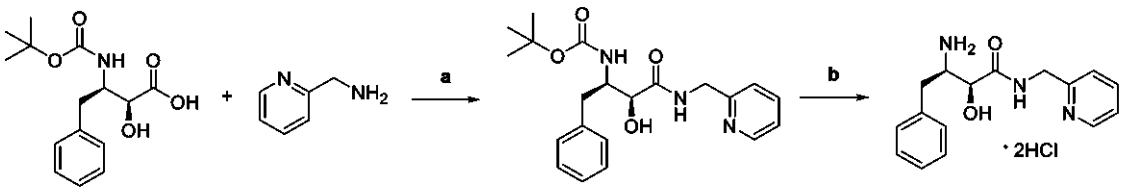
ステップｆ：化合物３３１（（Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（（４－フルオロフェニル）スルホンアミド）プロピオンアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



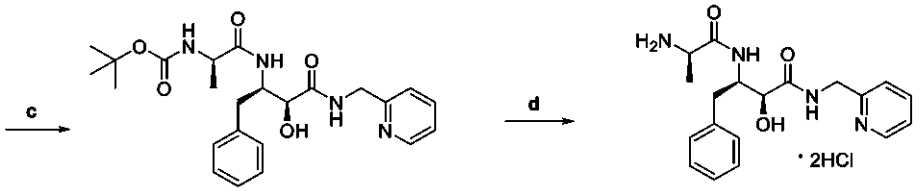
中間体５（１５４ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（１７０ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタンで希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムを順に用いて抽出し、有機相を集め、乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物３３１を９２ｍｇ得た。収率６０％。^{1}H NMR (400 MHz,
DMSO-d_6) δ 9.34-9.22 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.45-8.34 (m, 2H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.29-7.16 (m,
7H), 5.20-4.92 (m, 1H), 4.44 (d, J = 18.7, 6.4 Hz, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 0.97 (d, 3H)。

【０１３１】

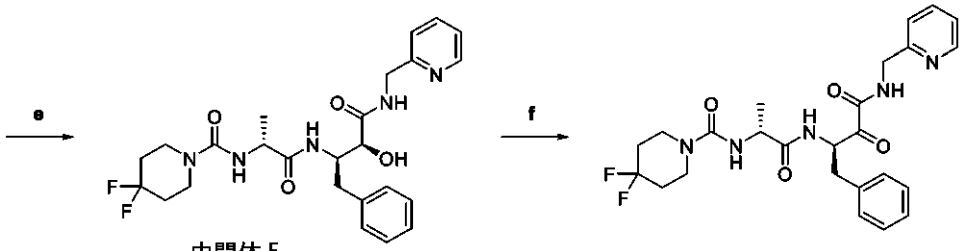
実施例４　化合物２９６の調製



中間体１　　中間体２



中間体３　　中間体４



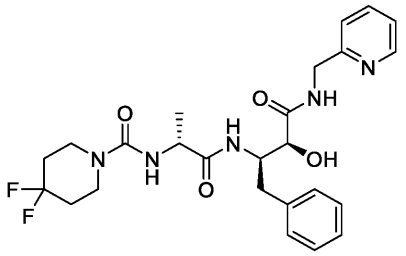
中間体５　　296

【０１３２】

ステップａ：実施例２のステップａと同じである。
ステップｂ：実施例２のステップｂと同じである。
ステップｃ：実施例２のステップｃと同じである。
ステップｄ：実施例２のステップｄと同じである。

【０１３３】

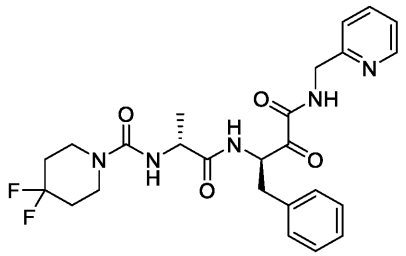
ステップｅ：中間体５（４，４－ジフルオロ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－１－ホルムアミド）の調製。



４，４－ジフルオロピペリジン（５０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフランに溶解させ、０℃において、トリエチルアミン（１６３μＬ，１．２７ｍｍｏｌ）を加えた後にトリホスゲン（１２４ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、３０分間保温しながら反応させた後、氷浴下で反応液を中間体４（１８０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１６３μＬ，１．２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液に滴下し、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮し、酢酸エチルと水で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体５を７０ｍｇ得た。収率３３％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　５０４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３４】

ステップｆ：生成物２９６（Ｎ－（（Ｒ）－１－（（（Ｒ）－３，４－ジオキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）－４，４－ジフルオロピペリジン－１－ホルムアミド）の調製。

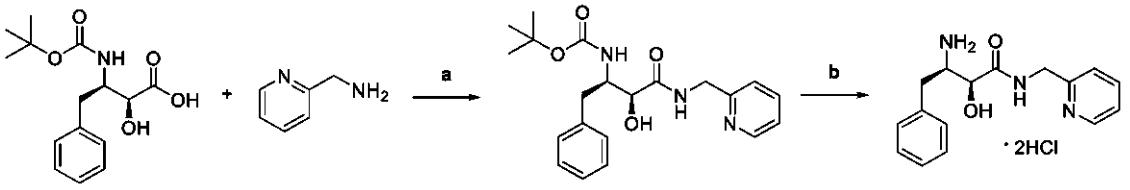


中間体５（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（６１ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に用いて抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物５８を３６ｍｇ得た。収率５０％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30-9.16 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 7H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.43-3.41 (m,

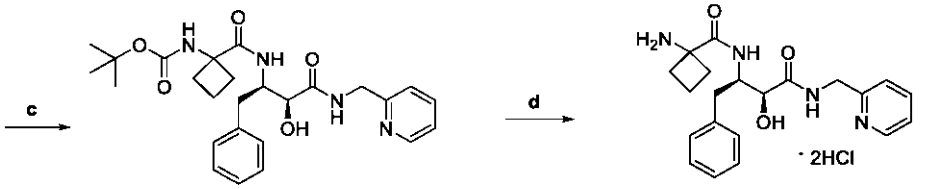
4H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 1.5H)。

【０１３５】

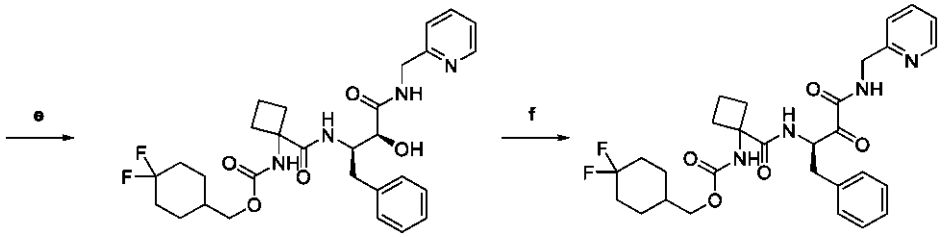
実施例５　化合物３１３の調製



中間体１　　中間体２



中間体３　　中間体４



中間体５　　313

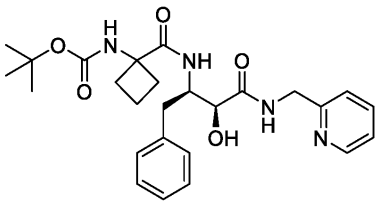
【０１３６】

ステップａ：実施例２のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例２のステップｂと同じである。

【０１３７】

ステップｃ：中間体３（１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバモイル）シクロブチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）の調製。

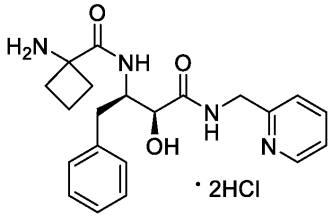


中間体２（３５８ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－アミノシクロブタンカルボン酸（２１５ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（５７０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５１３ｍｇ，４ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムでそれぞれ抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラ

フィーで分離精製して、白色の固体の中間体３を３８５ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４８３．３　［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１３８】

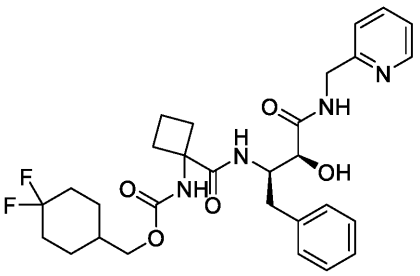
ステップｄ：中間体４（１－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）シクロブタン－１－ホルムアミド）塩酸塩の調製。



中間体３（３８５ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、窒素ガスで保護し、氷浴条件下で塩酸ジオキサン（１ｍＬ，４ｍｍｏｌ，４Ｍ）を加え、添加が完了した後に常温に移して１～２ｈ撹拌し、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮して、白色の固体の中間体４を３６０ｍｇ得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１３９】

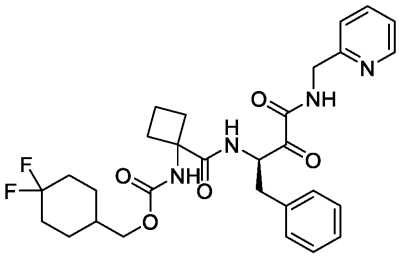
ステップｅ：中間体５（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバモイル）シクロブチル）カルバミン酸エステル）の調製。



（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メタノール（６３ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフランに溶解させ、０℃において、トリエチルアミン（１６３μＬ，１．２７ｍｍｏｌ）を加えた後にトリホスゲン（１２４ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、３０分間保温しながら反応させた後、氷浴下でこの反応液を中間体４（１８０ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１６３μＬ，１．２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液に滴下し、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮し、酢酸エチルと水で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体５を７０ｍｇ得た。収率３０％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　５５９．３　［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０１４０】

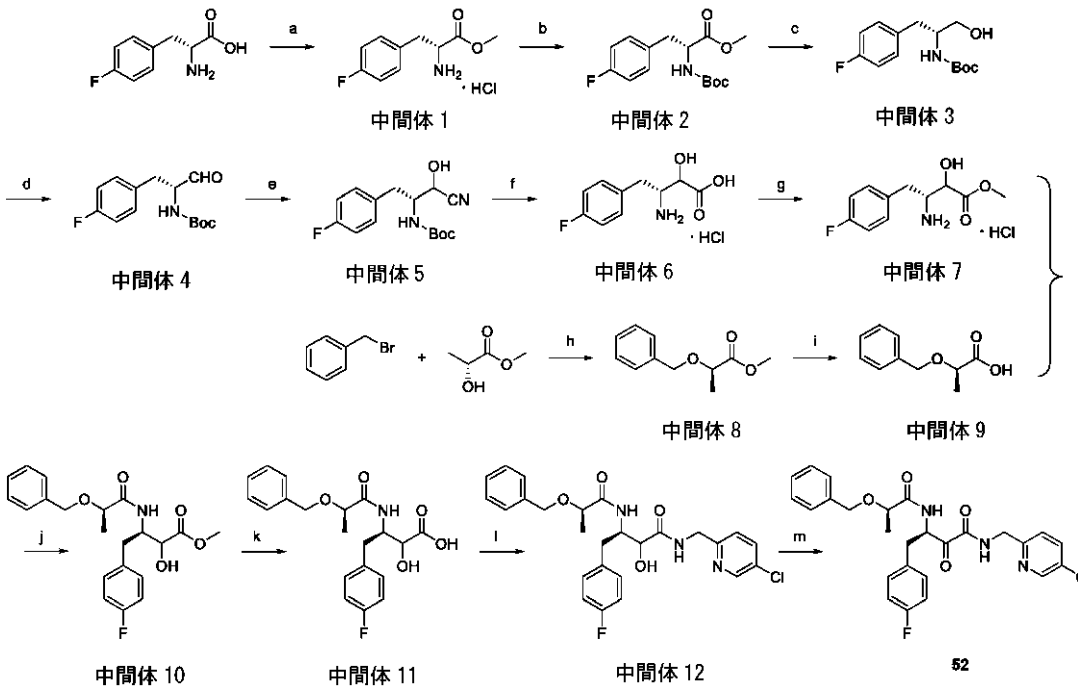
ステップｆ：化合物３１３（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル（Ｒ）－（１－（（３，４－ジオキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバモイル）シクロブチル）カルバミン酸エステル）の合成。



中間体５（７０ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（８４ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）を加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に用いて抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の化合物３１３を３８ｍｇ得た。収率５５％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29-9.18 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 1H), 7.42-7.11 (m, 8H), 5.27-5.10 (m, 1H), 4.46 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.28-1.20 (m, 2H)。

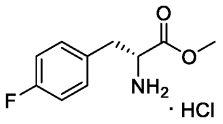
【０１４１】

実施例６　化合物５２の調製



【０１４２】

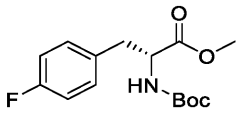
ステップａ：中間体１（（Ｒ）－メチル２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）プロピオン酸メチルエステル塩酸塩）の調製。



丸底フラスコに４－フルオロ－Ｄ－フェニルアラニン（１．８３ｇ，１０ｍｍｏｌ）を加え、メタノールで溶解させた後、反応系を氷浴下で撹拌した。続いて、反応系に１０ｍＬの塩化チオニルをゆっくりと滴下し、滴下が完了した後、６５℃まで昇温して一晩反応させた。翌日、反応系を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、得られた白色の固体を、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【０１４３】

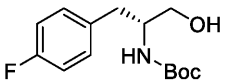
ステップｂ：中間体２（（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－フルオロフェニル）プロピオン酸メチルエステル）の調製。



フラスコに中間体１（２．３４ｇ，１０ｍｍｏｌ）を入れ、水で溶解させた後、炭酸カリウム（４．１４ｇ，３０ｍｍｏｌ）を加えた。続いて二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．８５ｇ，１３ｍｍｏｌ）を２０ｍＬのＴＨＦで溶解させた後に、反応系にゆっくりと滴下し、滴下が完了した後、常温で２ｈ反応させた。反応終了後、反応系に水２０ｍＬを加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して無色の油状液体を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１４４】

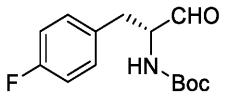
ステップｃ：中間体３（（Ｒ）－（１－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）の調製。



フラスコに中間体２（２．９７ｇ，１０ｍｍｏｌ）を加え、メタノールで溶解させた後、反応系を氷浴下で撹拌した。続いて、水素化ホウ素ナトリウム（１．８９ｇ，５０ｍｍｏｌ）を反応系にゆっくりと加えた。添加が完了した後、室温まで昇温して一晩反応させた。翌日、反応系に水を加えて反応をクエンチし、反応液を濃縮し、残留物に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離精製し、白色の固体の中間体３を１．２５ｇ得た。収率４７％。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ:
２７０.２［Ｍ+Ｈ］$^{+}$。

【０１４５】

ステップｄ：中間体４（（Ｒ）－（１－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）の調製。

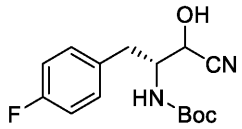


中間体３（２．６９ｇ，１０ｍｍｏｌ）を１００ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（５．０８ｇ，１２ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタンで希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムを順に用いて抽出し、有機相を集め、乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の中間体４を１．８７ｇ得た。収率７０％。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１４６】

ステップｅ：中間体５（（（２Ｒ）－１－シアノ－３－（４－フルオロフェニル）－１

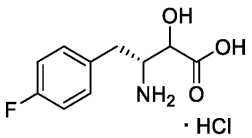
－ヒドロキシプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）の調製。



フラスコに中間体４（２ｇ，７．４８ｍｍｏｌ）、フッ化セシウム（５６８ｍｇ，３．７４ｍｍｏｌ）を加え、５０ｍＬのメタノールで溶解させた後、反応系を氷浴下で撹拌した。続いて、トリメチルシリルシアニド（８９０ｍｇ，８．９８ｍｍｏｌ）を反応系にゆっくりと加えた。添加が完了した後、室温で５時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮し、水を加えて希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮後、黄色の油状液体の中間体５を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１４７】

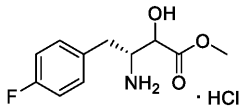
ステップｆ：中間体６（（３Ｒ）－３－アミノ－４－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ酪酸塩酸塩）の調製。



フラスコに中間体５（２．２１ｇ，７．５ｍｍｏｌ）を入れ、１２ｍＬのジオキサンで溶解させた後、２７ｍＬの６Ｎ塩酸を加えた。反応系を１００℃の温度下で１２時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、系を室温まで冷却し、反応液を濃縮し、茶褐色の固体の中間体６を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１４８】

ステップｇ：中間体７（（３Ｒ）－３－アミノ－４－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ酪酸メチルエステル塩酸塩）の調製。



フラスコに中間体６（１．８ｇ，７．５ｍｍｏｌ）を加え、メタノールで溶解させた後、氷浴下で撹拌し、５ｍＬの塩化チオニルを滴下した。滴下が完了した後、氷浴を除去し、一晩加熱還流して反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮し、茶褐色の固体の中間体７を得て、次の反応（ステップｊ）にそのまま用いた。

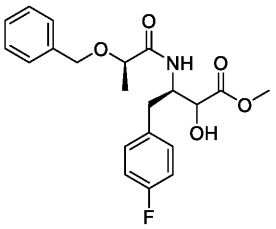
【０１４９】

ステップｈ：実施例１のステップｃと同じである。

ステップｉ：実施例１のステップｄと同じである。

【０１５０】

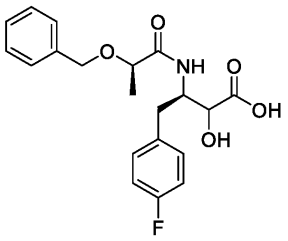
ステップｊ：中間体１０（（３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオンアミド）－４－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ酪酸メチルエステル）の調製。



中間体９（１８０ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、中間体７（２６３ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（４５６ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３８７ｍｇ，３ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体１０を３１６ｍｇ得た。収率８１％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５１】

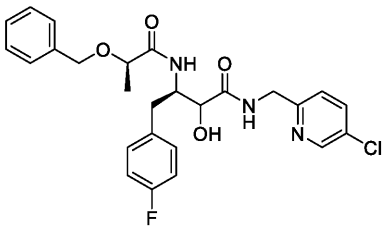
ステップｋ：中間体１１（（３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオンアミド）－４－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ酪酸）の調製。



中間体１０（３１０ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）を５ｍＬのエタノール溶液に溶解させ、氷浴下で撹拌しながら、水酸化リチウム（１６８ｍｇ，４ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後、室温下で２ｈ反応を継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、氷水を加え、さらに酢酸エチルで抽出し、水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨを２～３に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、濃縮して黄色の固体の中間体４を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１５２】

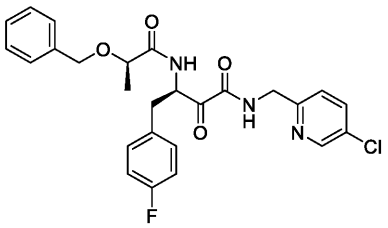
ステップｌ：中間体１２（（３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオンアミド）－Ｎ－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）－４－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシブチルアミド）の調製。



中間体１１（３００ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、５－クロロ－ピリジン－２－メチルアミン（１１４ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（４５６ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３８７ｍｇ，３ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体１２を２８６ｍｇ得た。収率７２％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５３】

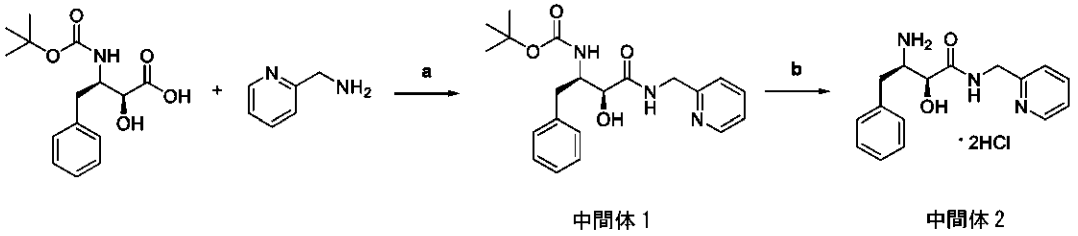
ステップｍ：化合物５２（（Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロピオンアミド）－Ｎ－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）－４－（４－フルオロフェニル）－２－オキソブチルアミド）の調製。



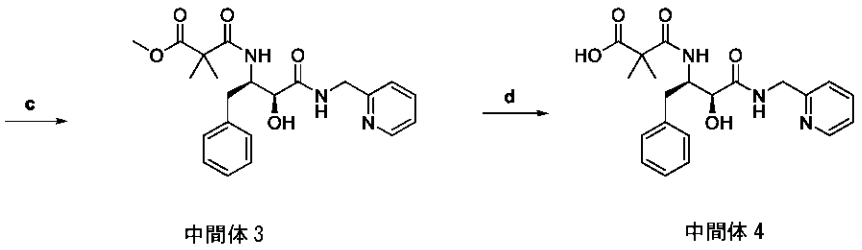
中間体１２（２５０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（２９７ｍｇ，０．７ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタンで希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムを順に用いて抽出し、有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物５２を１２０ｍｇ得た。収率５０％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39-9.28 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.18-7.04 (m, 4H), 5.27-5.15 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 3H)。

【０１５４】

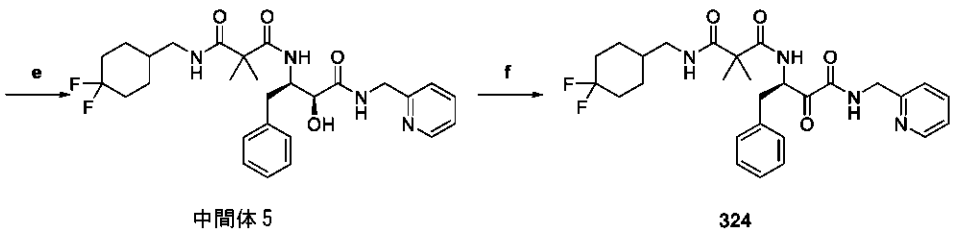
実施例７　化合物３２４の調製



中間体１　　中間体２



中間体３　　中間体４



中間体５　　324

【０１５５】

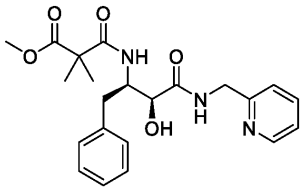
ステップａ：実施例２のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例２のステップｂと同じである。

【０１５６】

ステップｃ：中間体３（メチル３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミ

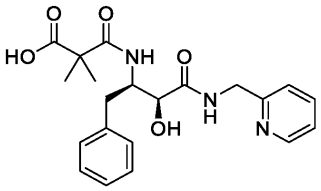
ノ）－２，２－ジメチル－３－オキソプロピオン酸エステル）の調製。



２，２－ジメチルマロン酸モノメチルエステル（１４６ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、中間体２（３５６ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（４５６ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５１６ｍｇ，４ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体３を３１０ｍｇ得た。収率７５％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５７】

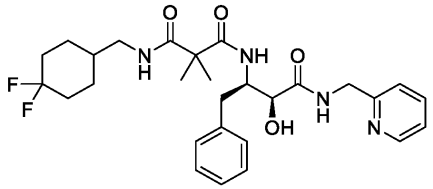
ステップｄ：中間体４（３－（（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－２，２－ジメチル－３－オキソプロピオン酸）の調製。



中間体３（３１０ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）を５ｍＬのエタノール溶液に溶解させ、氷浴下で撹拌しながら、水酸化リチウム（１４７ｍｇ，３．５ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後、室温下で２ｈ反応を継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、氷水を加え、さらに酢酸エチルで抽出し、水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨを３～４に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、濃縮して黄色の固体の中間体４を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１５８】

ステップｅ：中間体５（Ｎ^{1}－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{3}－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）－２，２－ジメチルプロパンジアミド）の調製。

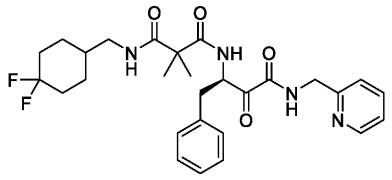


中間体４（３００ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、４，４－ジフルオロシクロヘキシルメチルアミン塩酸塩（１３９ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（３４２ｍｇ，０．９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロ

ピルエチルアミン（３４９ｍｇ，２．７ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体５を２５９ｍｇ得た。収率６５％、ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ５３１．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５９】

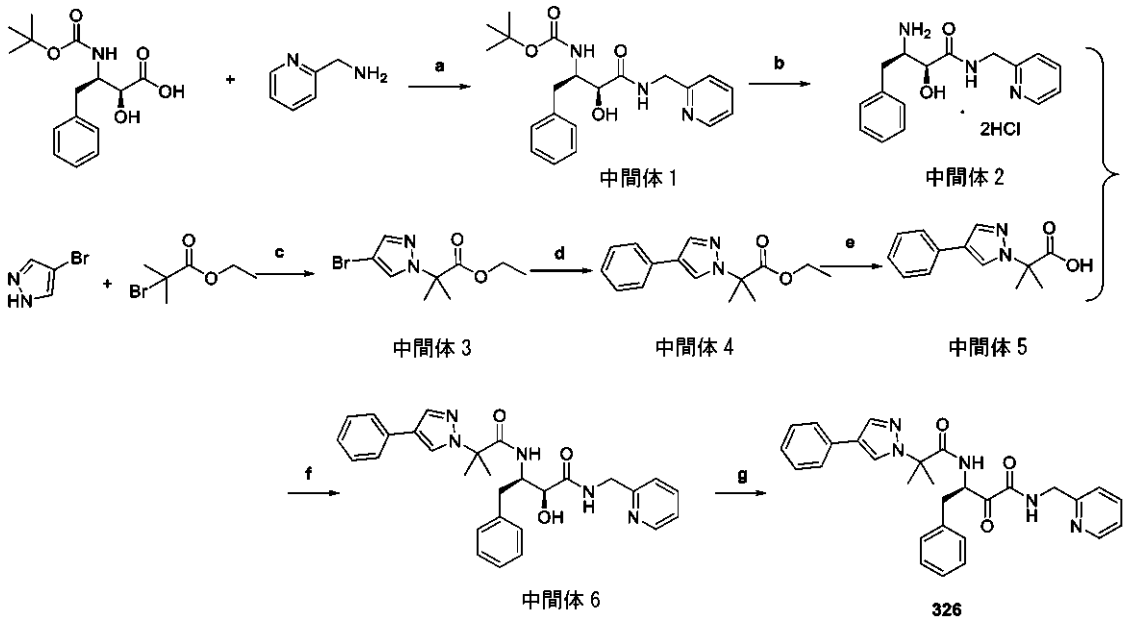
ステップｆ：化合物３２４（（Ｒ）－Ｎ^{1}－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{3}－（３，４－ジオキソ－１－フェニル－４－（（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）－２，２－ジメチルプロパンジアミド）の調製。



中間体５（２１２ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（２９７ｍｇ，０．７ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタンで希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムを順に用いて抽出し、有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物３２４を１０９ｍｇ得た。収率５２％。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.62-8.55 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.86-6.76 (m, 2H), 5.57-5.49 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 2H)。

【０１６０】

実施例８ 化合物３２６の調製

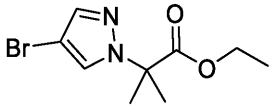


【０１６１】

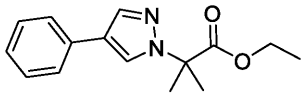
ステップａ：実施例２のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例２のステップｂと同じである。

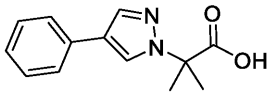
【０１６２】
ステップｃ：中間体３（２－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロピオン酸エチルエステル）の調製。



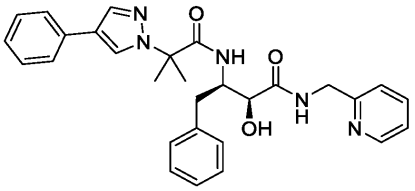
原料４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（３００ｍｇ，２．０４ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦに溶解させ、氷浴条件下で、ＮａＨ（９８ｍｇ，２．４５ｍｍｏｌ）を数回に分けて加えた後、常温で３０分間撹拌し、氷浴下で２－ブロモ－２－メチルプロピオン酸エチルエステル（４７８ｍｇ，２．４５ｍｍｏｌ）を混合溶液にゆっくりと滴下し、滴下が完了した後、室温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、メタノールでクエンチし、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体３を３２０ｍｇ得た。収率６０％、ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２６１．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１６３】
ステップｄ：中間体４（２－メチル－２－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピオン酸エチルエステル）の調製。



中間体３（３２０ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（１６５ｍｇ，１．３５ｍｍｏｌ）、１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）（９０ｍｇ，０．１２３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３３９ｍｇ，２．４５ｍｍｏｌ）をジオキサン／水溶液（２０ｍＬ：１ｍＬ）に溶解させ、窒素ガスで保護し、９５℃において、１２ｈ反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、珪藻土で濾過し、その後カラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体４を２２０ｍｇ得た。収率７０％、ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５９．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１６４】
ステップｅ：中間体５（２－メチル－２－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピオン酸）の調製。



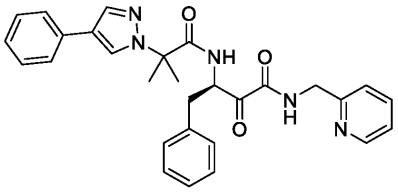
中間体４（２２０ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのエタノール溶液に溶解させ、氷浴条件下で、水酸化リチウム（４１ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）を溶解させた水溶液（２ｍＬ）を一滴ずつ滴下し、３０ｍｉｎ反応を継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、氷水を加え、さらに酢酸エチルで抽出し、水相を希塩酸（１Ｍ）でｐＨを２～３に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、濃縮して無色の油状液体の中間体５を得て、次の反応にそのまま用いた。
【０１６５】
ステップｆ：中間体６（（２Ｓ，３Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－（２－メチル－２－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピオンアミド）－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体５（１９８ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、中間体２（３０７ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（３８０ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４４４ｍｇ，３．４４ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体６を２４８ｍｇ得た。収率６０％、ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４８４．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６６】

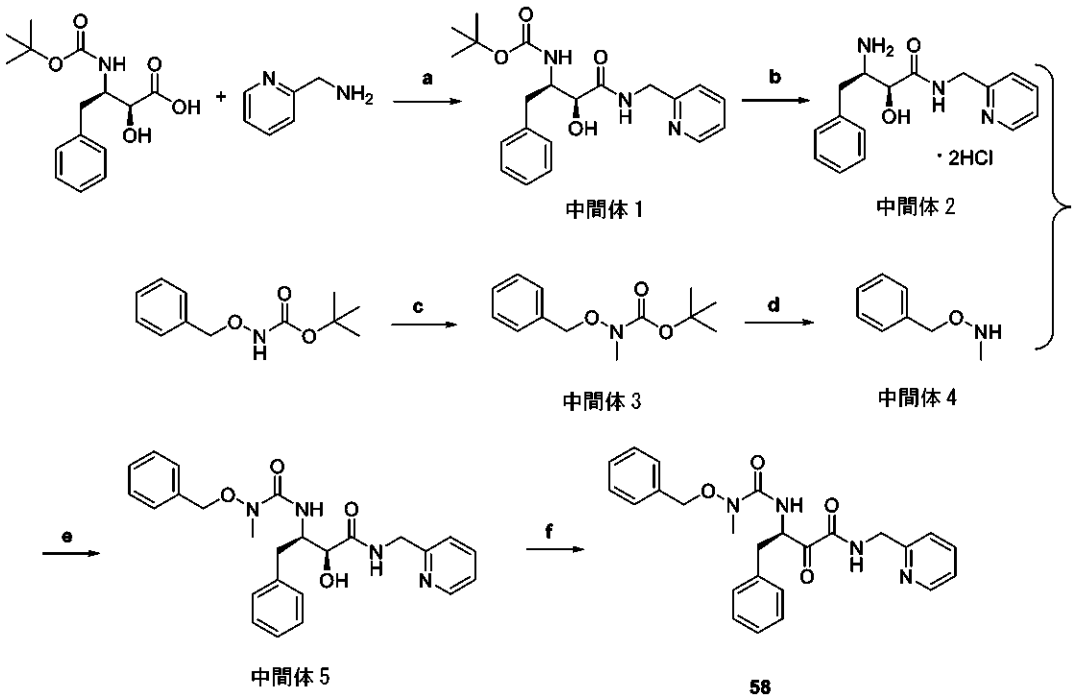
ステップｇ：化合物３２６（（Ｒ）－３－（２－メチル－２－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピオンアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



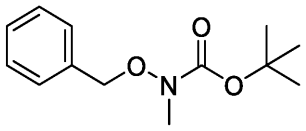
中間体６（２４２ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（２９７ｍｇ，０．７ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタンで希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムを順に用いて抽出し、有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物３２６を１３２ｍｇ得た。収率５６％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.04 (m, 8H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 1.70 (s, 6H)。

【０１６７】

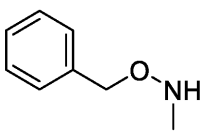
実施例９ 化合物５８の調製



【０１６８】
ステップａ：実施例２のステップａと同じである。
ステップｂ：実施例２のステップｂと同じである。
【０１６９】
ステップｃ：中間体３（（ベンジルオキシ）（メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル）の調製。

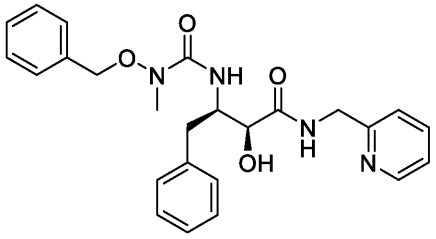


原料のＮ－（ベンジルオキシ）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０００ｍｇ，４．４８ｍｍｏｌ）をＤＭＦに溶解させ、氷浴下でＮａＨ（２６９ｍｇ，６．７３ｍｍｏｌ）を加え、３０ｍｉｎ撹拌した後に、CH_3I（ｍｇ，５．３８ｍｍｏｌ）を加えた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、無色の油状液体の中間体３を７５２ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０１７０】
ステップｄ：中間体４（Ｏ－ベンジル－Ｎ－メチルヒドロキシアミン）の調製。



中間体３（７５２ｍｇ，３．１７ｍｍｏｌ）を１０ＭＬのジクロロメタンに溶解させ、１０ｍＬ（４Ｍ）の塩酸ジオキサンを加え、３０ｍｉｎ反応を継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、回転乾燥させ、次の反応にそのまま用いた。
【０１７１】
ステップｅ：中間体５（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（３－（ベンジルオキシ）－３－メチル尿素）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミ

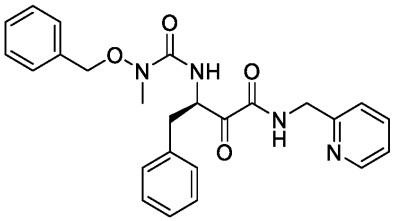
ド）の調製。



中間体４（１００ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフランに溶解させ、０℃でトリエチルアミン（１６３μＬ，１．２７ｍｍｏｌ）を加えた後にトリホスゲン（１２４ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、３０分間保温しながら反応させた後、０℃において、反応液を中間体２（１１９．７ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（１６３μＬ，１．２７ｍｍｏｌ）含有テトラヒドロフラン溶液に滴下し、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、濃縮し、その後ＥＡと水で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体５を６０ｍｇ得た。収率３２％、ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４４９．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７２】

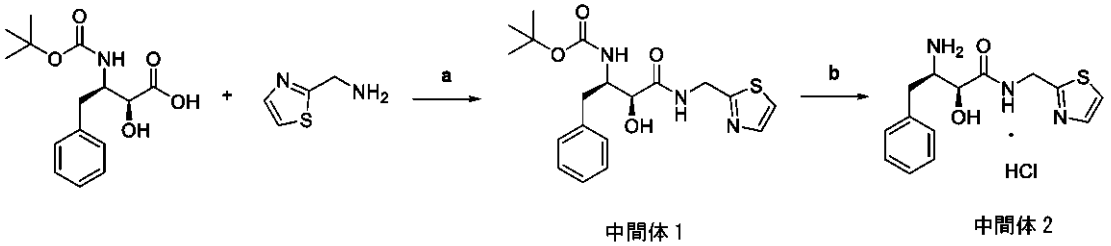
ステップｆ：生成物５８（（Ｒ）－３－（３－（ベンジルオキシ）－３－メチル尿素）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



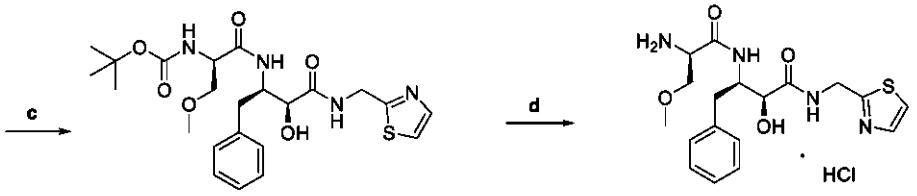
中間体５（６０ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（５６ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に用いて抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物５８を２６ｍｇ得た。収率４５％。MS (ESI) m/z: 447.2028 [M+H]$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.74 (dt, J = 14.1, 6.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 4H), 7.22 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.89 (s, 3H)。

【０１７３】

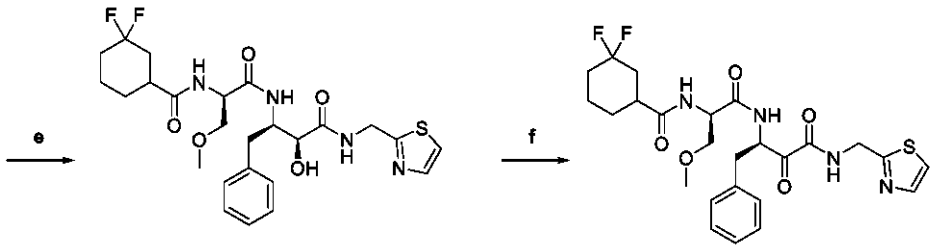
実施例１０　化合物３９８の調製



中間体１　　中間体２



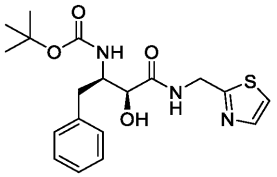
中間体３　　中間体４



中間体５　　398

【０１７４】

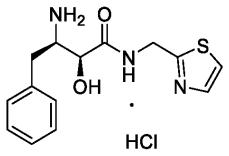
ステップａ：中間体１（ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ，３Ｓ）－ヒドロキシ－４－オキシ－１－フェニル－４－（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバミン酸エステル）の調製。



原料の（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－ヒドロキシ－４－フェニル酪酸（５９０ｍｇ，２ｍｍｏｌ）をＤＣＭに溶解させ、２－チアゾールメタンアミン（２２８ｍｇ，２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（１．１４ｇ，３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７６９ｍｇ，６ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体１を６２３ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３９２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７５】

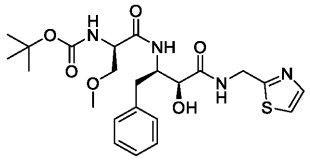
ステップｂ：中間体２（（２Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド塩酸塩）の調製。



中間体１（３９１ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、窒素ガスで保護し、氷浴条件下で塩酸ジオキサン（１．２５ｍＬ，５ｍｍｏｌ，４Ｍ）を加え、常温に移して撹拌し、ＴＬＣで反応の完了をモニタリングした後、反応液を濃縮して３２７ｍｇの中間体２を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１７６】

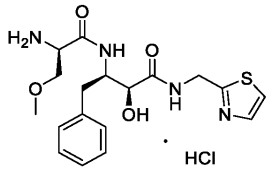
ステップｃ：中間体３（ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｒ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（チアゾール－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸エステル）の調製。



中間体２（３２７ｍｇ，１ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｏ－メチル－Ｄ－セリン（１８９ｍｇ，１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（５７０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５１３ｍｇ，４ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体３を３９４ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７７】

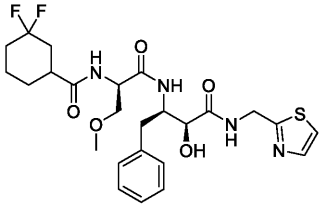
ステップｄ：中間体４（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－２－アミノ－３－メトキシプロピオンアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド塩酸塩）の調製。



中間体３（２４６ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、窒素ガスで保護し、氷浴条件下で塩酸ジオキサン（０．６２５ｍＬ，２．５ｍｍｏｌ，４Ｍ）を加え、常温に移して１～２ｈ撹拌し、反応液を回転乾燥させ、２１４ｍｇの中間体４を得て、次の反応にそのまま用いた。

【０１７８】

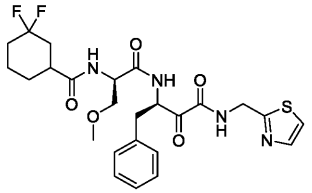
ステップｅ：中間体５（３，３－ジフルオロ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（チアゾール－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）シクロヘキサン－１－ホルムアミド）の調製。



中間体４（２１４ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、氷浴条件下で、１０分間撹拌し、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（５７０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９４ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロシクロヘキサン－１－カルボン酸（８２ｍｇ，０．５ｍｏｌ）を加え、常温で一晩反応させた。反応が終了した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体５を２４２ｍｇ得た。収率９０％、ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　５３９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７９】

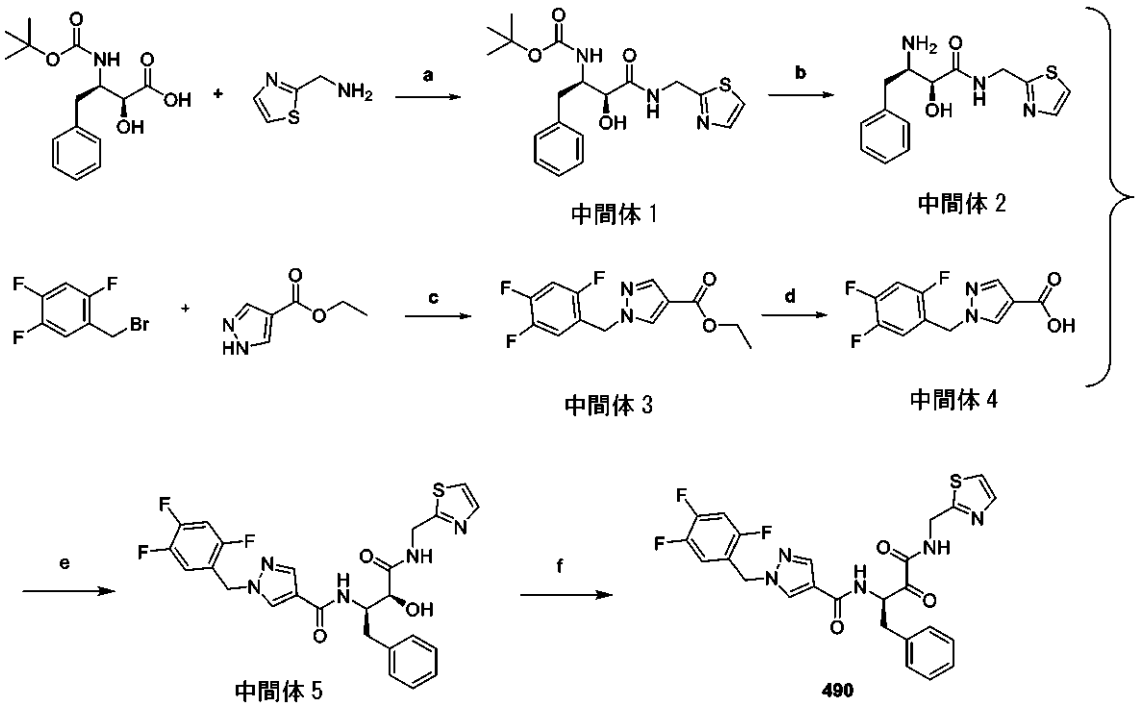
ステップｆ：生成物３９８（Ｎ－（（Ｒ）－１－（（（Ｒ）－３，４－ジオキソ－１－フェニル－４－（（チアゾール－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－３，３－ジフルオロシクロヘキサン－１－ホルムアミド）の調製。



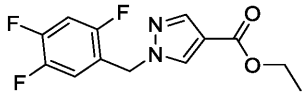
中間体５（２４２ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（２１２ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に室温に移し、２時間撹拌を継続して反応させ、反応が終了した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に用いて抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の生成物３９８を２４１ｍｇ得た。収率６５％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (dt, J = 26.7, 6.3 Hz, 1H), 8.48-8.30 (m, 1H), 8.10 (td, J = 9.1, 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.86-1.60 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 1H)。

【０１８０】

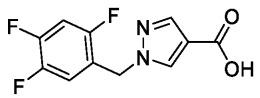
実施例１１　化合物４９０の調製



【０１８１】
ステップａ：実施例１０のステップａと同じである。
ステップｂ：実施例１０のステップｂと同じである。
【０１８２】
ステップｃ：中間体３（１－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル）の調製。



原料１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチルエステル（７０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を１０ｍｌの超脱水テトラヒドロフランに溶解させ、氷浴条件下で、水素化ナトリウム（３６ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、その後１－（ブロモメチル）－２，４，５－トリフルオロベンゼン（１３５ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）を加え、３０分間反応させた後、室温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、濃縮し、その後ＥＡと水で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、黄色の固体の中間体３を１１４ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２８５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１８３】
ステップｄ：中間体４（１－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸）の調製。

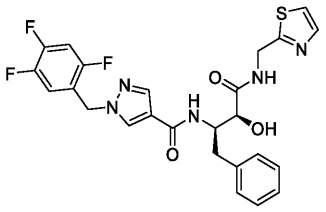


中間体３（１１４ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）を２ｍＬのエタノール溶液に溶解させ、氷浴条件下で、水酸化リチウム（１９ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）を溶解させた水溶液（２ｍＬ）を一滴ずつ滴下し、３０ｍｉｎ反応を継続させ、ＴＬＣで反応の完了を検出した後、回転乾燥させ、その後水を加えるとともに、希塩酸（１Ｍ）でｐＨを２～３に調節し、さらに適量の酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせ、濃縮して中間体４を得て、次の反応に

そのまま用いた。

【０１８４】

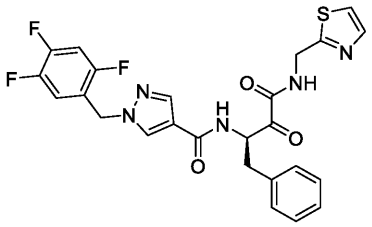
ステップｅ：中間体５（Ｎ－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－フェニル－４－（（チアゾール－２－イルメチル）アミノ）ブタン－２－イル）－１－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－ホルムアミド）の調製。



中間体４（３８ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、中間体２（１０８ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（１７２ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５５ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）を順に加え、常温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出した後、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウムのそれぞれで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体５を１２７ｍｇ得た。収率８０％、ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８５】

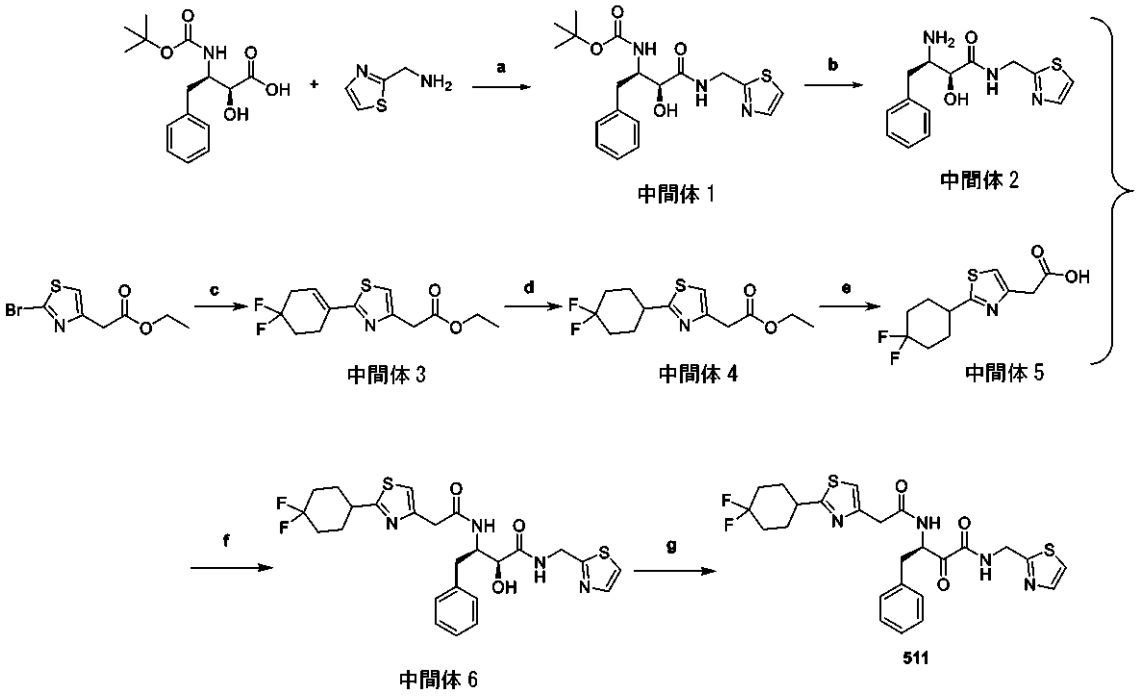
ステップｆ：化合物４９０（（Ｒ）－Ｎ－（３，４－ジオキソ－１－フェニル－４－（（チアゾール－２－イルメチル））アミノ）ブタン－２－イル）－１－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－ホルムアミド）の調製。



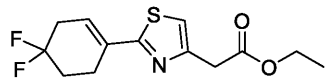
中間体５（１０６ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、氷浴下で撹拌し、デスマーチン酸化剤（１２７ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、添加が完了した後に氷浴で２時間反応を継続させ、反応が終了した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈し、さらに飽和チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）を順に加え、反応液を０℃に維持して５ｍｉｎ撹拌し、有機相を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した後、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した後にカラムクロマトグラフィーで分離して、白色の固体の化合物４９０を８２ｍｇ得た。収率７８％。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31-7.14 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H). HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{25}H_{20}F_3N_5O_3S$ [M+H]$^{+}$ 528.1312, found 533.1313。

【０１８６】

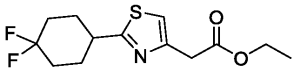
実施例１２　化合物５１１の調製



【０１８７】
ステップａ：実施例１０のステップａと同じである。
ステップｂ：実施例１０のステップｂと同じである。
【０１８８】
ステップｃ：中間体３（２－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキサ－１－エン－１－イル）チアゾール－４－イル）酢酸エチルエステル）の調製。

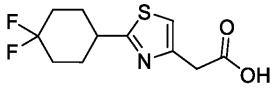


原料の２－ブロモ－４－チアゾール酢酸エチル（２４９ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、４，４－ジフルオロシクロヘキサ－１－アルケニルボロン酸ピナコールエステル（１６２ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）（７３ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１７６ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）を１０ｍｌのジオキサンに溶解させ、０．５ｍｌの水を加え、窒素ガスで保護し、一晩還流させた。反応が終了した後、反応液を減圧下で回転させて乾燥させ、酢酸エチル／水系で抽出し、有機相を塩水で洗浄し、サンプルを撹拌し、カラムクロマトグラフィーを経た後に中間体３（２４７ｍｇ，８６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ:
２８８.１［Ｍ+Ｈ］+。
【０１８９】
ステップｄ：中間体４（２－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）チアゾール－４－イル）酢酸エチルエステル）の調製。

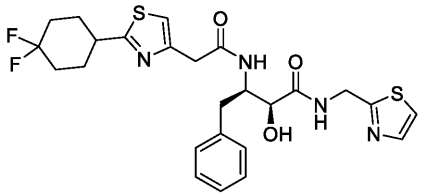


前のステップの中間体３を１０ｍＬのメタノールに溶解させ、質量分率が１０％のパラジウム炭素を加え、水素ガス雰囲気下において、常温で一晩撹拌し、完全に反応させた後、珪藻土で減圧濾過し、適量のメタノールで溶出させ、濾液を回転させて乾燥させ、２３６ｍｇの中間体４を得て、精製することなく次のステップの反応にそのまま用いた。ＭＳ

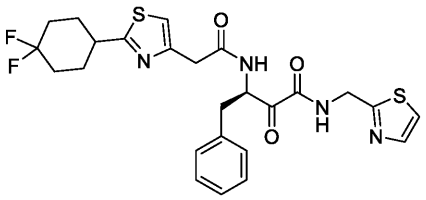
(ESI) m/z:
290.1 [M+H] +。
【０１９０】
ステップｅ：中間体５（２－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）チアゾール－４－イル）酢酸）の調製。



中間体４を全てＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（５ｍｌ：５ｍｌ）溶液に溶解させ、水酸化リチウム溶液（１Ｍ；２．４５ｍＬ，２．４５ｍｍｏｌ）を加え、反応系を０℃において３時間撹拌し、反応が完了した後、反応溶液に５ｍＬの水を加え、塩酸でｐＨ＝１に調節し、その後酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾液を減圧濃縮して２１０ｍｇの粗生成物を得て、さらなる精製は行わずに次のステップにそのまま用いた。MS (ESI) (m/z):
262.1 [M+H]$^+$ 。
【０１９１】
ステップｆ：中間体６（（２Ｓ，　３Ｒ）－３－（２－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）チアゾール－４－イル）アセトアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



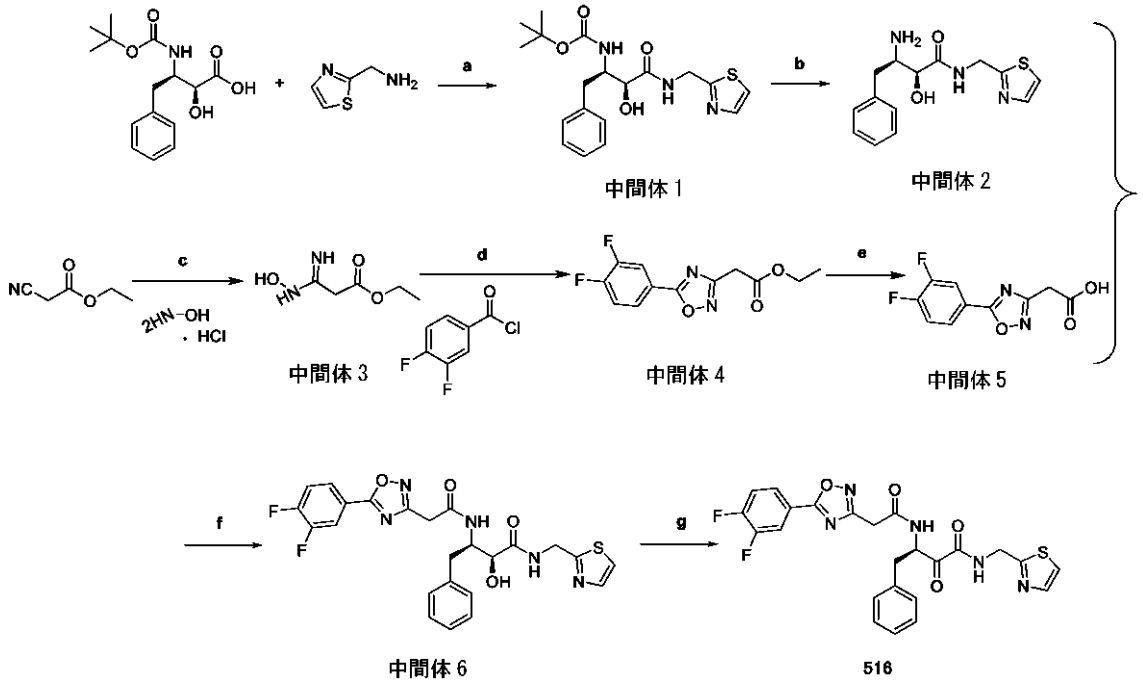
中間体５（２１０ｍｇ，０．７９ｍｍｏｌ）、中間体２（２３８ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（３７３ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４２７μＬ，２．３７ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、室温で６時間反応させ、その後ジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウムで順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、サンプルを撹拌し、カラムクロマトグラフィーにより白色油状の中間体６（４８２ｍｇ，８７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.20-1.89 (m, 6H), 1.82-1.68 (m, 2H). MS
(ESI) m/z: 535.2 [M+H] $^+$。
【０１９２】
ステップｆ：化合物５１１（（Ｒ）－３－（２－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）チアゾール－４－イル）アセトアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体６（５３ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬの脱水ジクロロメタンに溶解させ、その後デスマーチン酸化剤（５１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、０℃において２時間撹拌した後、そのままチオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、混合系をジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び飽和食塩水で抽出し、さらに無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の生成物５１１（３７ｍｇ，７０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 4H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C$_{25}$H$_{26}$F$_2$N$_4$O$_3$S$_2$ [M+H]$^+$ 533.1487, found 533.1493。

【０１９３】

実施例１３　化合物５１６の調製



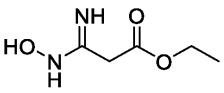
【０１９４】

ステップａ：実施例１０のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例１０のステップｂと同じである。

【０１９５】

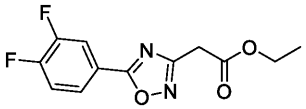
ステップｃ：中間体３（３－（ヒドロキシアミノ）－３－イミノプロピオン酸エチルエステル）の調製。



シアノ酢酸エチル（１１３ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、塩酸ヒドロキシルアミン（７０ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（２１２ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）をエタノールに溶解させ、３～４時間還流させ、反応が終了した後、反応溶媒を減圧下で回転させて乾燥させ、水を加えるとともに、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにかけて、中間体３（７３ｍｇ，５０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.04 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.30 (t, J = 4.6 3H). MS (ESI) m/z: 147.1 $[M+H]^+$ 。

【０１９６】

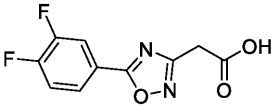
ステップｄ：中間体４（２－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）酢酸エチルエステル）の調製。



前のステップの中間体３（７３ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）、３，４－ジフルオロ安息香酸クロリド（９６ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのピリジンに溶解させ、９０℃において２０ｈ反応させ、完全に反応させた後、溶媒を回転させて乾燥させ、水を加えて希釈し、酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濾過し、濃縮した後に残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体４（９４ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ，７０％）を得た。MS (ESI) m/z: 269.1 $[M+H]^+$ 。

【０１９７】

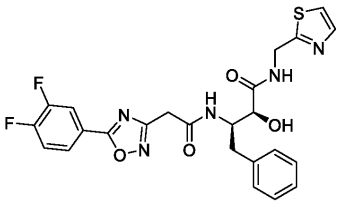
ステップｅ：中間体５（２－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）酢酸）の調製。



前のステップで得られた中間体４（９４ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／H_2O（２ｍＬ：２ｍＬ）に溶解させ、水酸化リチウム溶液（１Ｍ；１．０５ｍＬ，１．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応系を０℃において３時間撹拌し、反応が完了した後、反応溶液に５ｍＬの水を加え、塩酸でｐＨ＝１に調節し、その後酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾液を減圧濃縮して７２ｍｇの粗生成物を得て、さらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。

【０１９８】

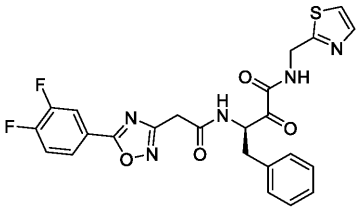
ステップｆ：中間体６（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（２－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）アセトアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体５（７２ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、中間体２（８７ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（１３６ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５６μＬ，０．９ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、室温で６時間反応させ、その後ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及び飽和ＮａＣｌで順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにかけて、白色の油状の中間体６（１２６ｍｇ，８２％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ:
５１４.１［Ｍ+Ｈ］$^+$。

【０１９９】

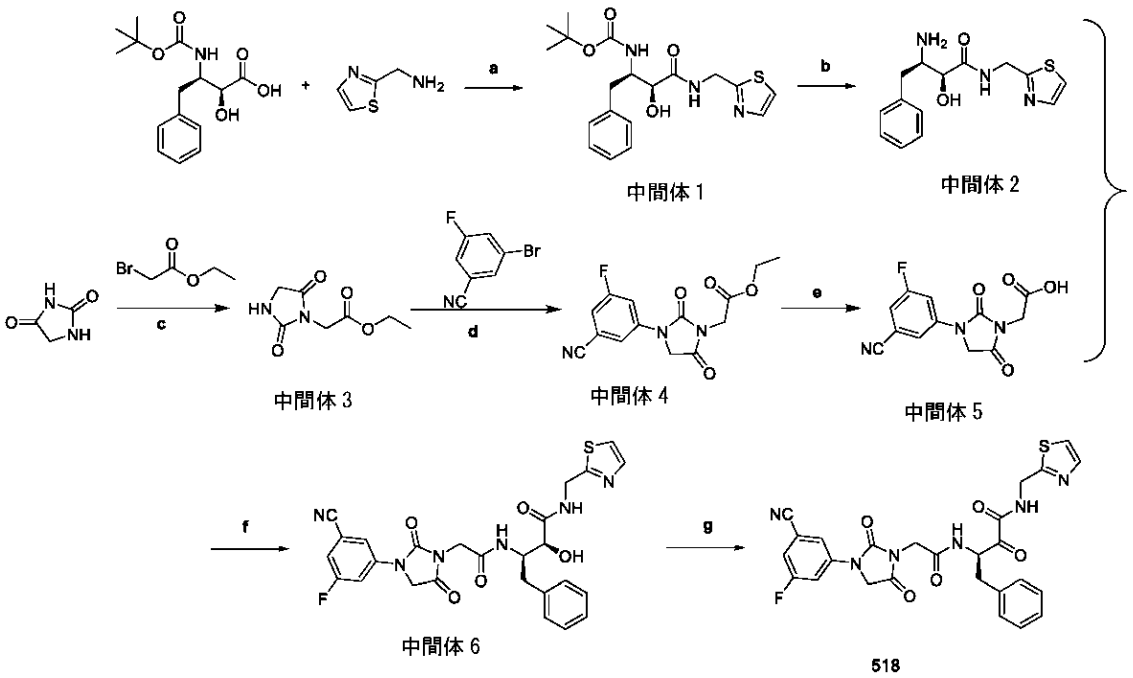
ステップｇ：最終生成物５１６（（Ｒ）－３－（２－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）アセトアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体６（５２ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、その後デスマーチン酸化剤（５１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、０℃において２時間撹拌した後、そのままチオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、混合系をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム及び食塩水を順に用いて抽出し、さらに無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の生成物５１６（２９ｍｇ，５７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，
ＤＭＳＯ-d_6）δ ９.６０（ｔ，Ｊ = ６.３ Ｈｚ，１Ｈ），８.８５（ｄ，Ｊ
= ７.１ Ｈｚ，１Ｈ），８.２１-８.１０（ｍ，１Ｈ），８.００-７.９２（ｍ，１Ｈ），７.７８-７.６７（ｍ，２Ｈ），
７.６５-７.６２（ｍ，１Ｈ），７.３３-７.１８（ｍ，５Ｈ），５.３２-５.２２（ｍ，１Ｈ），４.６８-４.５５（ｍ，２Ｈ），
３.７９（ｓ，２Ｈ），３.２１-３.１２（ｍ，１Ｈ），２.９１-２.８０（ｍ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ＥＳＩ-ＴＯＦ）ｍ/ｚ
ｃａｌｃｄ．
ｆｏｒ $C_{24}H_{19}F_2N_5O_4S$［Ｍ+Ｈ］$^+$５１２.１１９９，
ｆｏｕｎｄ ５２１.１１９９。

【０２００】

実施例１４　化合物５１８の調製



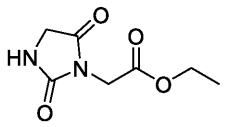
【０２０１】

ステップａ：実施例１０のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例１０のステップｂと同じである。

【０２０２】

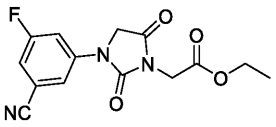
ステップｃ：中間体３（２－（２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）酢酸エチルエステル）の調製。



原料のイミダゾリジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、ブロモ酢酸エチル（１６５ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２７６ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル溶媒に溶解させ、６～８時間加熱還流し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が終了した後に、減圧下でアセトニトリルを回転させて乾燥させ、その後酢酸エチルで希釈するとともに、水、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を回転乾燥させ、中間体３粗生成物を１６７ｍｇ得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6.24 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.28 (t, J = 8.0, 3H). MS (ESI) (m/z): 187.0 [M+H]$^{+}$。

【０２０３】

ステップｄ：中間体４（２－（３－（３－シアノ－５－フルオロフェニル）－２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）酢酸エチルエステル）の調製。

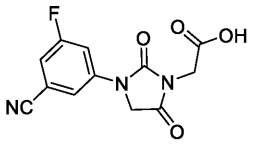


１６７ｍｇの中間体３粗生成物、３－ブロモ－５－フルオロベンゾニトリル（１７８ｍｇ，０．９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（１０２ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６５０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）をトルエンに溶解させ、窒

素ガスの保護下で一晩還流させ、反応が終了した後に、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、サンプルを撹拌し、カラムクロマトグラフィーで分離精製して、中間体４（２３８ｍｇ，８７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：
３０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０４】

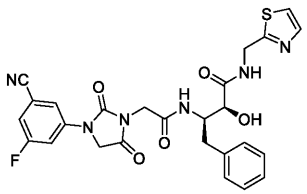
ステップｅ：中間体５（２－（３－（３－シアノ－５－フルオロフェニル）－２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）酢酸）の調製。



前のステップで得られた中間体４（２３８ｍｇ，０．７８３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ：５ｍＬ）に溶解させ、水酸化リチウム溶液（１Ｍ；２．３５ｍＬ，２．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応系を０℃において３時間撹拌し、反応が完了した後、反応溶液に５ｍＬの水を加え、塩酸でｐＨ＝１に調節し、その後酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾液を減圧濃縮して２２０ｍｇの粗生成物を得て、さらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：
２７８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０５】

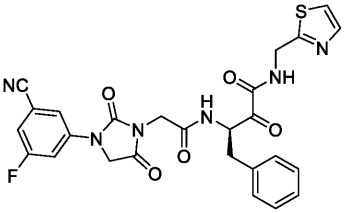
ステップｆ：中間体６（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（２－（３－（３－シアノ－５－フルオロフェニル）－２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）アセトアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体５（２２０ｍｇ，０．７９ｍｍｏｌ）、中間体２（２３０ｍｇ，０．７９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（３６０ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１２μＬ，２．３７ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、室温で６時間反応させ、その後ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$及び飽和ＮａＣｌで順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、サンプルを撹拌し、カラムクロマトグラフィーにかけて、白色の油状の中間体６（３３４ｍｇ，７７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：
５５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０６】

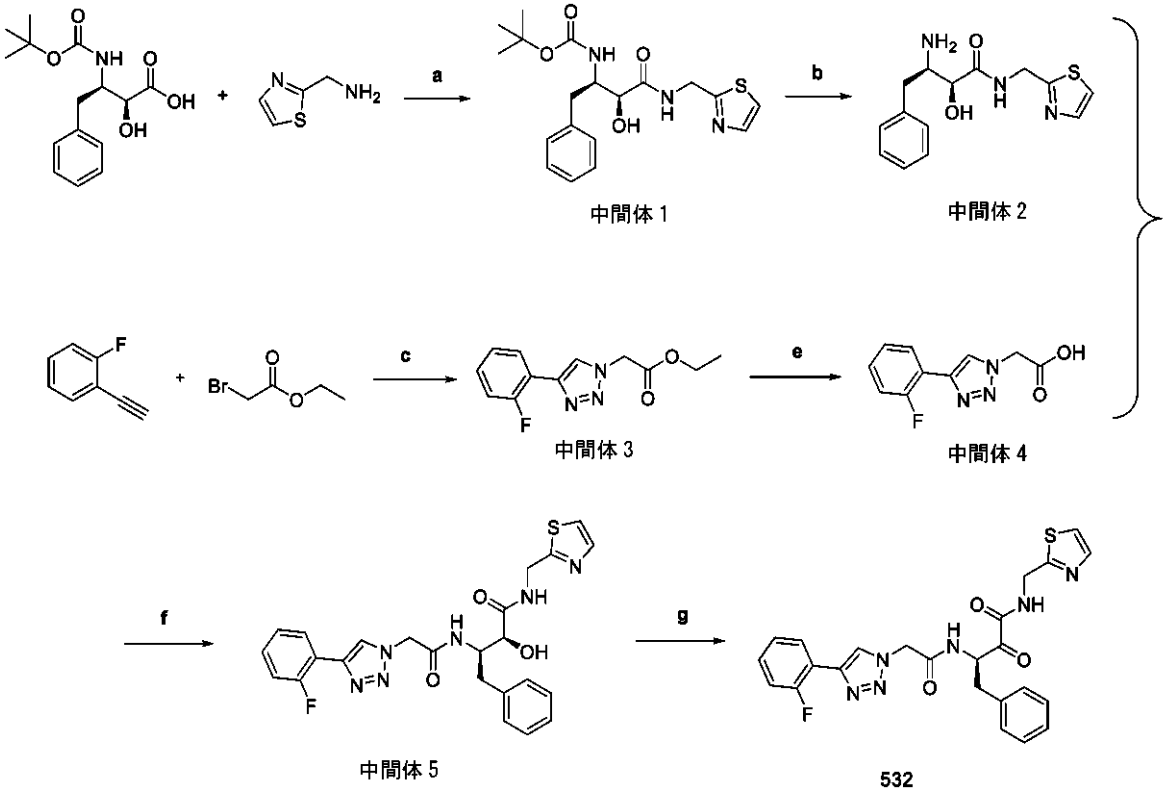
ステップｆ：最終生成物５１８（（Ｒ）－３－（２－（３－（３－シアノ－５－フルオロフェニル）－２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）アセトアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体６（５５ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を１０ｍｌの超脱水CH_2Cl_2に溶解させ、その後デスマーチン酸化剤（５１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、０℃において２時間撹拌した後、そのままチオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、混合系をジクロロメタン（３０ｍｌ×２）で抽出し、有機層を合わせ、飽和$NaHCO_3$及びブラインで抽出し、さらに無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体の生成物５１８（３３ｍｇ，６０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.34-7.15 (m, 6H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H). HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $C_{26}H_{21}FN_6O_5S$ $[M+H]^+$549.1351, found 549.1355。

【０２０７】

実施例１５　化合物５３２の調製



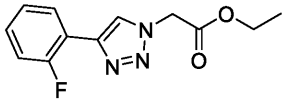
【０２０８】

ステップａ：実施例１０のステップａと同じである。

ステップｂ：実施例１０のステップｂと同じである。

【０２０９】

ステップｃ：中間体３（エチル２－（４－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）酢酸エチル）の調製。

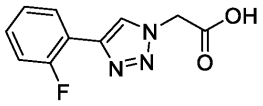


ブロモ酢酸エチル（１６６ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、１－エチニル－２－フルオロベン

ゼン（１２０ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、アジ化ナトリウム（７２ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）、アスコルビン酸ナトリウム（４０ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）及び硫酸銅・５水和物（５０ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）を２５ｍＬのナス型フラスコに秤量し、ｔｅｒｔ－ブタノール／水（１０ｍｌ／５ｍｌ）を加え、室温で２４ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、適切な水を加え、そのまま酢酸エチルで抽出し、濃縮し、カラムに通して、１７５ｍｇの中間体３を得た。収率７０％。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：
２５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１０】

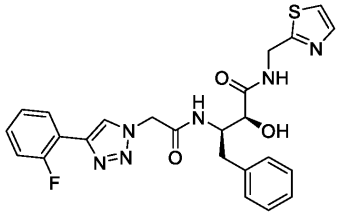
ステップｄ：中間体４（２－（４－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）酢酸）の調製。



前のステップで得られた中間体３（１２５ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／H_2O（２ｍＬ：２ｍＬ）に溶解させ、水酸化リチウム溶液（１Ｍ；１．０５ｍＬ，１．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応系を０℃において３時間撹拌し、反応が完了した後、反応溶液に５ｍＬの水を加え、塩酸でｐＨ＝１に調節し、その後酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾液を減圧濃縮して１２０ｍｇの粗生成物を得て、さらなる精製は行わずにそのまま次のステップに用いた。

【０２１１】

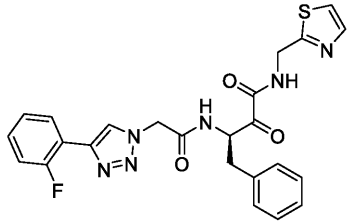
ステップｅ：中間体５（（２Ｓ，３Ｒ）－３－（２－（４－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）アセトアミド）－２－ヒドロキシ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体４（７５ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、中間体２（８７ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（１３６ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５６μＬ，０．９ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、室温で６時間反応させ、その後ジクロロメタンで希釈し、飽和NH_4Cl、飽和$NaHCO_3$及び飽和ＮａＣｌで順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の中間体５（１１７ｍｇ，７９％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：
４９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１２】

ステップｅ：化合物５３２（（Ｒ）－３－（２－（４－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）アセトアミド）－２－オキソ－４－フェニル－Ｎ－（チアゾール－２－イルメチル）ブチルアミド）の調製。



中間体５（４９ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのジクロロメタンに溶解させ、その後デスマーチン酸化剤（５１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、０℃において２時間撹拌した後、そのままチオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、混合系をジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせ、飽和$NaHCO_3$及び食塩水で抽出し、さらに無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで分離精製して、白色の固体の生成物５３２（２４ｍｇ，４９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.13 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 3H), 5.30 (dq, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 493.1 $[M+H]^+$。

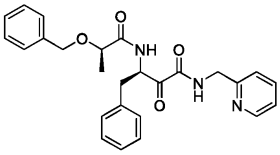
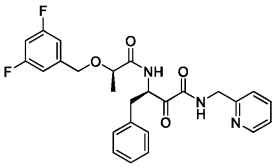
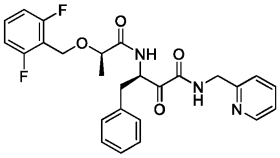
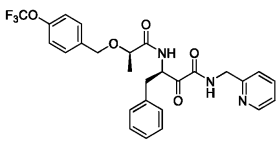
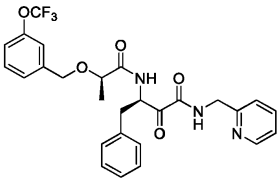
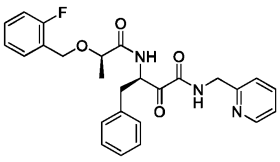
【０２１３】

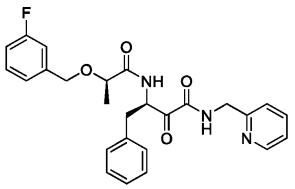
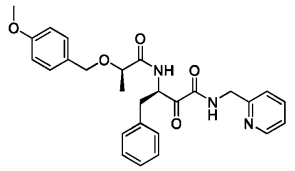
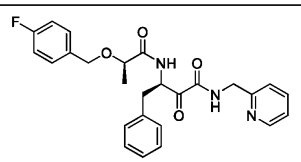
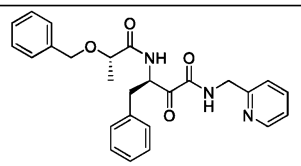
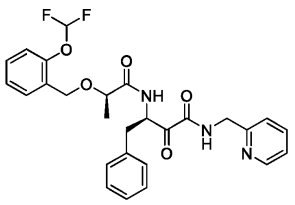
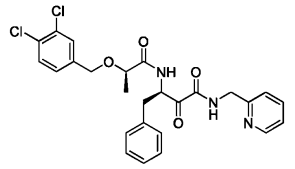
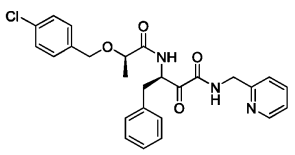
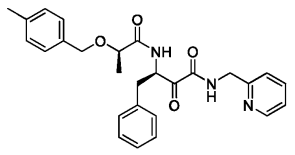
実施例１～１５の方法を参照して、本発明のその他の目的化合物を調製した。得られた目的化合物の構造及び特性データを表１に示す。

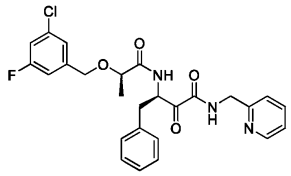
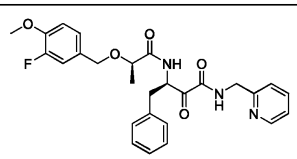
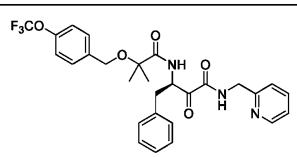
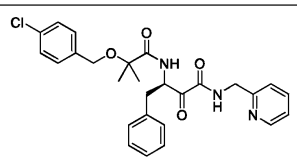
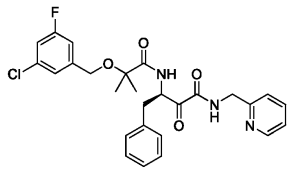
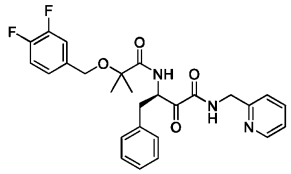
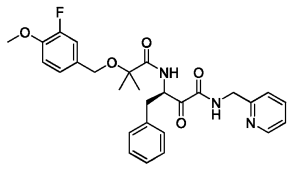
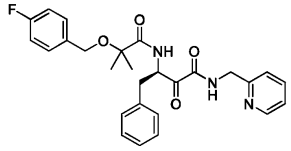
【０２１４】

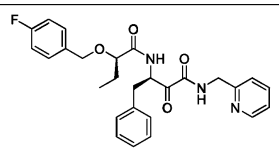
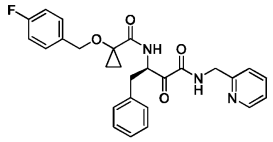
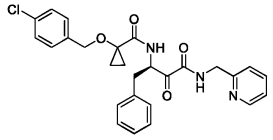
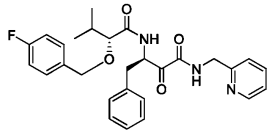
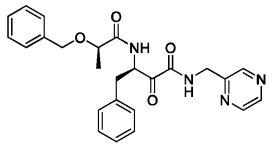
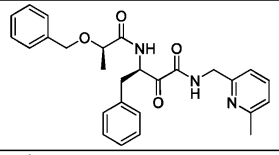
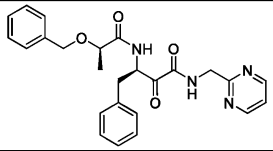
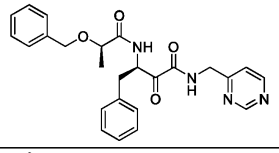
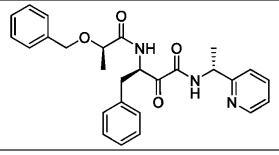
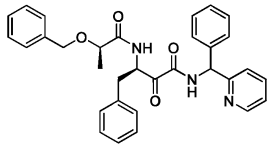
表１　本発明の化合物の構造及び特性データ

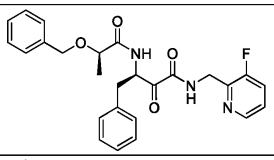
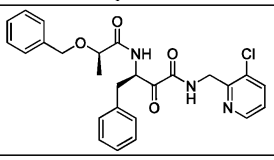
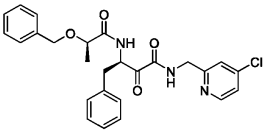
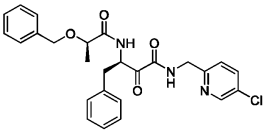
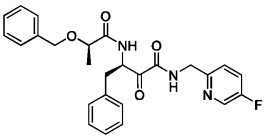
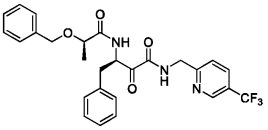
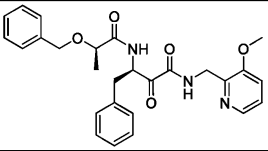
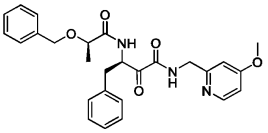
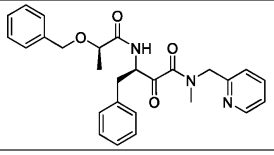
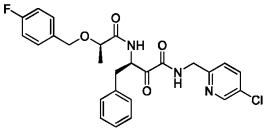
【表１】

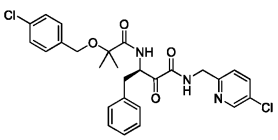
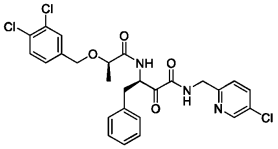
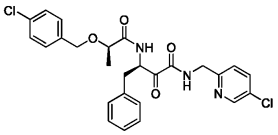
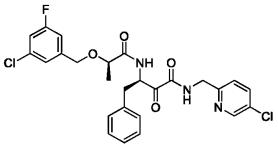
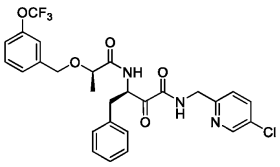
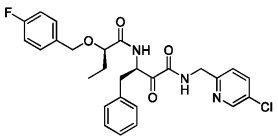
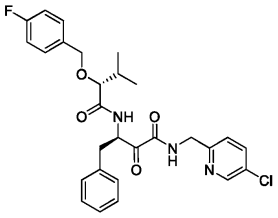
化合物	構造	^{1}H NMR及び/又はESI-MS特性結果
1		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.57-8.46 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82-7.67 (m, 1H), 7.42-7.15 (m, 13H), 5.34-5.23 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 13.8, 9.3 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 12.3, 6.7 Hz, 3H). [M+H]$^+$=446.2
2		[M+H]+=482.2
3		[M+H]$^+$ =482.2
4		[M+H]$^+$ =530.2
5		[M+H]$^+$ =530.2
6		[M+H]$^+$ =464.2

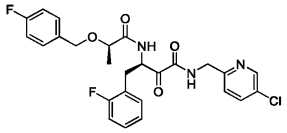
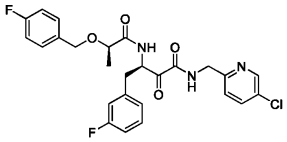
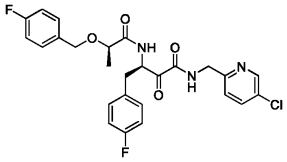
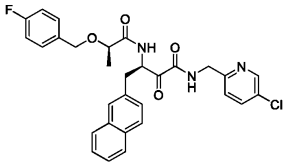
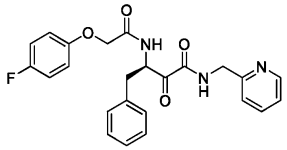
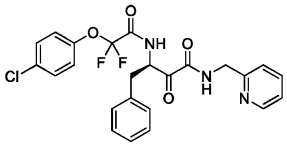
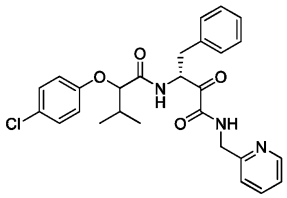
7		[M+H]$^+$ =464.2
8		[M+H]$^+$ =476.2
9		[M+H]$^+$ =464.2
10		[M+H]$^+$ =446.2
11		[M+H]$^+$ =512.2
12		[M+H]$^+$ =514.1
13		[M+H]$^+$ =480.2
14		[M+H]$^+$ =460.2

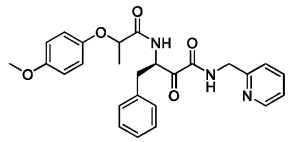
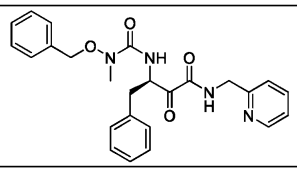
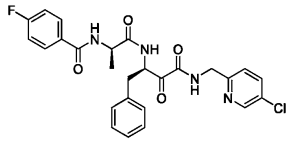
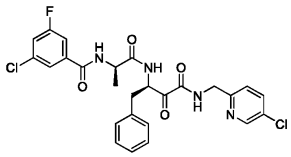
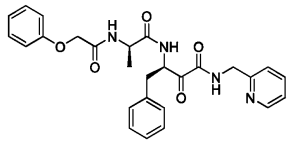
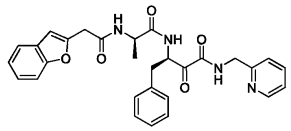
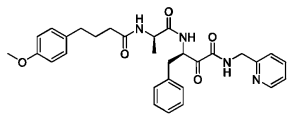
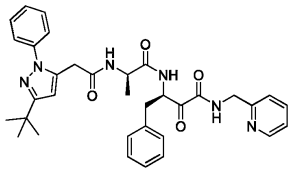
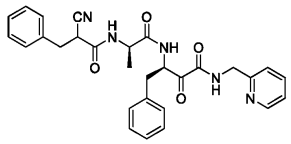
15		[M+H]$^+$ =498.2
16		[M+H]$^+$ =494.2
17		[M+H]$^+$ =544.2
18		[M+H]$^+$ =494.2
19		[M+H]$^+$ =512.2
20		[M+H]$^+$ =496.2
21		[M+H]$^+$ =508.2
22		[M+H]$^+$ =478.2

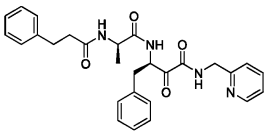
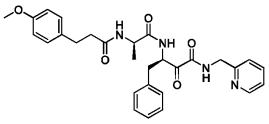
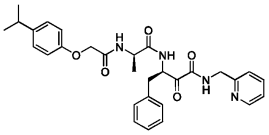
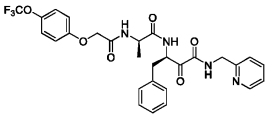
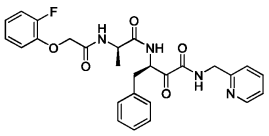
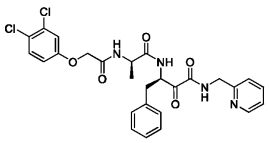
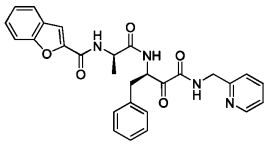
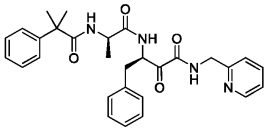
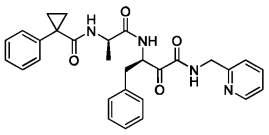
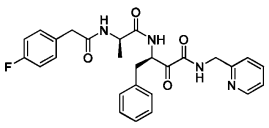
23		[M+H]$^+$ =478.2
24		[M+H]$^+$ =476.2
25		[M+H]$^+$ =492.2
26		[M+H]$^+$ =492.2
27		[M+H]$^+$ =447.2
28		[M+H]$^+$ =460.2
29		[M+H]$^+$ =447.2
30		[M+H]$^+$ =447.2
31		[M+H]$^+$ =460.2
32		[M+H]$^+$ =522.2

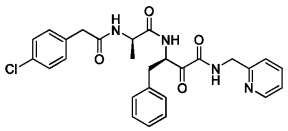
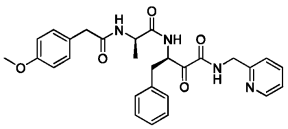
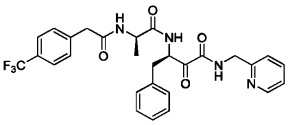
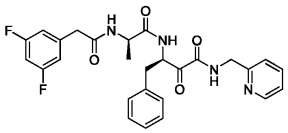
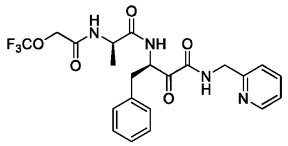
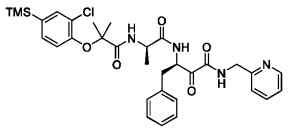
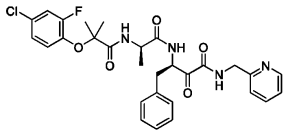
33		[M+H]$^+$ =464.2
34		[M+H]$^+$ =480.2
35		[M+H]$^+$ =480.2
36		[M+H]$^+$ =480.2
37		[M+H]$^+$ =464.2
38		[M+H]$^+$ =514.2
39		[M+H]$^+$ =476.2
40		[M+H]$^+$ =476.2
41		[M+H]$^+$ =460.2
42		[M+H]$^+$ =498.2

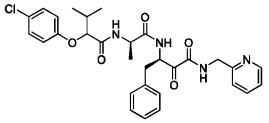
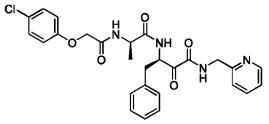
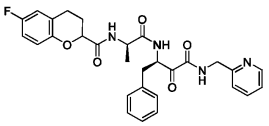
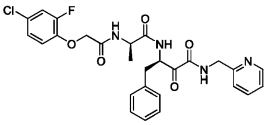
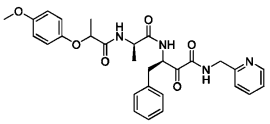
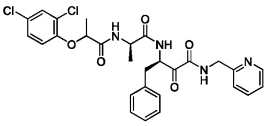
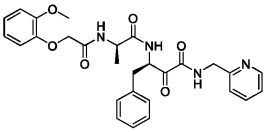
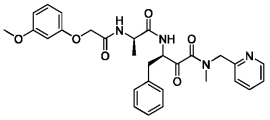
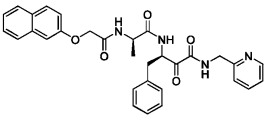
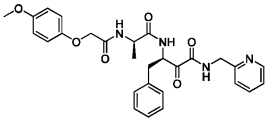
43		[M+H]$^+$ =528.1
44		[M+H]$^+$ =548.1
45		[M+H]$^+$ =514.1
46		[M+H]$^+$ =532.1
47		[M+H]$^+$ =564.2
48		[M+H]$^+$ =512.2
49		^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.56-8.51 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.06-6.93 (m, 3H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.55-4.27 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). [M+H]$^+$=526.2

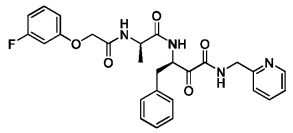
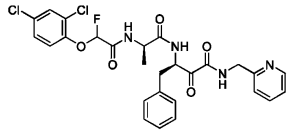
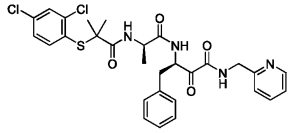
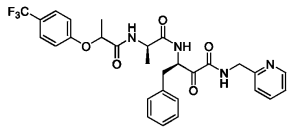
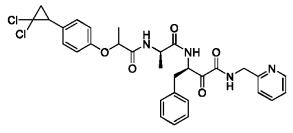
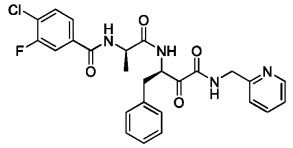
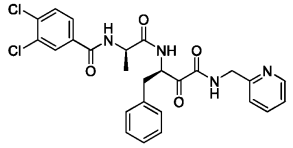
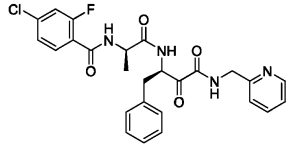
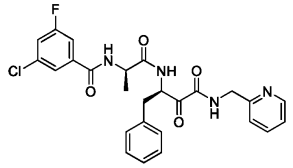
50		[M+H]$^+$ =516.1
51		[M+H]$^+$ =516.1
52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39-9.28 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.18-7.04 (m, 4H), 5.27-5.15 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 3H). [M+H]$^+$=516.1
53		[M+H]$^+$ =548.2
54		[M+H]$^+$ =436.2
55		[M+H]$^+$ =488.1
56		[M+H]$^+$ =494.2

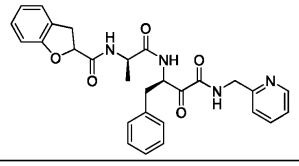
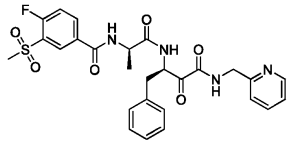
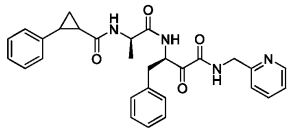
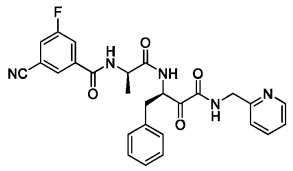
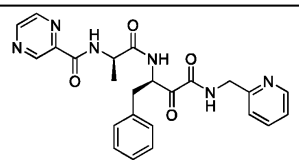
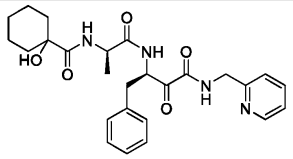
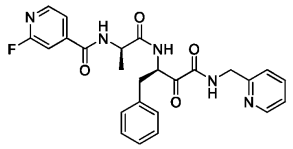
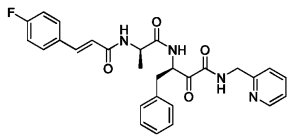
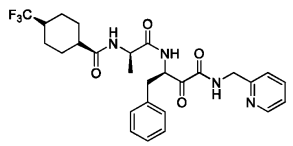
57		[M+H]⁺ =462.2
58		[M+H]⁺ =447.2
59		[M+H]⁺ =511.2
60		[M+H]⁺ =545.1
61		[M+H]⁺ =489.2
62		[M+H]⁺ =513.2
63		[M+H]⁺ =531.3
64		[M+H]⁺ =595.3
65		[M+H]⁺ =512.2

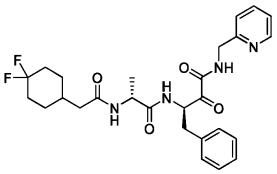
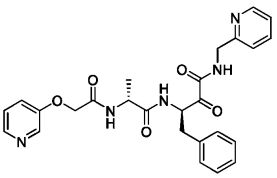
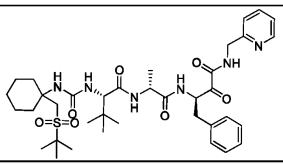
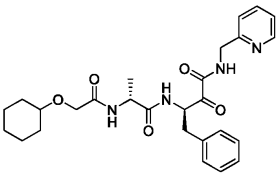
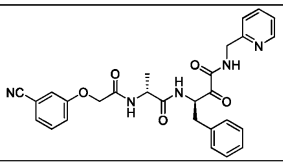
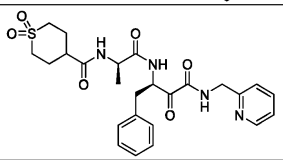
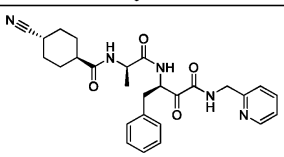
66		$[M+H]^+$ =487.2
67		$[M+H]^+$ =517.2
68		$[M+H]^+$ =531.3
69		$[M+H]^+$ =573.2
70		$[M+H]^+$ =507.2
71		$[M+H]^+$ =557.1
72		$[M+H]^+$ =499.2
73		$[M+H]^+$ =501.2
74		$[M+H]^+$ =499.2
75		^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.62-8.49 (m, 1H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.76-7.60 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 5H)

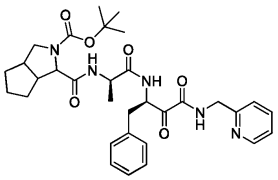
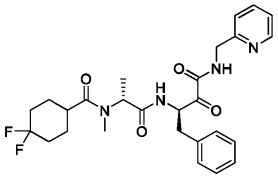
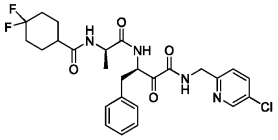
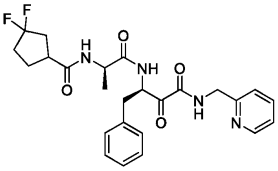
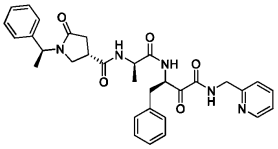
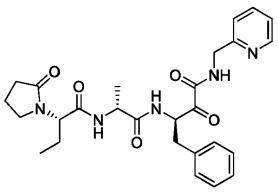
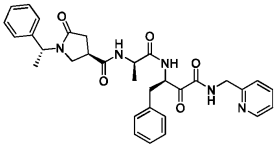
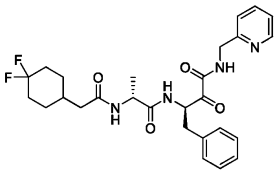
		, 7.14-7.05 (m, 2H), 7.04-6.90 (m, 2H), 6.89-6.73 (m, 1H), 6.33-6.11 (m, 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 4.74-4.54 (m, 2H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H). $[M+H]^+$=491.2
76		$[M+H]^+$=507.2
77		$[M+H]^+$=503.2
78		$[M+H]^+$=541.2
79		$[M+H]^+$=509.2
80		$[M+H]^+$=481.2
81		$[M+H]^+$=623.2
82		$[M+H]^+$=569.2

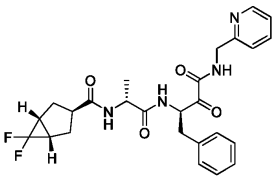
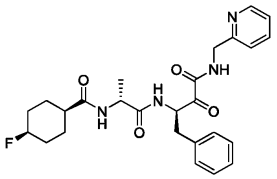
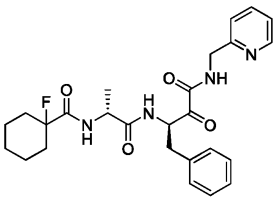
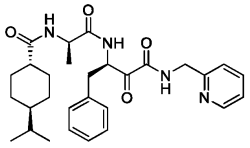
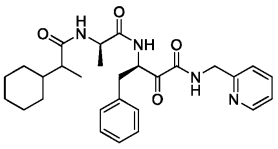
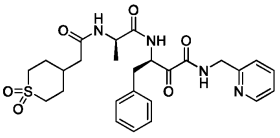
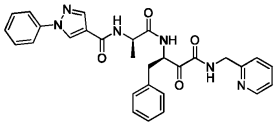
83		[M+H]$^+$=565.2
84		[M+H]$^+$=523.2
85		[M+H]$^+$=533.2
86		[M+H]$^+$=541.2
87		[M+H]$^+$=533.2
88		[M+H]$^+$=571.2
89		[M+H]$^+$=519.2
90		[M+H]$^+$=533.2
91		[M+H]$^+$=539.2
92		[M+H]$^+$=519.2

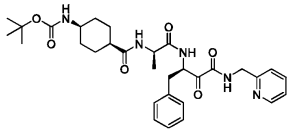
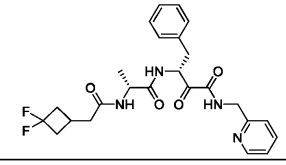
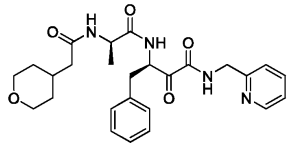
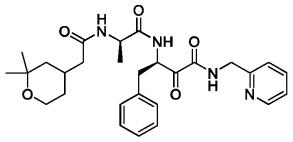
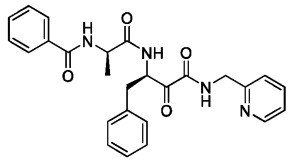
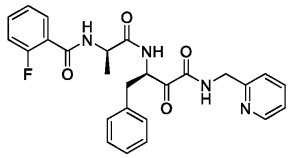
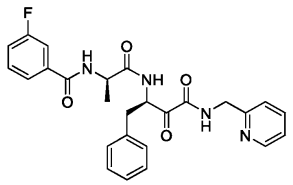
93		[M+H]⁺=507.2
94		[M+H]⁺=575.1
95		[M+H]⁺=601.1
96		[M+H]⁺=571.2
97		[M+H]⁺=611.2
98		[M+H]⁺=511.2
99		[M+H]⁺=527.1
100		[M+H]⁺=511.2
101		[M+H]⁺=511.2

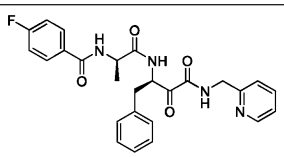
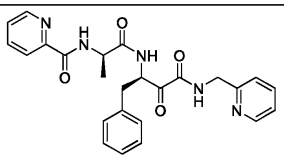
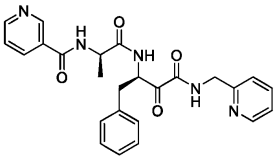
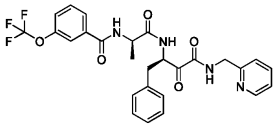
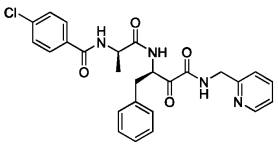
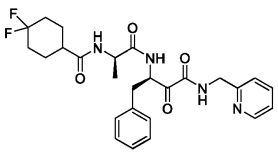
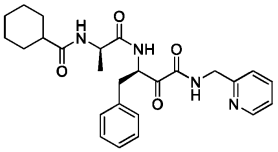
102		[M+H]⁺=501.2
103		[M+H]⁺=555.2
104		[M+H]⁺=499.2
105		[M+H]⁺=502.2
106		[M+H]⁺=461.2
107		[M+H]⁺=481.2
108		[M+H]⁺=478.2
109		[M+H]⁺=503.2
110		[M+H]⁺=533.2

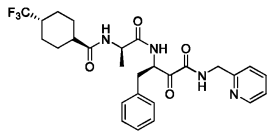
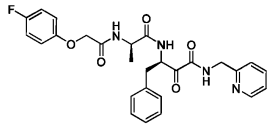
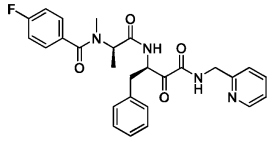
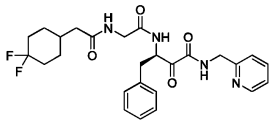
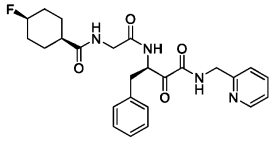
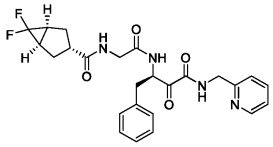
111		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28-9.19 (m, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.94 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 7H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.19-3.11(m, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 5H), 1.15-1.00 (m, 3H). [M+H]$^+$=515.2458
112		[M+H]$^+$=490.2
113		[M+H]$^+$ =727.4
114		[M+H]$^+$ =495.3
115		[M+H]$^+$ =514.2
116		[M+H]$^+$ =515.2
117		[M+H]$^+$ =490.2

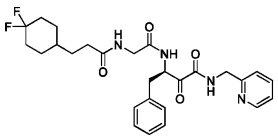
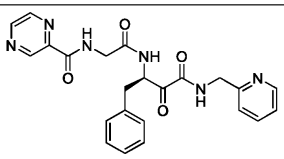
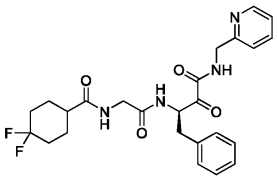
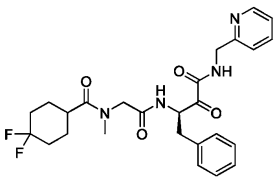
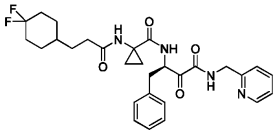
118		[M+H]⁺ =592.3
119		[M+H]⁺ =515.2
120		[M+H]⁺ =535.2
121		[M+H]⁺ =487.2
122		[M+H]⁺ =570.3
123		[M+H]⁺ =508.3
124		[M+H]⁺ =570.3
125		[M+H]⁺ =515.2

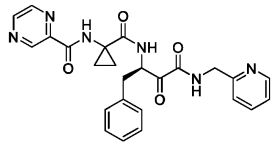
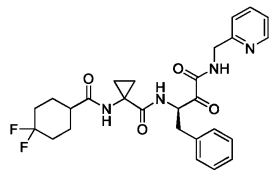
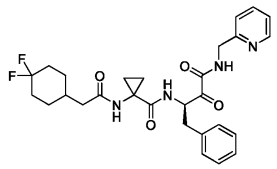
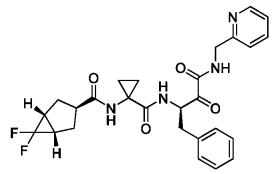
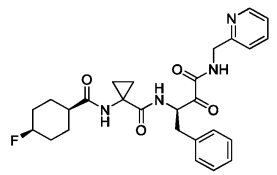
126		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 7H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 2H), 4.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 6H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H). [M+H]$^+$=499.2149
127		[M+H]$^+$ =483.2
128		[M+H]$^+$ =483.2
129		[M+H]$^+$ =507.3
130		[M+H]$^+$ =493.3
131		[M+H]$^+$ =529.2
132		[M+H]$^+$ =525.2

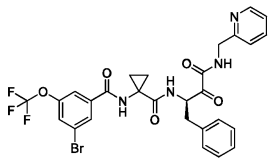
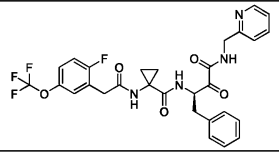
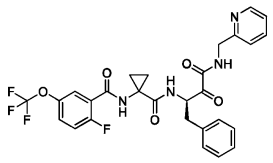
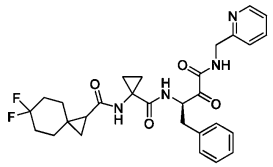
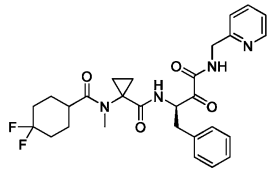
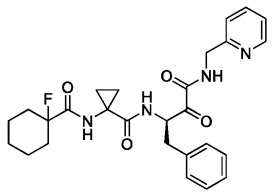
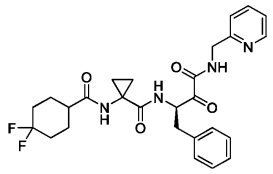
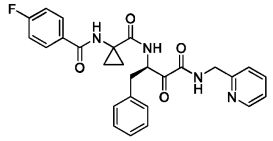
133		[M+H]$^+$ =580.3
134		[M+H]$^+$ =487.2
135		[M+H]$^+$ =481.2
136		[M+H]$^+$ =509.3
137		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, J = 27.6, 6.1 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.46-8.32 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 7H), 5.28-5.17 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 1.23 (s, 3H). [M+H]$^+$=459.2
138		[M+H]$^+$ =477.2
139		[M+H]$^+$ =477.2

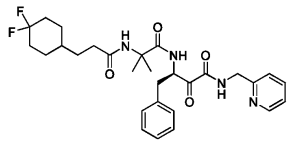
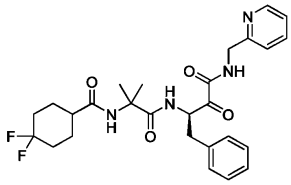
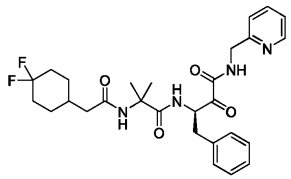
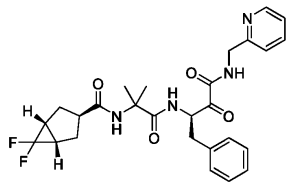
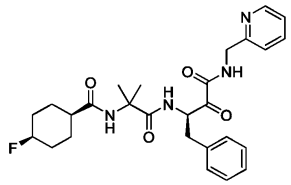
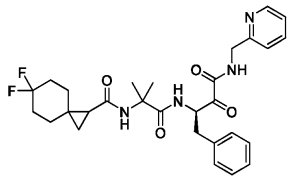
140		[M+H]$^+$ =477.2
141		[M+H]$^+$ =460.2
142		[M+H]$^+$ =460.2
143		[M+H]$^+$ =543.2
144		[M+H]$^+$ =493.2
145		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.40-7.11 (m, 7H), 5.26-5.15 (m, 1H), 4.43 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H). [M+H]$^+$=501.2305
146		[M+H]$^+$ =465.2

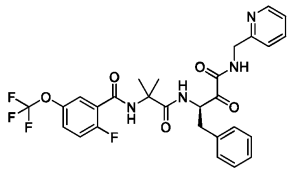
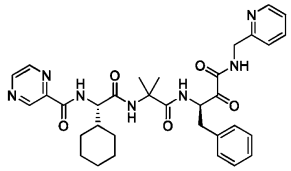
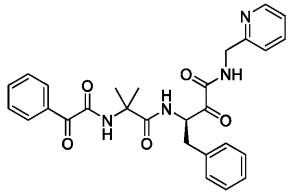
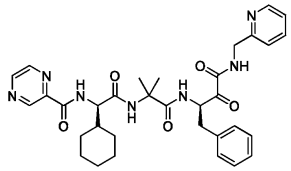
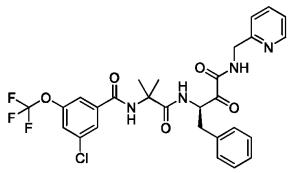
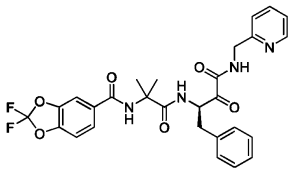
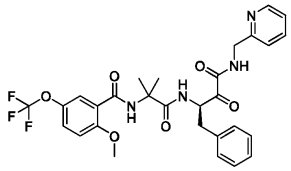
147		[M+H]$^+$ =533.2
148		[M+H]$^+$ =507.2
149		[M+H]$^+$ =491.2
150		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 4H), 5.34-5.22 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.21-1.10 (m, 2H). [M+H]$^+$=501.2309
151		[M+H]$^+$ =469.2
152		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 4H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1

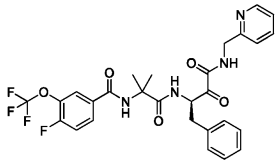
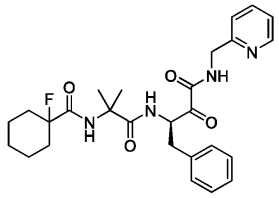
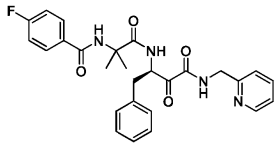
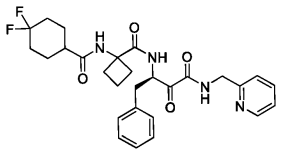
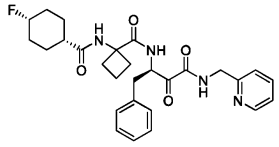
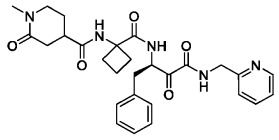
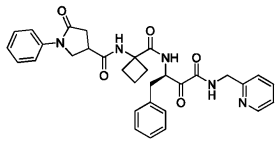
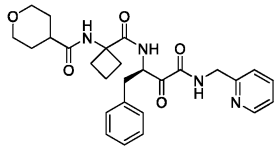
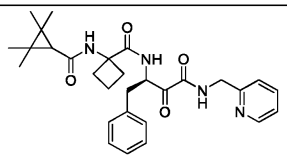
		H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 6H). $[M+H]^+$=485.1996
153		$[M+H]^+$ =515.2
154		$[M+H]^+$ =447.2
155		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.55-8.46 (m, 1H), 8.33-8.22 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 4H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 4H), 1.65-1.49 (m, 2H). [M+H]+=487.2151
156		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29-9.23 (m, 1H), 8.64-8.33 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 7H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.03-3.83 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.56-1.45 (m, 3H). $[M+H]^+$=501.2304
157		$[M+H]^+$ =541.3

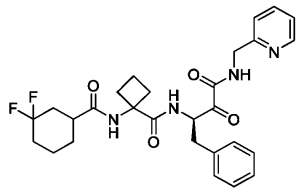
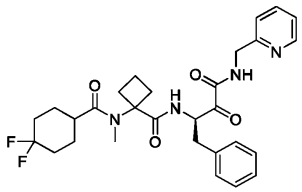
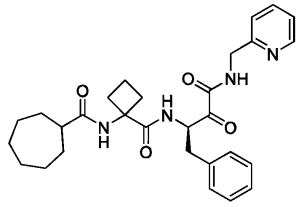
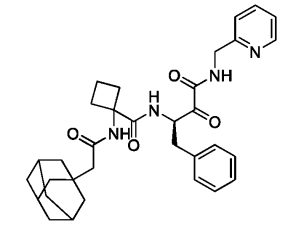
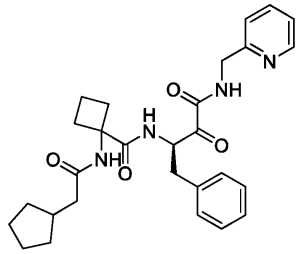
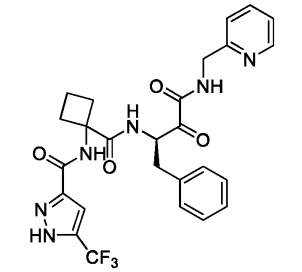
158		$[M+H]^+$ =473.2
159		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 7H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.22H), 3.12 (dd, J = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 2H). $[M+H]^+$=513.2309
160		$[M+H]^+$ =527.2
161		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.58-8.46 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.30-7.12 (m, 7H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 7H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 2H). $[M+H]^+$ =511.2
162		$[M+H]^+$ =495.2

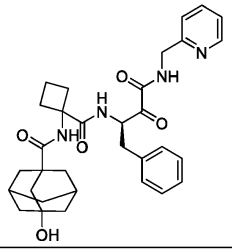
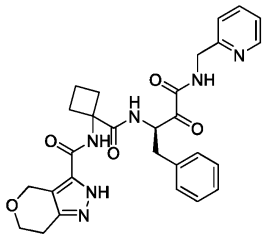
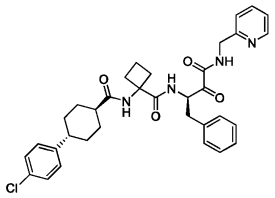
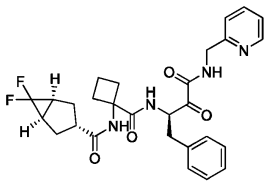
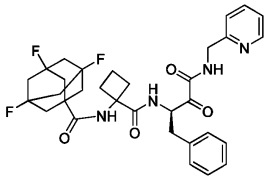
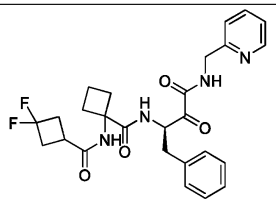
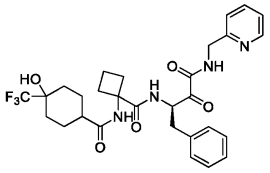
163		[M+H]$^+$ =633.1
164		[M+H]$^+$ =587.2
165		[M+H]$^+$ =573.2
166		[M+H]$^+$ =539.2
167		[M+H]$^+$ =527.2
168		[M+H]$^+$ =495.2
169		[M+H]$^+$ =513.2
170		[M+H]$^+$ =489.2

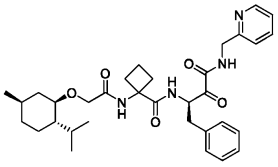
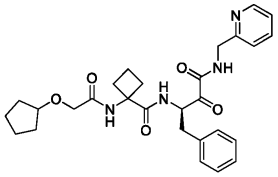
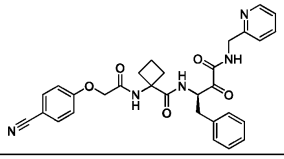
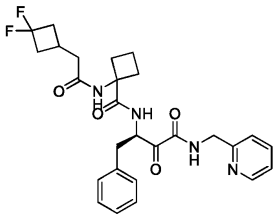
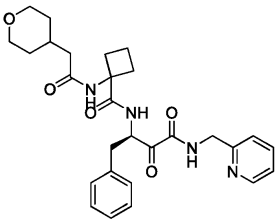
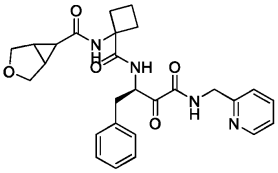
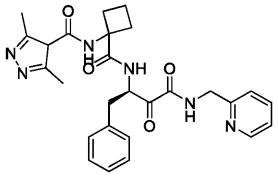
171		[M+H]$^+$ =543.3
172		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 3H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). [M+H]$^+$ =515.2
173		[M+H]$^+$ =529.3
174		[M+H]$^+$ =513.2
175		[M+H]$^+$ =497.3
176		[M+H]$^+$ =541.3

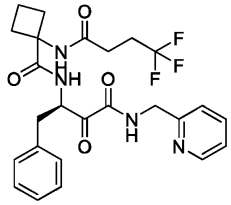
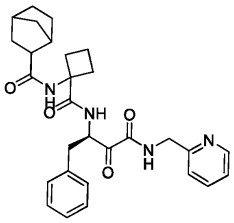
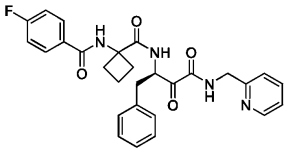
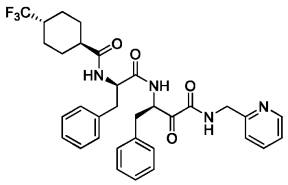
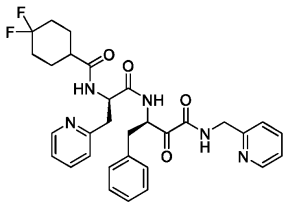
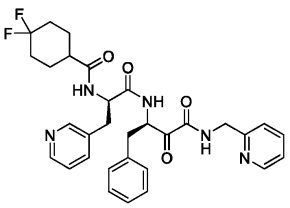
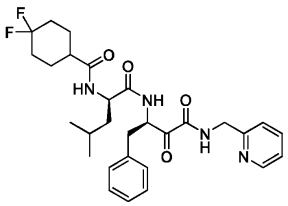
177		[M+H]$^+$ =575.2
178		[M+H]$^+$ =614.3
179		[M+H]$^+$ =501.2
180		[M+H]$^+$ =614.3
181		[M+H]$^+$ =591.2
182		[M+H]$^+$ =553.2
183		[M+H]$^+$ =587.2

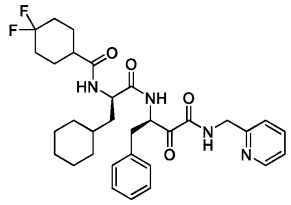
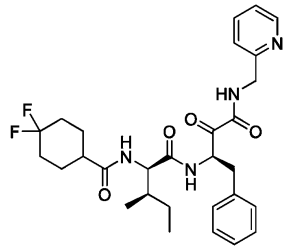
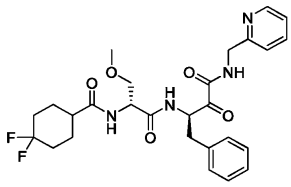
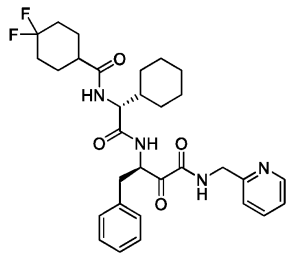
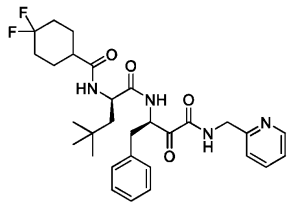
184		[M+H]⁺ =575.2
185		[M+H]⁺ =497.3
186		[M+H]⁺ =491.2
187		[M+H]⁺ =527.2
188		[M+H]⁺ =509.3
189		[M+H]⁺ =520.3
190		[M+H]⁺ =568.3
191		[M+H]⁺ =493.2
192		[M+H]⁺ =505.3

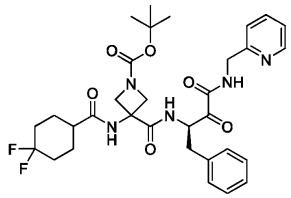
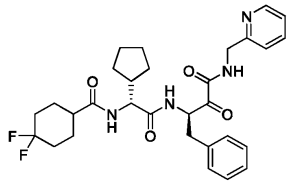
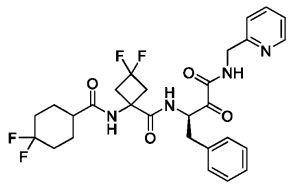
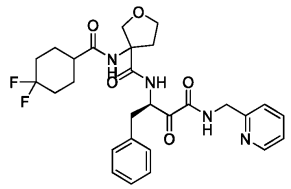
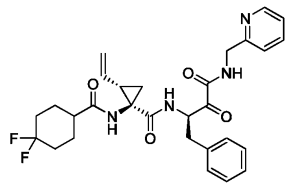
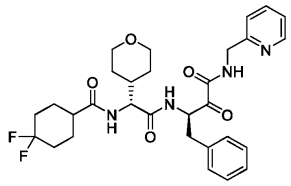
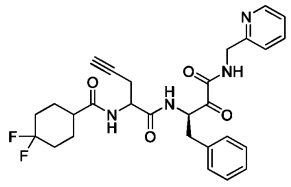
193		[M+H]$^+$ =527.2
194		[M+H]$^+$ =541.3
195		[M+H]$^+$ =505.3
196		[M+H]$^+$ =557.3
197		[M+H]$^+$ =491.3
198		[M+H]$^+$ =543.2

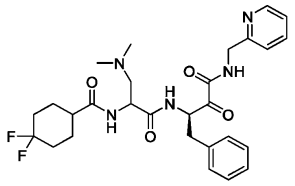
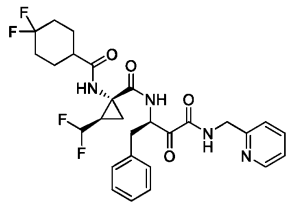
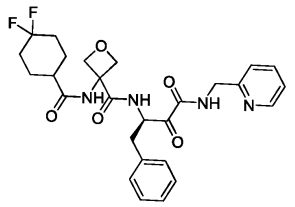
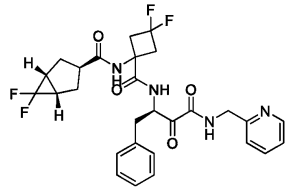
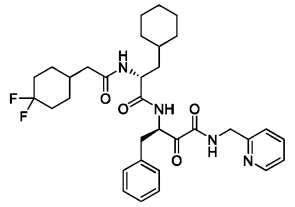
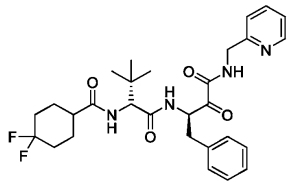
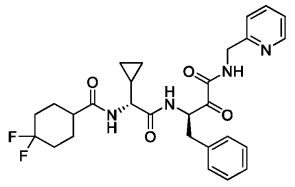
199		[M+H]⁺ =559.3
200		[M+H]⁺ =531.2
201		[M+H]⁺ =601.3
202		[M+H]⁺ =525.2
203		[M+H]⁺ =597.3
204		[M+H]⁺ =499.2
205		[M+H]⁺ =575.2

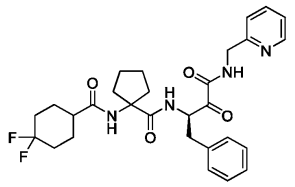
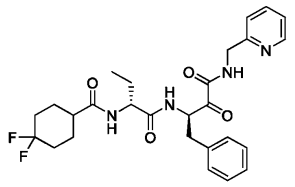
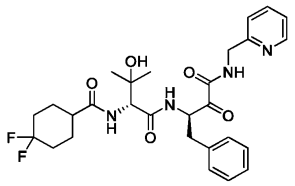
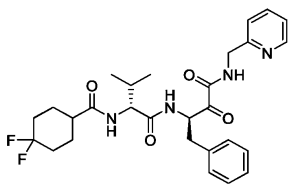
206		[M+H]⁺ =577.3
207		[M+H]⁺ =507.3
208		[M+H]⁺ =540.2
209		[M+H]⁺ =513.2
210		[M+H]⁺ =507.3
211		[M+H]⁺ =491.2
212		[M+H]⁺ =503.2

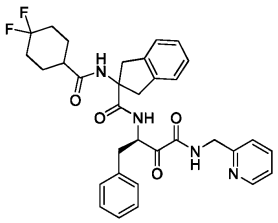
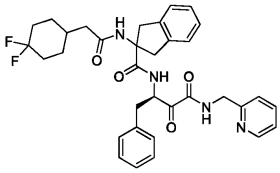
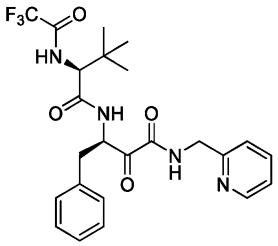
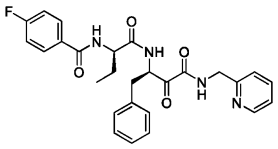
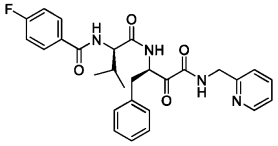
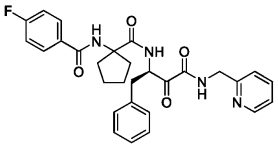
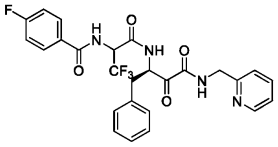
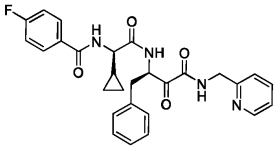
213		[M+H]$^+$ =505.2
214		[M+H]$^+$ =503.3
215		[M+H]$^+$ =503.2
216		[M+H]$^+$ =609.3
217		[M+H]$^+$ =578.3
218		[M+H]$^+$ =578.3
219		[M+H]$^+$ =543.3

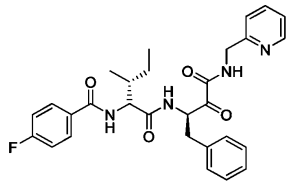
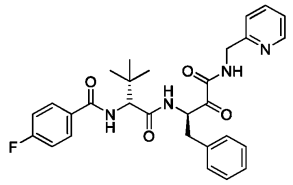
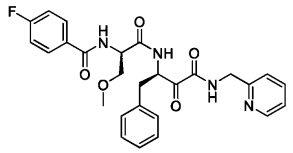
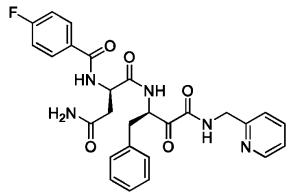
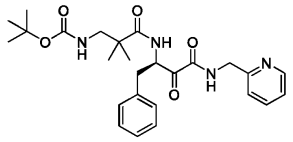
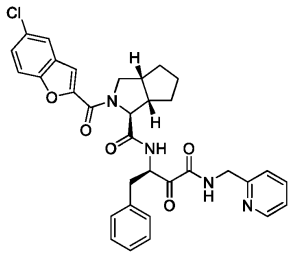
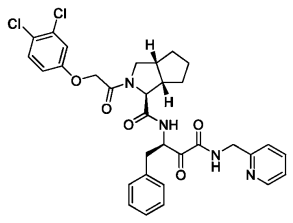
220		[M+H]$^+$ =583.3
221		[M+H]$^+$ =543.3
222		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.34-7.17 (m, 7H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 2H). [M+H]$^+$ =531.2416
223		[M+H]$^+$ =569.3
224		[M+H]$^+$ =557.3

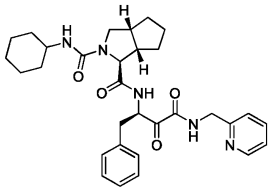
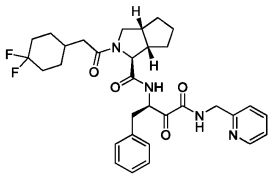
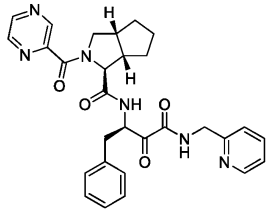
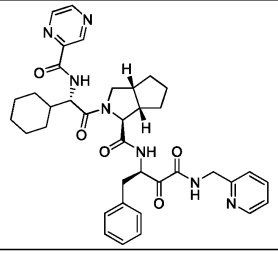
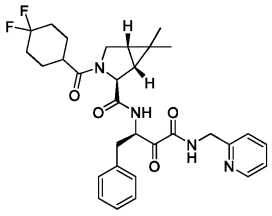
225		[M+H]+ =628.3
226		[M+H]+ =555.3
227		[M+H]+ =563.2
228		[M+H]+ =543.2
229		[M+H]+ =539.2
230		[M+H]+ =571.3
231		[M+H]+ =525.2

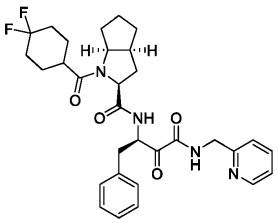
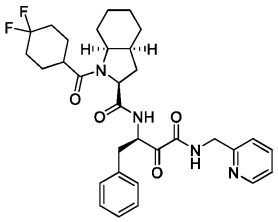
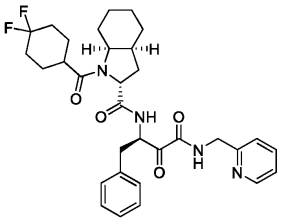
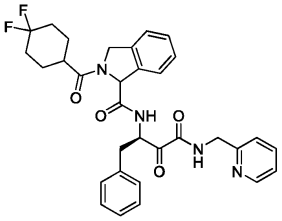
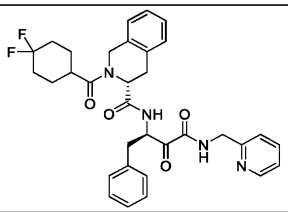
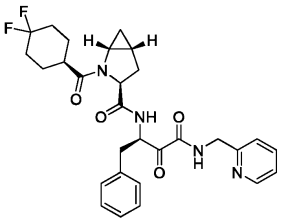
232		[M+H]+ =544.3
233		[M+H]+ =563.2
234		[M+H]+ =529.2
235		[M+H]+ =561.2
236		[M+H]+ =597.3
237		[M+H]+ =543.3
238		[M+H]+ =527.2

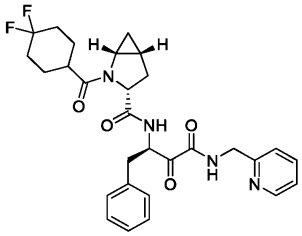
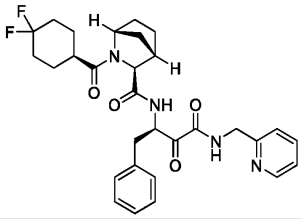
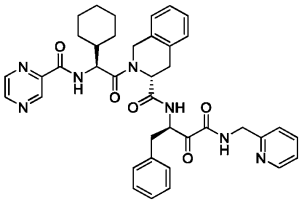
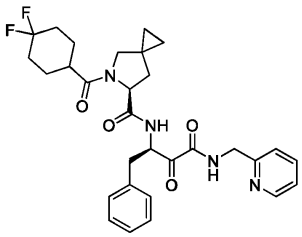
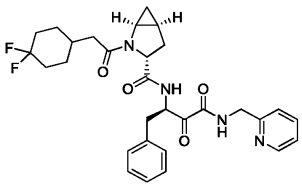
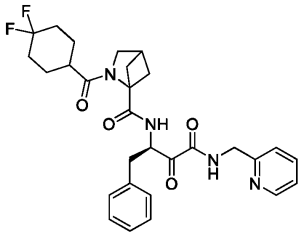
239		[M+H]$^+$ =541.3
240		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 7H), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H). [M+H]$^+$ =515.2466
241		[M+H]$^+$ =545.3
242		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 7H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.08 -2.01 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.82-0.61 (m, 6H). [M+H]$^+$ =529.2621

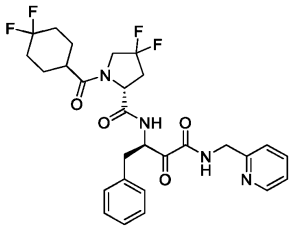
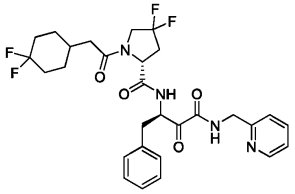
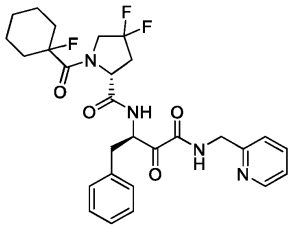
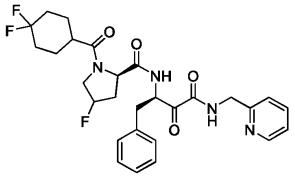
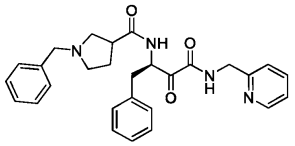
243		[M+H]⁺ =589.3
244		[M+H]⁺ =603.3
245		[M+H]⁺ =493.2
246		[M+H]⁺ =491.2
247		[M+H]⁺ =505.2
248		[M+H]⁺ =517.2
249		[M+H]⁺ =531.2
250		[M+H]⁺ =503.2

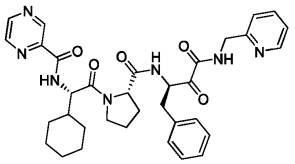
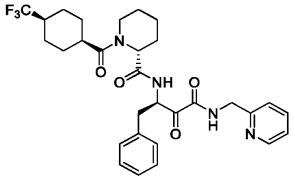
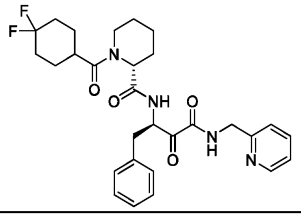
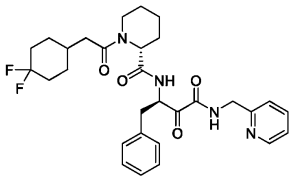
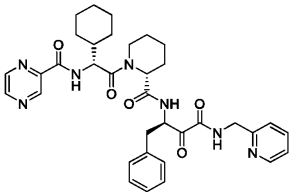
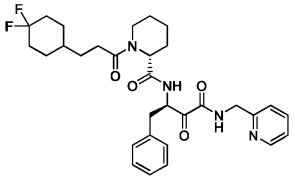
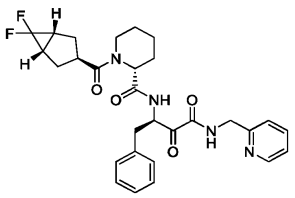
251		[M+H]⁺ =519.2
252		[M+H]⁺ =519.2
253		[M+H]⁺ =507.2
254		[M+H]⁺ =520.2
255		[M+H]⁺ =483.3
256		[M+H]⁺ =599.2
257		[M+H]⁺ =623.2

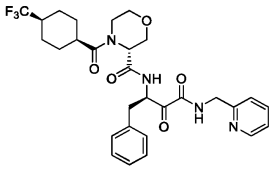
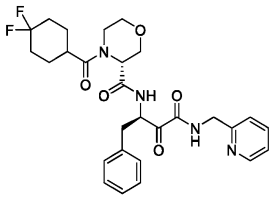
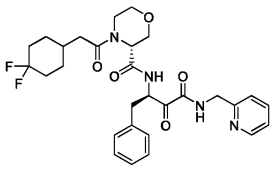
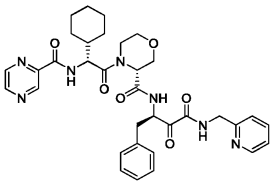
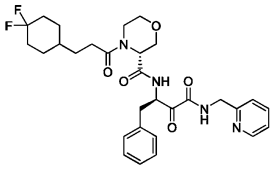
258		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (t, J = 6.2 Hz, 0.5H), 9.17 (t, J = 6.2 Hz, 0.5H), 8.55-8.47 (m, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.30-7.12 (m, 8H), 5.71-5.59 (m, 1H), 5.24-5.13 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 0.5H), 2.47-2.42 (m, 0.5H), 2.41-2.34 (m, 0.5H), 2.18-2.09 (m, 0.5H), 1.75-1.27 (m, 12H), 1.22-1.09 (m, 4H). $[M+H]^+$ =546.3
259		$[M+H]^+$ =581.3
260		$[M+H]^+$ =527.2
261		$[M+H]^+$ =666.3
262		$[M+H]^+$ =567.3

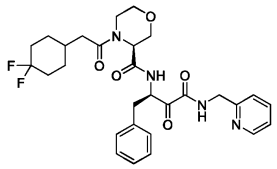
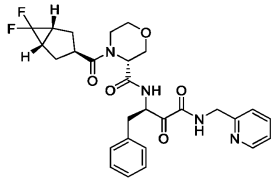
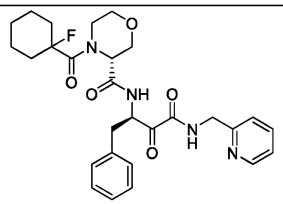
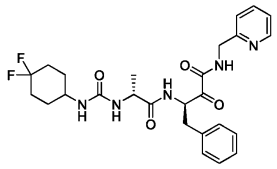
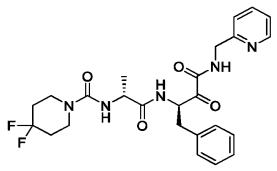
263		[M+H]$^+$ =567.3
264		[M+H]$^+$ =581.3
265		[M+H]$^+$ =581.3
266		[M+H]$^+$ =575.2
267		[M+H]$^+$ =589.3
268		[M+H]$^+$ =539.2

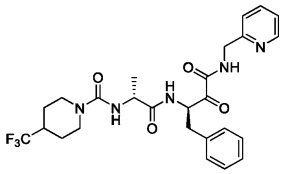
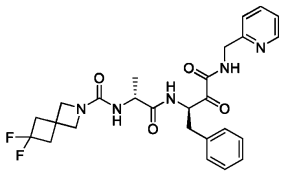
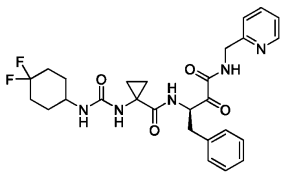
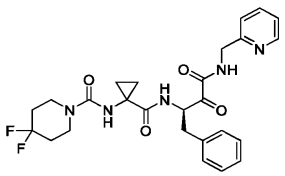
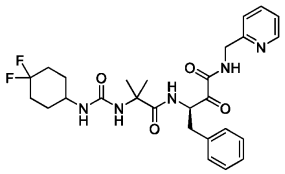
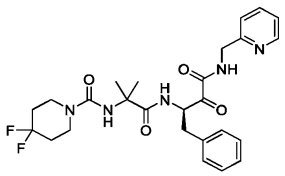
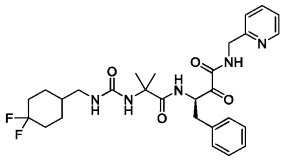
269		[M+H]⁺ =539.2
270		[M+H]⁺ =553.3
271		[M+H]⁺ =688.3
272		[M+H]⁺ =553.3
273		[M+H]⁺ =553.3
274		[M+H]⁺ =539.2

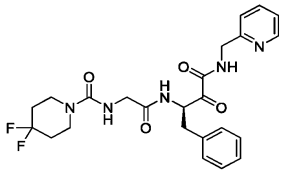
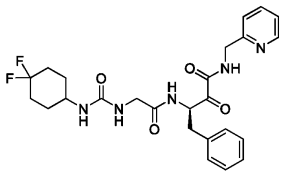
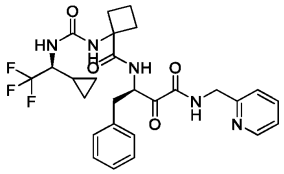
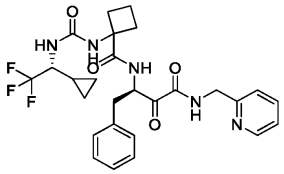
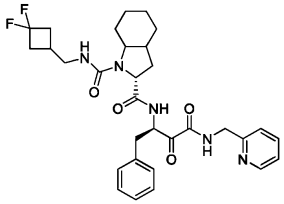
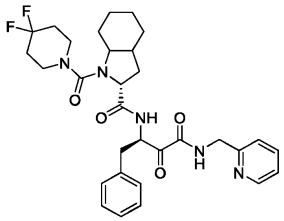
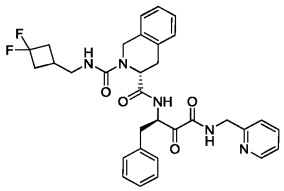
275		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32-9.18 (m, 1H), 8.77-8.39 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 7H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.75-4.57 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.18-3.63 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.92-2.55 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2..11-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.58-1.4 (m, 3H). [M+H]$^+$ =563.2269
276		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31-9.18 (m, 1H), 8.75-8.42 (m, 2H), 8.03-7.69 (m, 2H), 7.29-7.20(m, 6H), 5.30-5.18 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.15-3.84 (m, 2H), 3.224-3.11 (m, 1H), 2.92-2.66 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.05-1.61 (m, 8H), 1.24-1.03 (m, 2H). [M+H]$^+$ =577.2428
277		[M+H]$^+$ =545.2
278		[M+H]$^+$ =545.2
279		[M+H]$^+$ =471.2

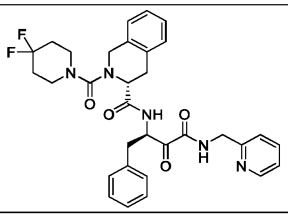
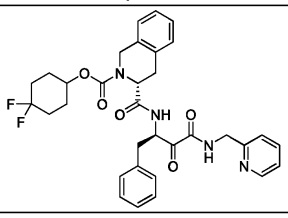
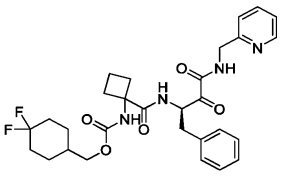
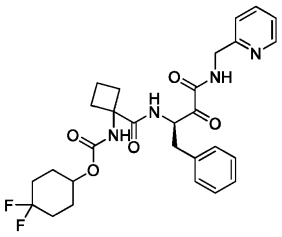
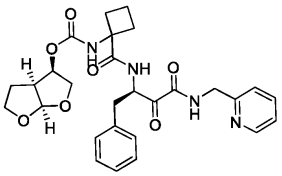
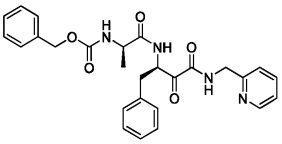
280		[M+H]+ =626.3
281		[M+H]+ =573.3
282		[M+H]+ =541.3
283		[M+H]+ =555.3
284		[M+H]+ =640.3
285		[M+H]+ =569.3
286		[M+H]+ =539.2

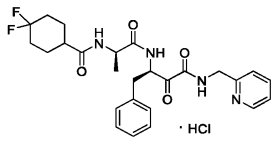
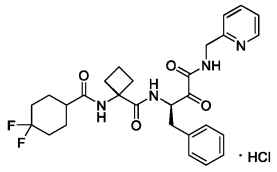
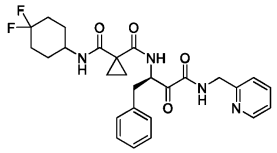
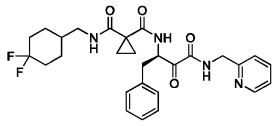
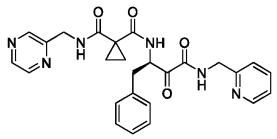
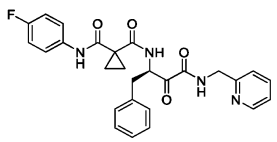
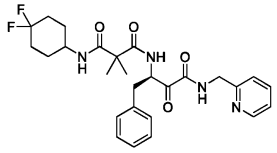
287		[M+H]$^+$ =575.2
288		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29-9.17 (m, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.31-7.20 (m, 7H), 5.27-5.16 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.06-1.73 (m, 5H), 1.62-1.47 (m, 3H). [M+H]$^+$ =543.2435
289		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.27-9.17 (m, 1H), 8.51-8.29 (m, 2H), 8.02-7.69 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 6H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.77-4.32 (m, 3H), 4.22-3.99 (m, 2H), 3.78-3.39 (m, 3H), 3.27-2.84 (m, 3H), 2.34-2.15 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 5H), 1.23-1.08 (m, 2H). [M+H]$^+$ =557.2567
290		[M+H]$^+$ =642.3
291		[M+H]$^+$ =571.3

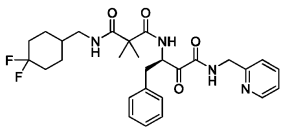
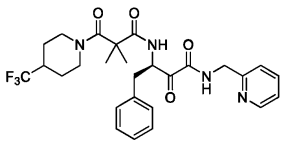
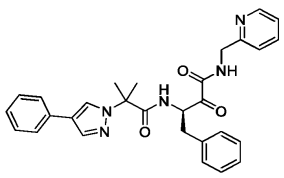
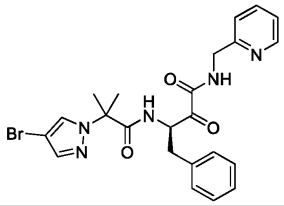
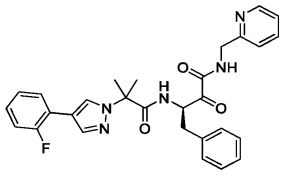
292		$[M+H]^+$ =557.3
293		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31-9.16 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 7H), 5.32-5.14 (m, 1H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.24-3.99 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.22-1.90 (m, 7H). $[M+H]^+$ =541.2261
294		$[M+H]^+$ =525.3
295		$[M+H]^+$ =516.2
296		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30-9.16 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 7H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 1.5H).

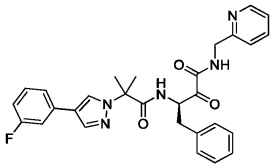
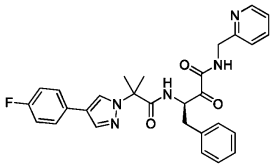
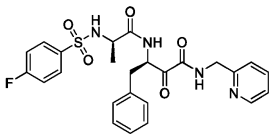
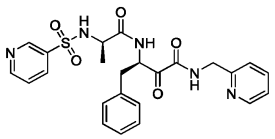
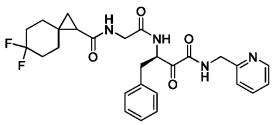
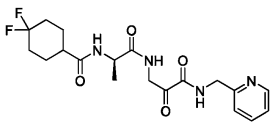
		[M+H]$^+$ =502.2
297		[M+H]$^+$ =534.2
298		[M+H]$^+$ =514.2
299		[M+H]$^+$ =528.2
300		[M+H]$^+$ =514.2
301		[M+H]$^+$ =530.3
302		[M+H]$^+$ =516.2
303		[M+H]$^+$ =544.3

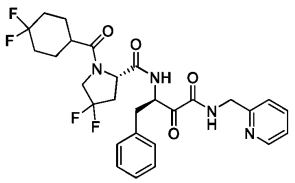
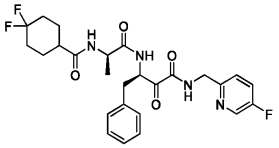
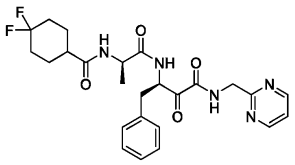
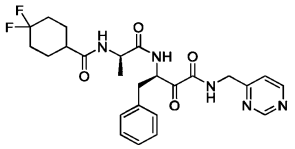
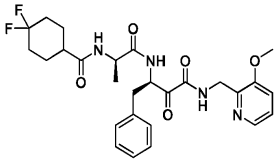
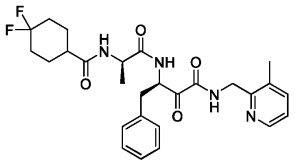
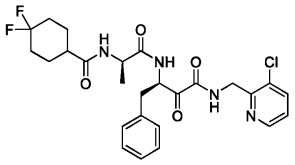
304		[M+H]$^+$ =488.2
305		[M+H]$^+$ =502.2
306		[M+H]$^+$ =546.2
307		[M+H]$^+$ =546.2
308		[M+H]$^+$ =582.3
309		[M+H]$^+$ =582.3
310		[M+H]$^+$ =590.3

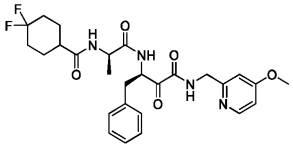
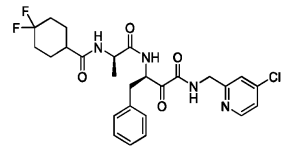
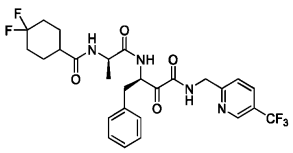
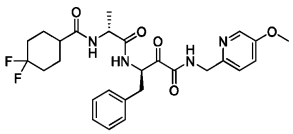
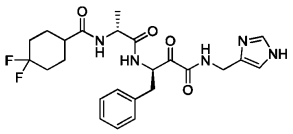
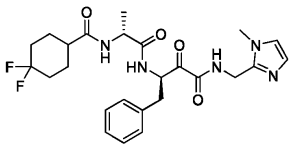
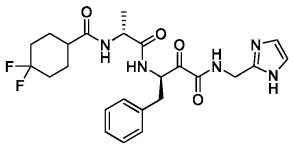
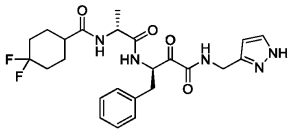
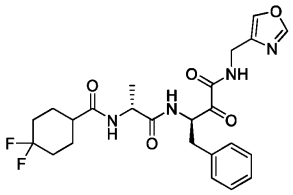
311		[M+H]$^+$ =590.3
312		[M+H]$^+$ =605.3
313		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29-9.18 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.75-7.61 (m, 1H), 7.42-7.11 (m, 8H), 5.27-5.10 (m, 1H), 4.46 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.28-1.20 (m, 2H). [M+H]$^+$ =557.3
314		[M+H]$^+$ =543.2
315		[M+H]$^+$ =537.2
316		[M+H]$^+$ =489.2

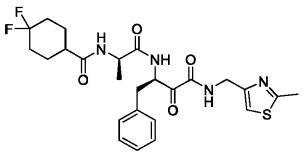
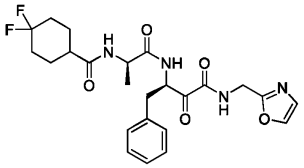
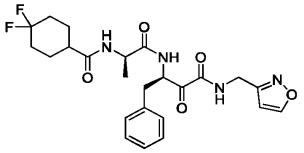
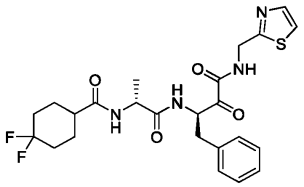
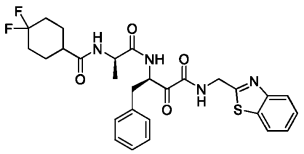
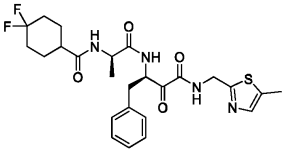
317		[M+H]⁺ =501.2
318		[M+H]⁺ =527.2
319		[M+H]⁺ =513.2
320		[M+H]⁺ =527.2
321		^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.60-8.53 (m, 2H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 8.07 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 4H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H). [M+H]⁺ =487.2
322		[M+H]⁺ =489.2
323		[M+H]⁺ =515.2

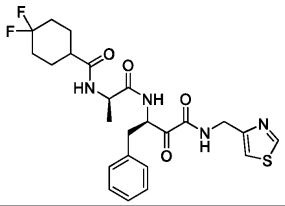
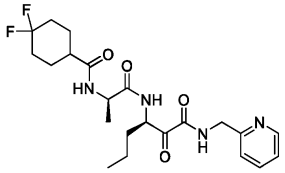
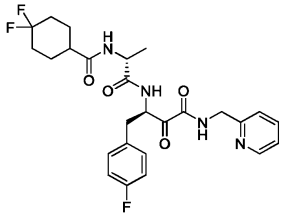
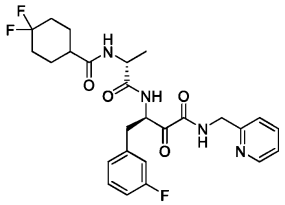
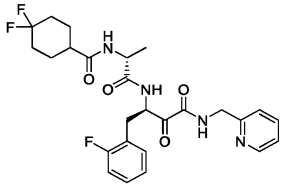
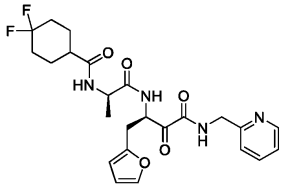
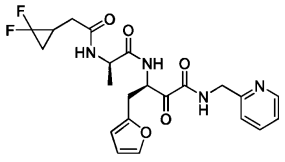
324		^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.62-8.55 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.86-6.76 (m, 2H), 5.57-5.49 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 2H). [M+H]$^+$ =529.3
325		[M+H]$^+$ =533.2
326		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.04 (m, 8H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 1.70 (s, 6H). [M+H]$^+$ =496.2
327		[M+H]$^+$ =498.1
328		[M+H]$^+$ =514.2

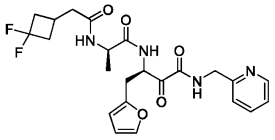
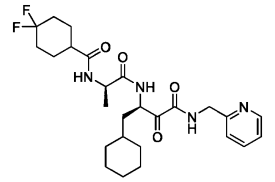
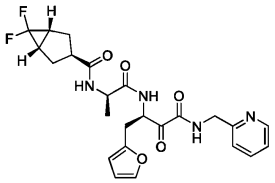
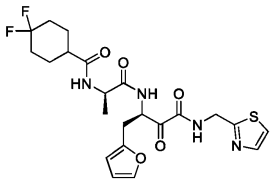
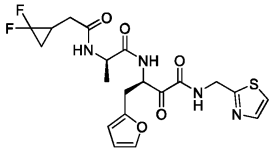
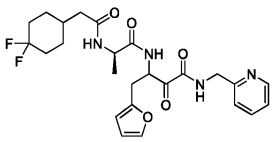
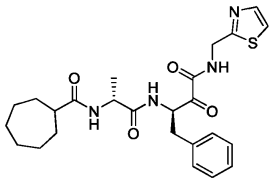
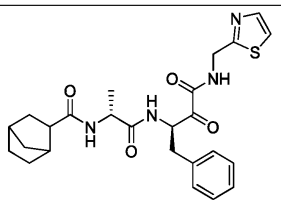
329		[M+H]$^+$ =514.2
330		[M+H]$^+$ =514.2
331		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34-9.22 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.45-8.34 (m, 2H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 7H), 5.20-4.92 (m, 1H), 4.44 (d, J = 18.7, 6.4 Hz, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 1H), 0.97 (d, 3H). [M+H]$^+$ =513.2
332		[M+H]$^+$ =496.2
333		[M+H]$^+$ =513.2
334		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 4.47-4.32 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 4H), 1.67-1.48 (m,

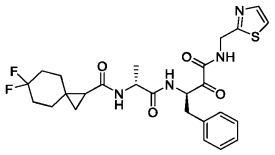
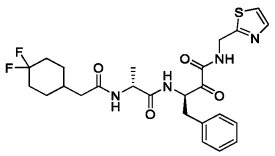
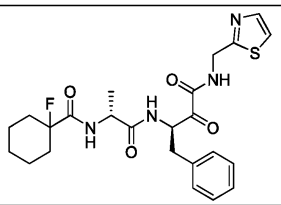
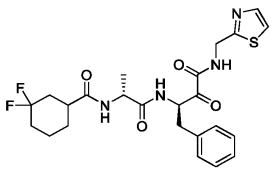
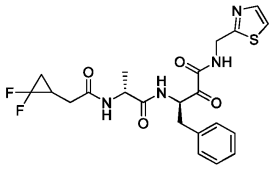
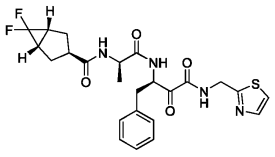
		2H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H). $[M+H]^+$ =411.2
335		$[M+H]^+$ =563.2
336		$[M+H]^+$ =519.2
337		$[M+H]^+$ =502.2
338		$[M+H]^+$ =502.2
339		$[M+H]^+$ =531.2
340		$[M+H]^+$ =515.2
341		$[M+H]^+$ =535.2

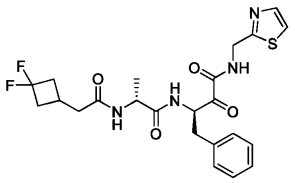
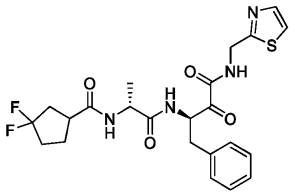
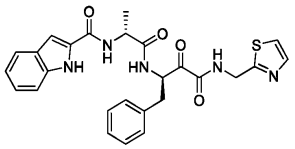
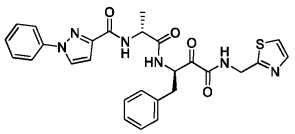
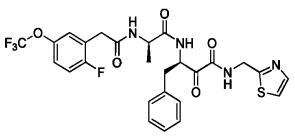
342		[M+H]⁺ =531.2
343		[M+H]⁺ =535.2
344		[M+H]⁺ =569.2
345		[M+H]⁺ =531.2
346		[M+H]⁺ =490.2
347		[M+H]⁺ =504.2
348		[M+H]⁺ =490.2
349		[M+H]⁺ =490.2
350		[M+H]⁺ =491.2

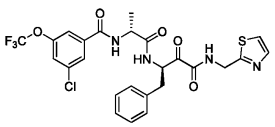
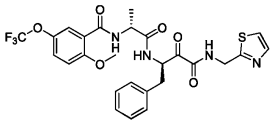
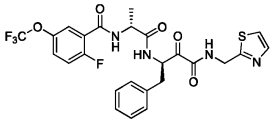
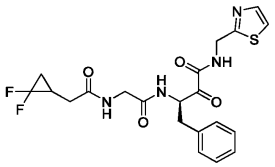
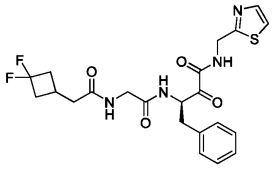
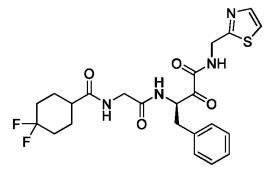
351		[M+H]$^+$ =521.2
352		[M+H]$^+$ =491.2
353		[M+H]$^+$ =491.2
354		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H]$^+$ =507.1983
355		[M+H]$^+$ =557.2
356		[M+H]$^+$ =521.2

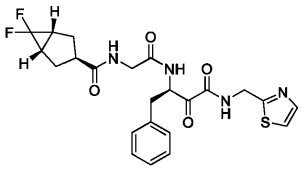
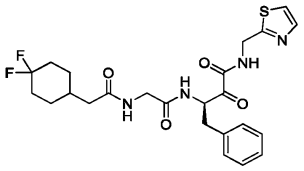
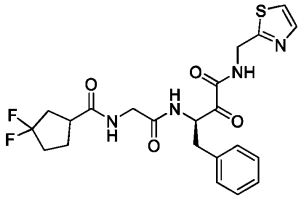
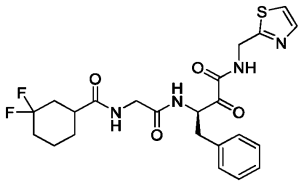
357		[M+H]$^+$ =507.2
358		[M+H]$^+$ =453.2
359		[M+H]$^+$ =519.2
360		[M+H]$^+$ =519.2
361		[M+H]$^+$ =519.2
362		[M+H]$^+$ =491.2
363		[M+H]$^+$ =463.2

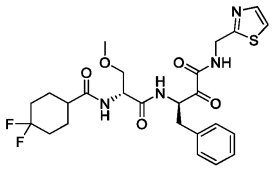
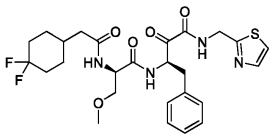
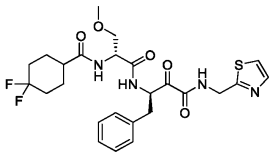
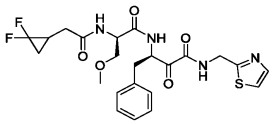
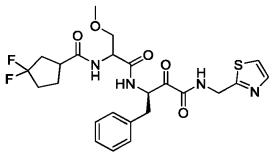
364		[M+H]⁺ =477.2
365		[M+H]⁺ =507.3
366		[M+H]⁺ =489.2
367		[M+H]⁺ =497.2
368		[M+H]⁺ =469.1
369		[M+H]⁺ =457.2
370		[M+H]⁺ =485.2
371		[M+H]⁺ =483.2

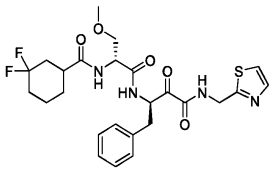
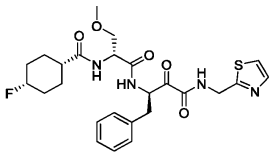
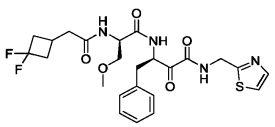
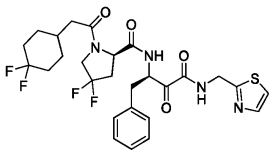
372		$[M+H]^+$ =533.2
373		$[M+H]^+$ =521.2
374		$[M+H]^+$ =489.2
375		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54-9.52 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.05 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 5H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.14-3.07 (s, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 3H). $[M+H]^+$ =507.1875
376		$[M+H]^+$ =479.2
377		$[M+H]^+$ =505.2

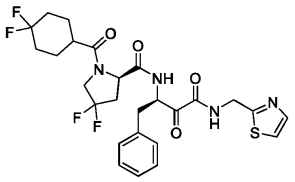
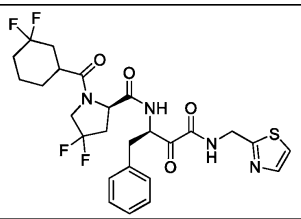
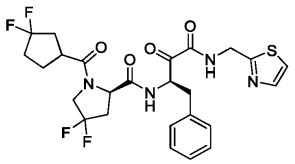
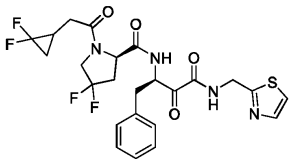
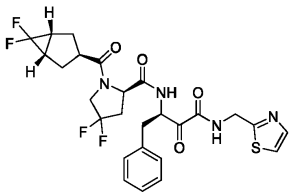
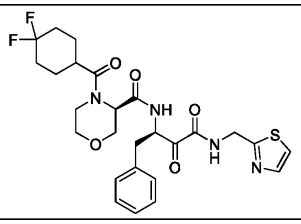
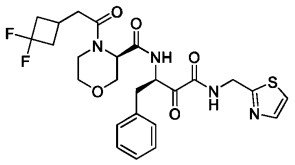
378		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 5H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 5H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H). $[M+H]^+$ =493.1716
379		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (dt, J = 26.9, 5.8 Hz, 1H), 8.37-8.28 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.73 (dt, J = 4.0, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.11 (m, 5H), 5.29-5.12 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.99-2.76 (m, 2H), 2.28-1.85 (m, 6H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 49.8, 7.0 Hz, 3H). $[M+H]^+$ =493.1728
380		$[M+H]^+$ =504.2
381		$[M+H]^+$ =531.2
382		$[M+H]^+$ =581.1

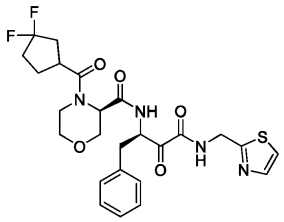
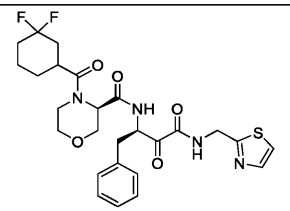
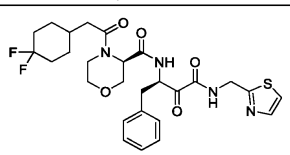
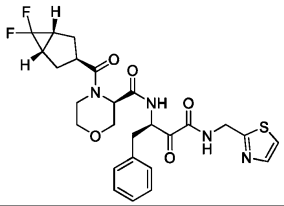
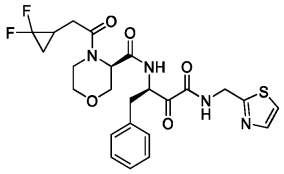
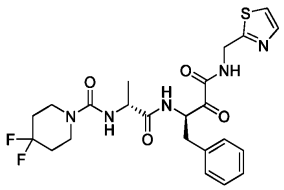
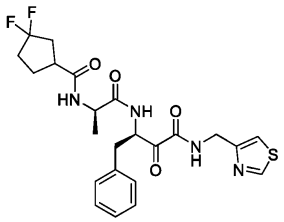
383		$[M+H]^+$ =583.1
384		$[M+H]^+$ =579.2
385		$[M+H]^+$ =567.1
386		$[M+H]^+$ =465.1
387		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.15-3.10 (m 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 4H). $[M+H]^+$ =479.1557
388		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59-9.56 (m, 1H), 8.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.04-8.01(m, 1H), 7.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 5H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H).

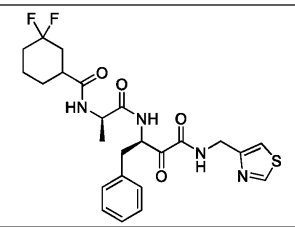
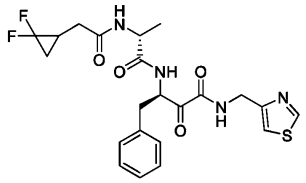
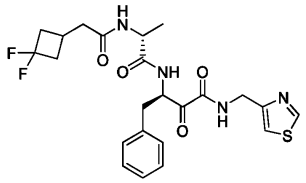
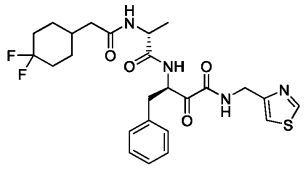
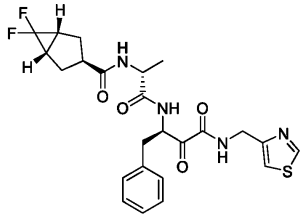
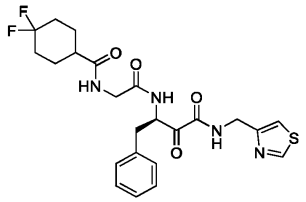
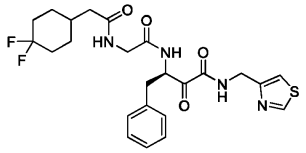
		[M+H]$^+$ =493.1717
389		[M+H]$^+$ =491.2
390		[M+H]$^+$ =507.2
391		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.26-1.97 (m, 5H), 1.83-1.74 (m, 1H). [M+H]$^+$ =479.1559
392		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63-9.51 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.34-7.12 (m, 5H), 5.28-5.17 (m, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 3.77-3.59 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.36-1.18 (m, 2H). [M+H]$^+$ =493.1718

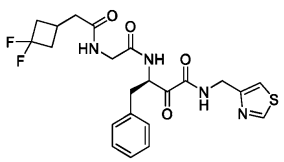
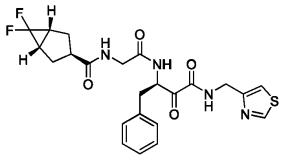
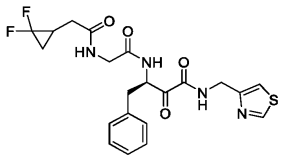
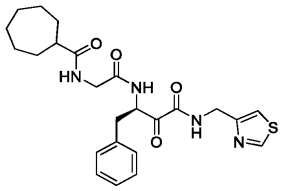
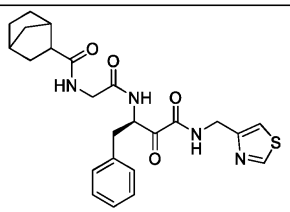
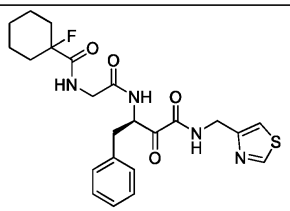
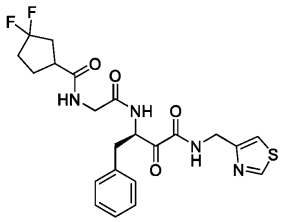
393		$[M+H]^+$ =537.2
394		$[M+H]^+$ =551.2
395		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 5H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 2H). $[M+H]^+$ =537.1969
396		$[M+H]^+$ =509.2
397		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56-9.51 (m, 1H), 8.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.62-4.51 (m, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.01- 2.84 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.78-171 (m, 1H). $[M+H]^+$ =523.1826

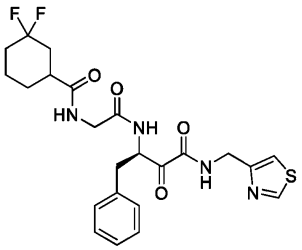
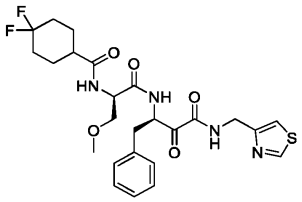
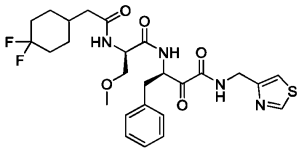
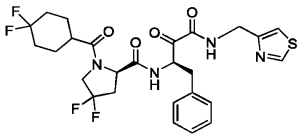
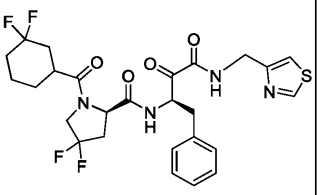
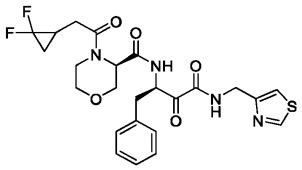
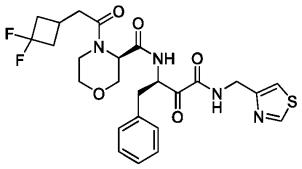
398		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60-9.48 (m, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.26-5.13 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.22 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 1H). [M+H]$^+$ =537.1969
399		[M+H]$^+$ =519.2
400		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 5.20 (q, J = 6.8, 5.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.53 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.41-2.20 (m, 5H). [M+H]$^+$ =523.1873
401		[M+H]$^+$ =583.2

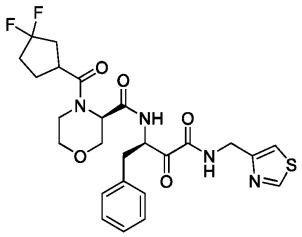
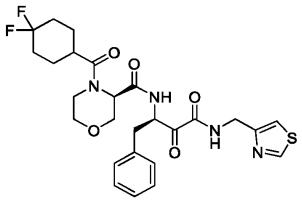
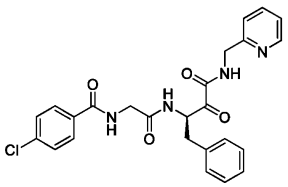
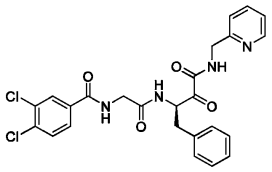
402		[M+H]⁺ =569.2
403		[M+H]⁺ =569.2
404		[M+H]⁺ =555.2
405		[M+H]⁺ =541.2
406		[M+H]⁺ =567.2
407		[M+H]⁺ =549.2
408		[M+H]⁺ =535.2

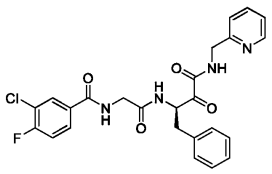
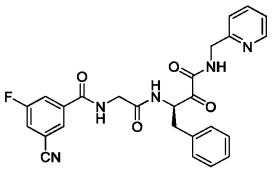
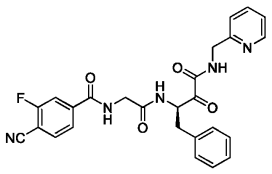
409		[M+H]⁺ =535.2
410		[M+H]⁺ =549.2
411		[M+H]⁺ =563.2
412		[M+H]⁺ =547.2
413		[M+H]⁺ =521.2
414		[M+H]⁺ =508.2
415		[M+H]⁺ =493.2

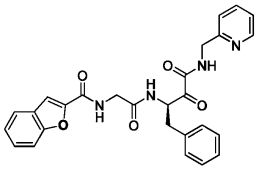
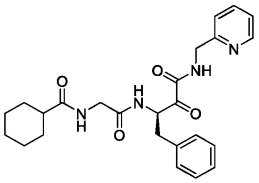
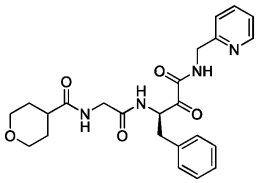
416		[M+H]+ =507.2
417		[M+H]+ =479.2
418		[M+H]+ =493.2
419		[M+H]+ =521.2
420		[M+H]+ =505.2
421		[M+H]+ =493.2
422		[M+H]+ =507.2

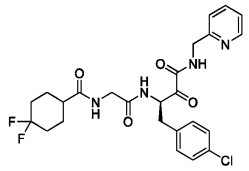
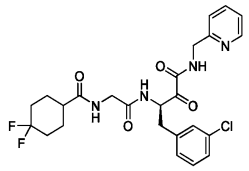
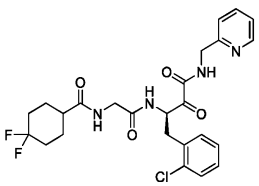
423		[M+H]$^+$ =479.2
424		[M+H]$^+$ =491.2
425		[M+H]$^+$ =465.1
426		[M+H]$^+$ =471.2
427		[M+H]$^+$ =469.2
428		[M+H]$^+$ =475.2
429		[M+H]$^+$ =479.2

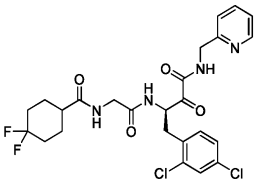
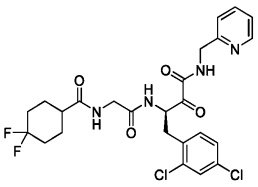
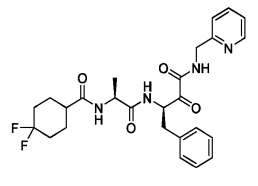
430		[M+H]⁺ =493.2
431		[M+H]⁺ =537.2
432		[M+H]⁺ =551.2
433		[M+H]⁺ =569.2
434		[M+H]⁺ =569.2
435		[M+H]⁺ =521.2
436		[M+H]⁺ =535.2

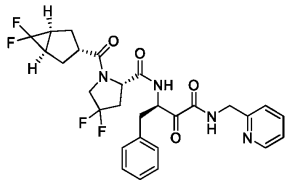
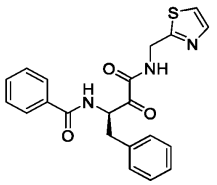
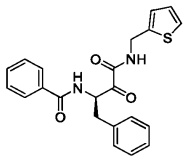
437		$[M+H]^+$ =535.2
438		$[M+H]^+$ =549.2
439		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.34-7.16 (m, 7H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99-3.81 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H). $[M+H]^+$=479.1480
440		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 7H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H). $[M+H]^+$=513.1091

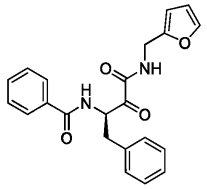
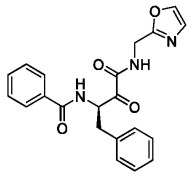
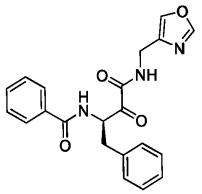
441		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.32-7.17 (m, 7H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H). [M+H] $^+$=497.1385
442		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 7H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H). [M+H] $^+$=488.1734
443		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.59-8.46 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 7H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H). [M+H] $^+$=488.1725

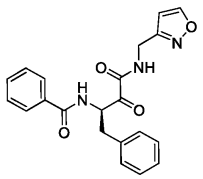
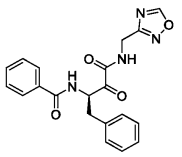
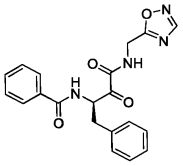
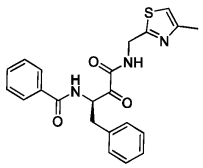
444		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 7H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.45 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H). [M+H] $^+$=485.1816
445		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 7H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.34-1.11 (m, 6H). [M+H] $^+$ 451.2341
446		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31-9.21 (m, 8H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 4H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 (dt, J = 11.6, 3.3 Hz, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 4H). [M+H] $^+$=453.2135

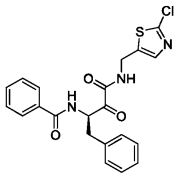
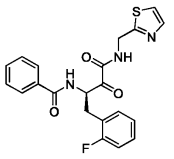
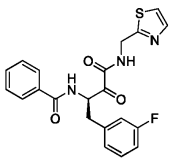
447		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 4H), 5.30-5.14 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 2H). [M+H] $^+$=521.1776
448		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.31 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.64-1.49 (m, 2H). [M+H] $^+$=521.1775
449		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26-9.17 (m, 1H), 8.50 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H), 1.65-1.45 (m, 2H). [M+H] $^+$=521.1767

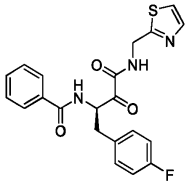
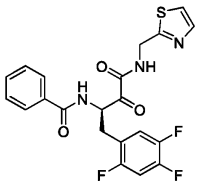
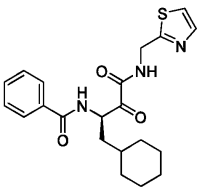
450		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.78 (d, J = 29.5 Hz, 4H), 1.64-1.53 (m, 2H). [M+H] $^+$=555.1367
451		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.26-5.14 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H). [M+H] $^+$=555.1371
452		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 7H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 4H), 1.60-1.48(m, 2

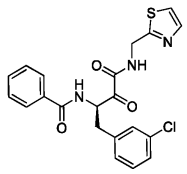
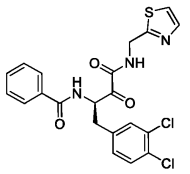
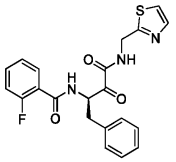
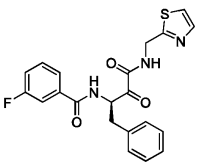
		H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H). [M+H]$^+$=501.2306
453		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37-9.15 (m, 1H), 8.75-8.40 (m, 2H), 8.08-7.68 (m, 2H), 7.40-7.15 (m, 6H), 5.37-5.11 (m, 1H), 4.80-4.52 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.19-3.60 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.99-2.61 (m, 3H), 2.35-1.77 (m, 7H). [M+H]$^+$=561.2113
454		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H). [M+H]$^+$=394.1212
455		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41-5.31 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H). [M+H]$^+$=393.1262

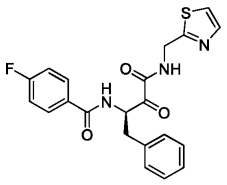
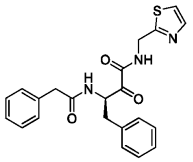
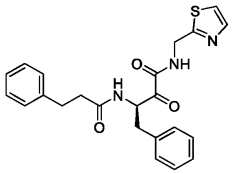
456		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.39-6.35 (m, 1H), 6.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 14.3, 3.6 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H). [M+H]$^+$=377.1494
457		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.20 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H). [M+H]$^+$=378.1445
458		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dt, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H). [M+H]$^+$=378.1444

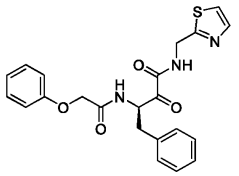
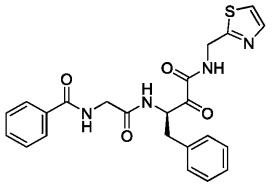
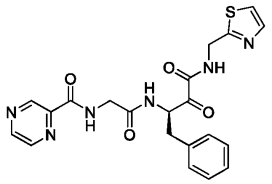
459		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H). [M+H] $^+$=378.1447
460		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.42-5.34 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 5H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H). [M+H] $^+$=379.1399
461		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.54 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H). [M+H] $^+$=379.1396
462		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (dt, J = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz,

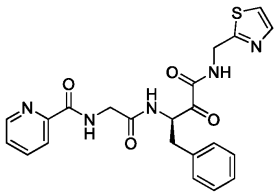
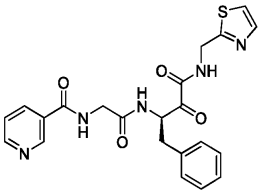
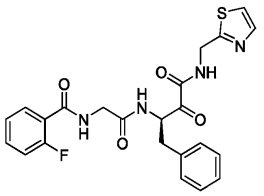
		1H), 7.10 (s, 1H), 5.38-5.28 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.60 (s, 3H). [M+H]$^+$=408.1371
463		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 3H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H). [M+H]$^+$=428.0826
464		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H). [M+H]$^+$=412.1132
465		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H).

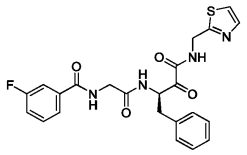
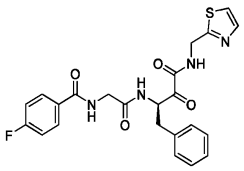
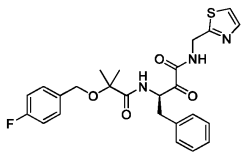
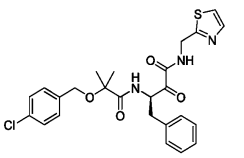
		[M+H] $^{+}$=412.1123
466		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H). [M+H] $^{+}$=412.1131
467		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 4H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H). [M+H] $^{+}$=448.0934
468		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.01-0.84 (m, 3H). [M+H] $^{+}$=400.1691

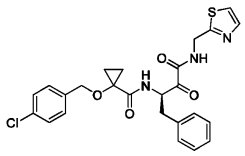
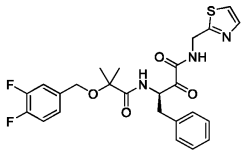
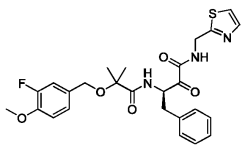
469		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H). [M+H] $^+$=428.0833
470		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H). [M+H] $^+$=462.0449
471		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 7H), 5.44-5.34 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H). [M+H] $^+$=412.1119
472		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.23-

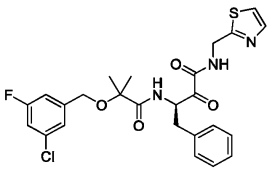
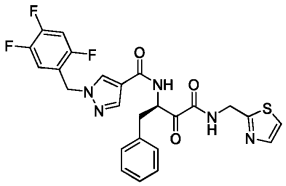
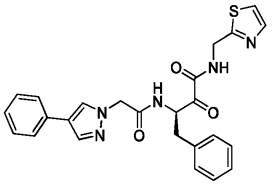
		7.17 (m, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H). [M+H]$^+$=412.1121
473		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 6H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H). [M+H]$^+$=412.1122
474		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36-7.11 (m, 10H), 5.22-5.11 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.92-2.74 (m, 1H). [M+H]$^+$=408.1372
475		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.32-7.08 (m, 10H), 5.24-5.11 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.72 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H). [M+H]$^+$=422.1528

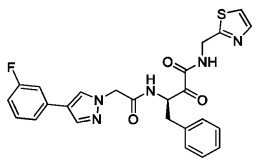
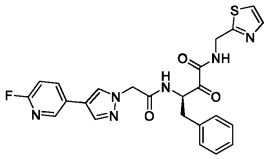
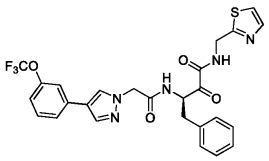
476		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39-7.09 (m, 7H), 6.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H). [M+H]$^+$=424.1321
477		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 8H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.00-3.81 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H). [M+H]$^+$=451.1432
478		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.00-8.87 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H). [M+H]$^+$=453.1338

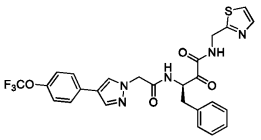
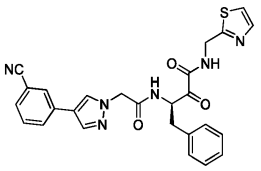
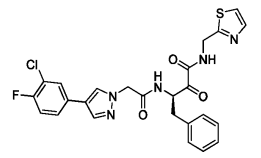
479		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.22 (q, J = 7.6, 5.7 Hz, 5H), 5.24 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.08-3.87 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H). [M+H] $^+$=452.1384
480		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.04-8.98 (m, 1H), 8.96-8.89 (m, 1H), 8.74-8.69 (m, 2H), 8.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H). [M+H] $^+$=452.1387
481		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 7H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H). [M+H] $^+$=469.1341

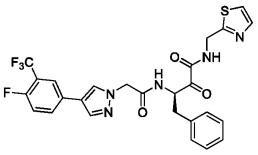
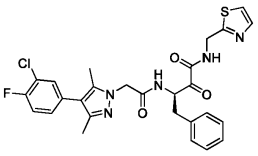
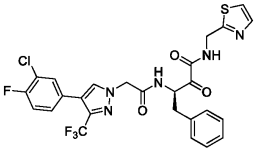
482		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27-7.11 (m, 5H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H). [M+H] $^+$=469.1342
483		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.54 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 5H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H). [M+H] $^+$=469.1339
484		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 6H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). [M+H] $^+$=484.2
485		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H)

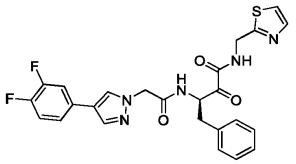
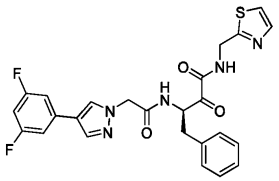
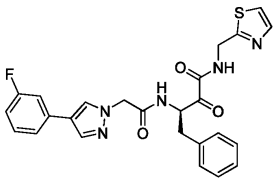
		, 7.25-7.16 (m, 5H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 1.27 (d, J = 24.3 Hz, 6H). [M+H]$^+$=501.0
486		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.33-7.19 (m, 6H), 6.01-5.85 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.57-4.45 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 4H). [M+H]$^+$=514.1
487		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 5H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). [M+H]$^+$=518.6
488		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 8H), 5.36-5.23 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 13.9, 8.8 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

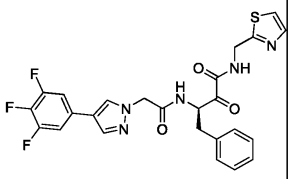
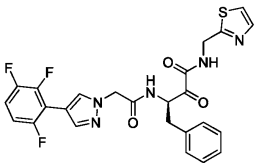
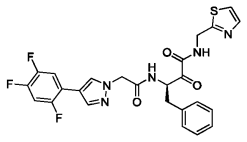
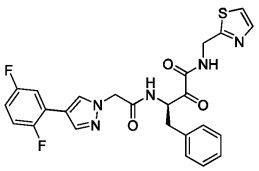
		[M+H] $^{+}$=530.6
489		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.10-7.99 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 5H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.22-4.05 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, OH), 2.86-2.73 (m, OH), 1.23 (d, J = 2.4 Hz, 4H). [M+H] $^{+}$=551.1
490		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31-7.14 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H). [M+H] $^{+}$=528.1
491		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H). [M+H] $^{+}$=474.5

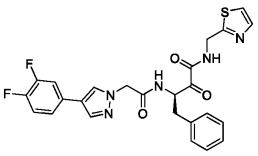
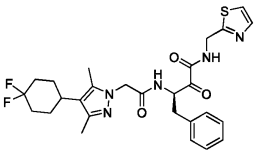
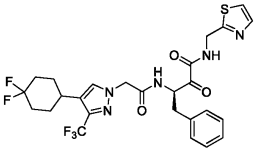
492		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.71-4.54 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 1H). [M+H] $^+$=492.1
493		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 4H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H). [M+H] $^+$=493.1
494		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.86 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H). [M+H] $^+$=558.1

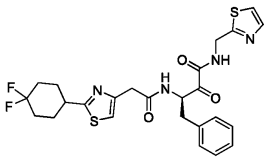
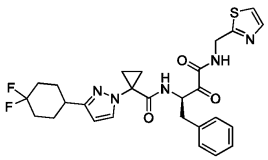
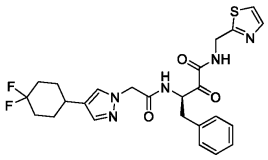
495		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.67-4.57 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H). [M+H] $^+$=558.1
496		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.63 (dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H). [M+H] $^+$=499.1
497		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.40 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.66-4.58 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H).

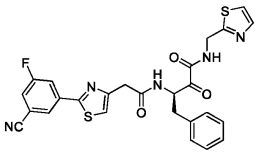
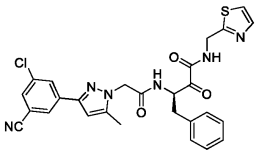
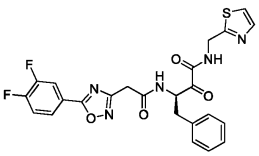
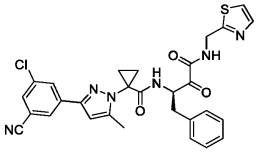
		[M+H] $^+$=526.1
498		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.86 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.66-4.59 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H). [M+H] $^+$=560.1
499		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). [M+H] $^+$=554.1
500		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66-9.59 (m, 1H), 8.91-8.83 (m, 1H), 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.35-5.24 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 4.68-4.56 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H). [M+H] $^+$=594.1

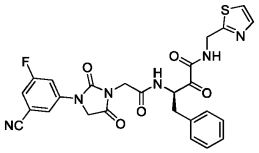
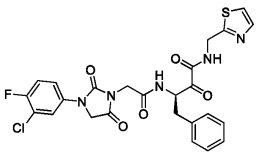
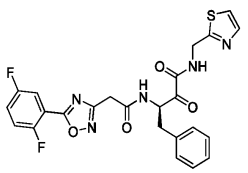
501		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.74-8.69 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.64-4.60 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H). [M+H]$^+$=510.1
502		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.68-4.58 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=510.1
503		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.71-4.54 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 1H). [M+H]$^+$=492.1

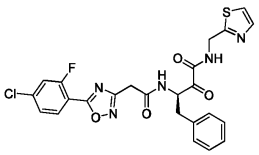
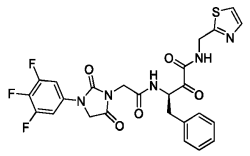
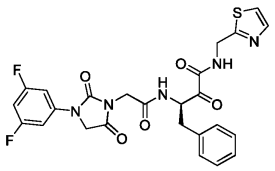
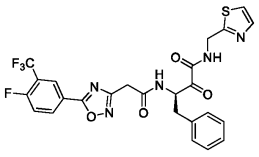
504		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.85 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.68-4.58 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H). [M+H] $^+$=528.1
505		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.16 (m, 6H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.87-4.81 (m, 2H), 4.66-4.58 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H). [M+H] $^+$=528.1
506		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 5.34-5.20 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 2H), 4.68-4.57 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H). [M+H] $^+$=528.1
507		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 1H)

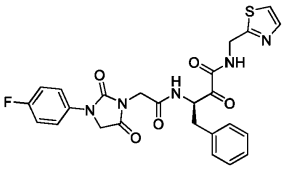
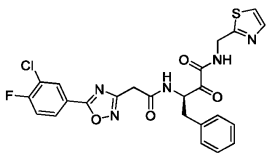
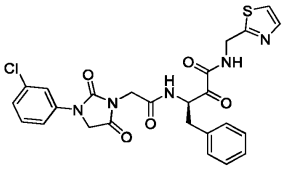
		, 7.30-7.25 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 4H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.69-4.58 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H). [M+H]$^+$=510.1
508		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67-9.56 (m, 1H), 8.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.81-6.75 (m, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.93-4.83 (m, 2H), 4.70-4.57 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H). [M+H]$^+$=510.1
509		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68-9.54 (m, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80-7.59 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.31-5.18 (m, 1H), 4.70-4.53 (m, 4H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90-1.56 (m, 8H). [M+H]$^+$=544.2
510		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 6H), 1.58-1.49 (m, 2H). [M+H]$^+$=584.2

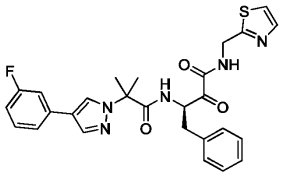
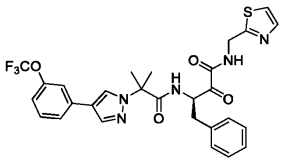
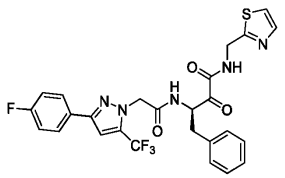
511		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 4H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H). [M+H] $^+$=533.1
512		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.10-1.81 (m, 8H), 1.63-1.51 (m, 4H). [M+H] $^+$=542.2
513		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 5H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.67-4.62 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.07-1.87 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 2H). [M+H] $^+$=516.2

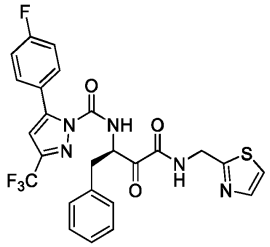
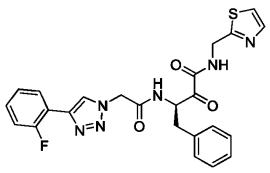
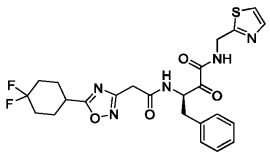
514		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.14 (m, 5H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 2H), 3.71 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H). [M+H] $^+$=534.1
515		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.66-4.59 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.15 (s, 3H). [M+H] $^+$=547.1
516		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21-8.10 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H). [M+H] $^+$=512.1
517		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3

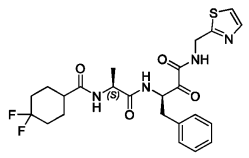
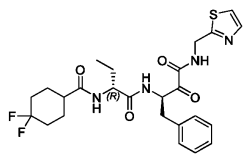
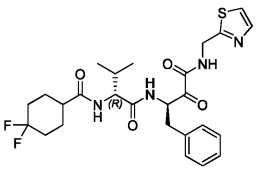
		Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.64-1.48 (m, 4H). [M+H]$^+$=**573.1**
518		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.34-7.15 (m, 6H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=549.1
519		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.23 (q, *J* = 3.7, 3.2 Hz, 3H), 5.29-5.17 (m, 1H), 4.70-4.47 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=558.1
520		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.31-7.16 (m, 5H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H).

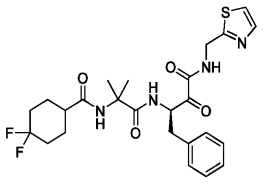
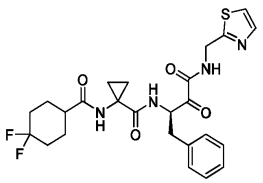
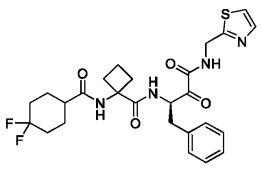
		[M+H]$^+$=**512.1**
521		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=**528.1**
522		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 3H), 7.35-7.16 (m, 5H), 5.30-5.19 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H). [M+H]$^+$=560.1
523		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 5H), 7.07-6.98 (m, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=**542.1**
524		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63

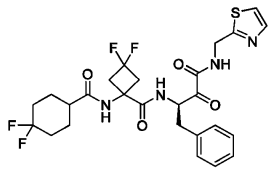
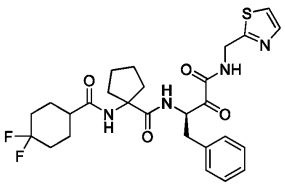
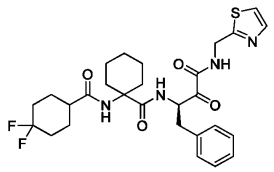
		(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 6H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=562.1
525		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.31-7.21 (m, 7H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=524.1
526		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 3H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H). [M+H]$^+$=528.1
527		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 7H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=540.1

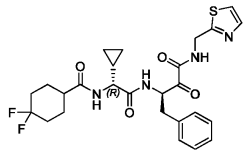
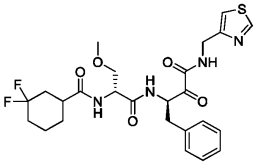
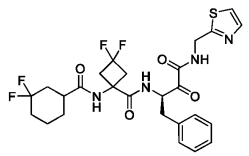
528		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.69 (s, 3H). [M+H] $^+$=520.2
529		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.14-7.99 (m, 3H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.72 (d, J = 16.0 Hz, 6H). [M+H] $^+$=586.2
530		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 7H), 5.35-5.23 (m, 1H), 5.07-4.94 (m, 2H), 4.68-4.54 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H). [M+H] $^+$=560.5

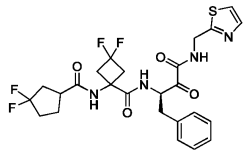
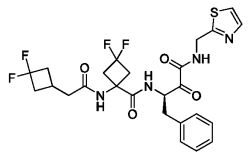
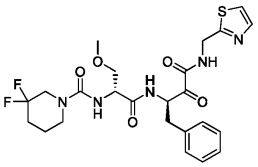
531		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.67-4.60 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H). [M+H] $^+$=546.1
532		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.13 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 3H), 5.30 (dq, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H). [M+H] $^+$=493.1
533		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 5.31-5.18 (m, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 5H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H). [M+H] $^+$=518.2

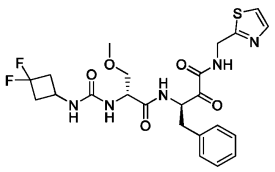
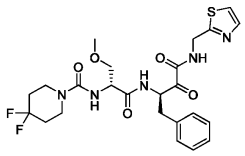
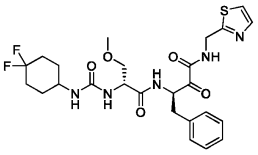
534		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.67-4.62 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H). [M+H] $^+$=507.2
535		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 5.28-5.15 (m, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.65-1.42 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H). [M+H] $^+$=521.2
536		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.37 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 3H), 0.80 (dd, J = 12.5, 6.7 Hz, 6H). [M+H] $^+$=535.2

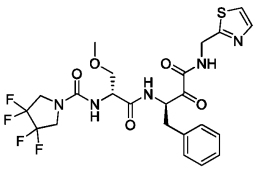
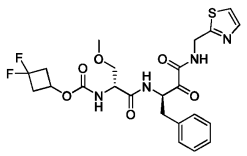
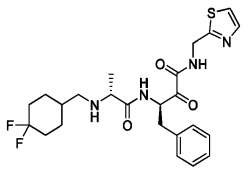
537		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.42-7.07 (m, 6H), 5.21-5.00 (m, 1H), 4.72-4.52 (m, 2H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.27 (d, J = 8.0 Hz, 6H). [M+H] $^+$=521.2
538		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 2H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.69-4.54 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H). [M+H] $^+$=519.2
539		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.70-4.53 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 4H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.61-1.51 (m, 2H). [M+H] $^+$=533.6

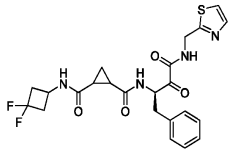
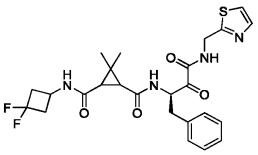
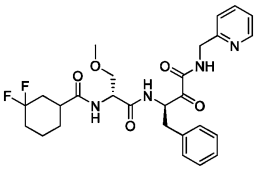
540		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 2H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.71-4.54 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.63-1.43 (m, 2H). [M+H] $^+$=569.2
541		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.62-1.46 (m, 6H). [M+H] $^+$=547.2
542		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.28-7.08 (m, 5H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.61-1.34 (m, 10H). [M+H] $^+$=561.2

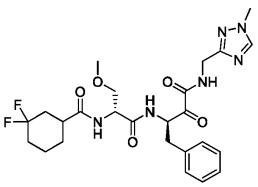
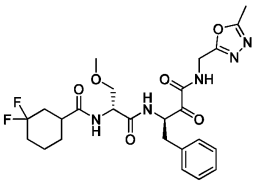
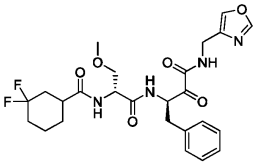
543		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (dt, J = 25.4, 6.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 31.5, 7.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 5H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.12-1.91 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.91-0.75 (m, 1H), 0.27-0.12 (m, 2H). [M+H] $^+$=533.2
544		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35-9.17 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.45-8.28 (m, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.38 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.28-5.14 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 4H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.49-1.32 (m, 2H). [M+H] $^+$=537.2
545		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66-9.47 (m, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.71-4.53 (m, 2H), 3.21-3.02 (m, 2H), 2.88 (td, J = 13.8, 8.9 Hz, 2H), 2.72-2.54 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 4H), 1.49-1.34 (m, 1H), 1.33-1.17 (m, 1H).

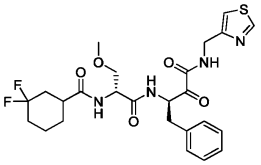
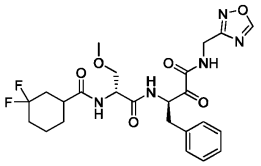
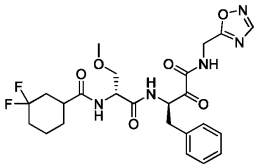
		[M+H] $^{+}$=569.2
546		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.81-2.56 (m, 4H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.82-1.69 (m, 1H). [M+H] $^{+}$=555.2
547		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.71-4.54 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.77-2.54 (m, 5H), 2.37-2.22 (m, 4H). [M+H] $^{+}$=555.2
548		H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69-9.50 (m, 1H), 8.38-8.25 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.25-7.08 (m, 3H), 6.70-6.54 (m, 1H), 5.28-5.14 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.64 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.18 (d, J = 26.5 Hz, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H).

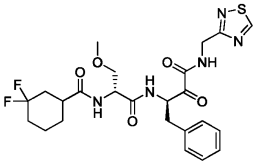
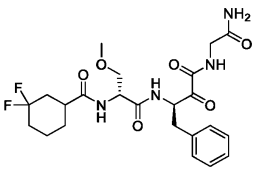
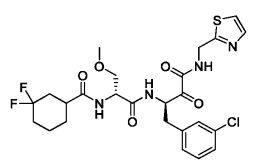
		[M+H] $^+$=538.2
549		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65-9.50 (m, 1H), 8.40 (dd, J = 26.9, 7.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 3H), 6.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 5.29-5.14 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.46-2.31 (m, 2H). [M+H] $^+$=524.2
550		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 3.3, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H). [M+H] $^+$=538.2
551		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.63-3.5

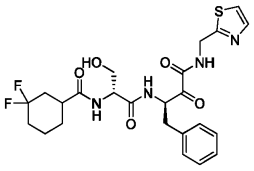
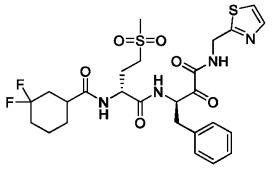
		6 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [M+H]$^+$=552.6
552		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.08-3.89 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H). [M+H]$^+$=560.2
553		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66-9.51 (m, 1H), 8.53-8.37 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 5.33-5.14 (m, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H). [M+H]$^+$=525.2
554		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73-9.61 (m, 1H), 9.27-9.17 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 5.43-5.30 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.89-3.

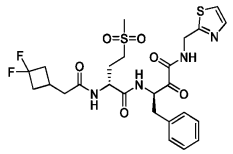
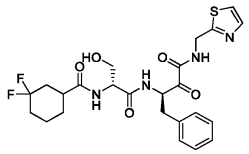
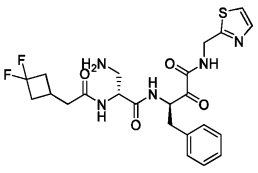
		75 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.85-1.61 (m, 7H), 1.39 (d, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 3H). [M+H]$^+$=493.2
555		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53-9.44 (m, 1H), 8.54-8.45 (m, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H). [M+H]$^+$=491.1
556		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56-9.48 (m, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 7.73 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.80-2.73 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.18 (s, 6H). [M+H]$^+$=519.2
557		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 8.33 (dd, *J* = 14.6, 7.0 Hz, 1H), 8.17-8.06 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 4H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.1

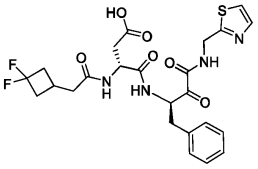
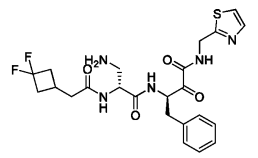
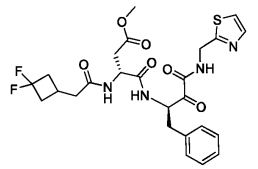
		3-3.09 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 4H), 1.47-1.27 (m, 2H). [M+H]$^+$=531.2
558		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-9.03 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.17 (m, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 7.32-7.11 (m, 5H), 5.34-5.20 (m, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 5H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H). [M+H]$^+$=535.6
559		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 27.0 Hz, 3H), 8.33 (dd, J = 33.5, 7.2 Hz, 1H), 8.16-7.98 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.34-5.10 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 3.42 (q, J = 6.5, 5.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.92-2.74 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.45 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.89-1.63 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H). [M+H]$^+$=536.2
560		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20-9.08 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 5.29-5.15 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1

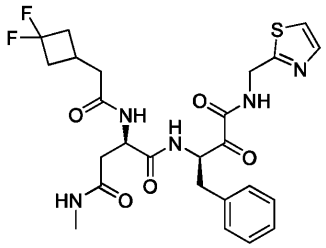
		H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H), 1.48-1.35 (m, 2H). [M+H]$^+$=521.2
561		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35-9.17 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.45-8.28 (m, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.38 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.28-5.14 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 4H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.49-1.32 (m, 2H). [M+H]$^+$=537.2
562		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60-9.54 (m, 1H), 9.47-9.34 (m, 1H), 8.39-8.25 (m, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H). [M+H]$^+$=522.2
563		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59-9.47 (m, 1H), 8.98-8.93 (m, 1H), 8.43-8.27 (m, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 4H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.23 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H

		), 1.87-1.65 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H). [M+H]$^+$=522.2
564		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.46-9.32 (m, 1H), 8.38-8.22 (m, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.23 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H). [M+H]$^+$=538.2
565		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72-8.67 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.20 (d, 3H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.23 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.14-3.13 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 2H). [M+H]$^+$=497.2
566		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66-9.52 (m, 1H), 8.54-8.38 (m, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.73 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.27-5.10 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.31-3.2

		6 (m, 1H), 3.22 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H). $[M+H]^+$=571.2
567		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61-9.45 (m, 1H), 8.53-8.38 (m, 1H), 8.15-8.03 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 5.31-5.11 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.20 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.96-2.80 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.86-1.61 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 2H). $[M+H]^+$=523.2
568		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67-9.57 (m, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 8.20-8.08 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H). $[M+H]^+$=599.2

569		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65-9.56 (m, 1H), 8.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.17-8.06 (m, 1H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H). [M+H] $^+$=585.7
570		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64-9.51 (m, 1H), 8.29-8.14 (m, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 5.29-5.15 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.69-4.55 (m, 2H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.87-1.62 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H). [M+H] $^+$=523.2
571		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62-9.49 (m, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 3H), 2.33

		-2.20 (m, 3H). [M+H] $^{+}$=508.2
572		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 9.68-9.48 (m, 1H), 8.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 5H). [M+H] $^{+}$=537.5
573		H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69-9.57 (m, 1H), 8.61-8.42 (m, 2H), 8.22-8.11 (m, 3H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 2H). [M+H] $^{+}$=508.2
574		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67-9.51 (m, 1H), 8.38-8.25 (m, 1H), 8.22-8.08 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 5.26-5.16 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 5H).

		[M+H]$^+$=551.2
575		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70-9.36 (m, 1H), 8.08-7.88 (m, 1H), 7.80-7.54 (m, 3H), 7.34-7.05 (m, 6H), 5.34-5.09 (m, 1H), 4.69-4.42 (m, 3H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 6H), 2.37-2.21 (m, 6H). [M+H]$^+$=550.2

【０２１５】
以下、本発明の化合物の有益な効果を試験例によって証明する。
【０２１６】
試験例１：本発明の化合物のＭ^{pro}酵素活性に対する阻害レベルの試験
（１） 試験方法
組換えのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｍ^{pro}（最終濃度７５０ｎＭ）を、２５μＬのアッセイバッファー（２０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，ｐＨ７．５，１５０ｍＭ ＮａＣｌ，１ｍＭ ＥＤＴＡ，２ｍＭ ＤＴＴ）において各種化合物の一連の希釈液と混合し、１０分間インキュベートした。最終濃度２０μＭの蛍光基質（ＭＣＡ－ＡＶＬＱ↓ＳＧＦＲ－Ｌｙｓ （Ｄｎｐ）－Ｌｙｓ－NH_2）２５μＬを添加することで反応を開始させ、マイクロプレートリーダーを用いて３２０ｎｍ（励起）／４０５ｎｍ（発光）の蛍光シグナルを測定した。異なる濃度の化合物を加えた場合の反応のＶｍａｘと、ＤＭＳＯを加えた場合の反応のＶｍａｘを計算し、それを用いてIC_{50}曲線を作成した。各種化合物について、９つの濃度と３つの独立した複製において、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｍ^{pro}のIC_{50}値を測定した。試験データは、全てＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析した。
【０２１７】
（２） 試験結果
【０２１８】
表２ 化合物のＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２ Ｍ^{pro}に対する酵素阻害活性

【表２】

化合物	酵素阻害活性	化合物	酵素阻害活性
1	14.6±1.3 nM	294	14.5±0.2 nM
2	17.6±0.4 nM	295	12.2±0.0 nM
3	410.6±28.2 nM	296	14.8±0.1 nM
4	20.4±1.8 nM	297	18.1±0.3 nM
5	15.4±0.7 nM	298	14.9±0.1 nM
6	48.3±1.2 nM	299	15.7±0.1 nM
7	28.5±0.9 nM	300	2.43±0.04 μM
9	12.1±2.5 nM	301	9.2±0.4 nM
10	113.5±32.1 nM	302	41.5±0.9 nM
12	12.3±0.8 nM	303	10.7±1.0 nM
13	14.3±0.4 nM	304	53.8±5.8 nM
14	19.3±2.8 nM	305	24.3±0.4 nM
15	9.8±0.1 nM	306	19.3±1.0 nM
16	18.9±1.7 nM	307	26.0±2.1 nM
17	19.8±0.2 nM	308	13.9±1.2 nM
18	13.7±2.0 nM	309	19.4±0.0 nM
19	45.2±1.2 nM	310	12.4±0.0 nM
20	15.2±0.2 nM	311	16.7±0.6 nM
21	26.9±3.9 nM	312	14.5±0.1 nM
22	18.6±1.7 nM	313	16.0±2.0 nM
25	24.9±0.3 nM	314	12.4±0.3 nM
26	13.9±0.2 nM	315	20.2±3.3 nM
27	885.8±0.2 nM	316	15.9±0.4 nM
28	>5 μM	317	16.0±0.3 nM
29	>5 μM	318	10.7±0.3 nM
30	>5 μM	319	37.1±2.9 nM
31	>5 μM	320	16.7±0.3 nM
32	>5 μM	321	165.8±2.6 nM

34	>5 μM	**322**	125.2±6.0 nM
36	30.9±0.2 nM	**323**	30.7±1.9 nM
38	796.3±1.1 nM	**324**	9.6±0.1 nM
39	>5 μM	**325**	177.4±2.5 nM
41	>2.5 μM	**326**	20.7±0.5 nM
42	17.6±0.4 nM	**327**	245.4±2.7 nM
43	20.2±2.5 nM	**328**	31.7±0.1 nM
44	21.7±2.1 nM	**329**	19.4±1.8 nM
45	14.7±1.0 nM	**330**	194.8±14.5 nM
46	13.3±0.1 nM	**331**	100.8±2.8 nM
47	14.1±0.1 nM	**332**	888.3±1.2 nM
48	30.9±0.3 nM	**333**	13.4±0.2 nM
49	14.7±0.4 nM	**334**	>5 μM
52	44.2±3.4 nM	**336**	15.0±0.8 nM
53	187.8±0.7 nM	**337**	87.9±14.6 nM
54	298.4±2.9 nM	**338**	20.0±0.8 nM
57	351.5±6.8 nM	**339**	6.13±0.22 μM
58	100.9±0.1 nM	**340**	76.2±1.7 nM
59	26.6±1.8 nM	**341**	11.53±3.79 μM
60	24.9±0.1 nM	**342**	22.2±0.2 nM
61	11.8±0.1 nM	**343**	18.3±0.7 nM
62	27.8±0.9 nM	**344**	857.2±3.1 nM
63	19.6±0.3 nM	**345**	60.9±4.7 nM
64	16.1±0.2 nM	**346**	>2.5 μM
65	21.2±0.8 nM	**347**	>2.5 μM
66	11.7±0.1 nM	**350**	42.0±3.7 nM
67	17.3±1.6 nM	**351**	1.16±0.32 μM
68	12.4±1.1 nM	**352**	2.50±0.29 μM
69	17.7±1.5 nM	**353**	845.8±2.1 nM

70	22.9±0.3 nM	**354**	27.5±0.7 nM
71	10.9±0.5 nM	**355**	>2.5 μM
72	27.7±4.1 nM	**356**	43.1±0.1 nM
73	25.8±0.5 nM	**357**	22.3±0.9 nM
74	23.3±0.4 nM	**358**	93.2±1.1 nM
75	19.3±0.7 nM	**359**	36.4±1.9 nM
76	23.0±1.1 nM	**360**	31.0±3.9 nM
77	24.1±0.0 nM	**361**	27.2±2.8 nM
78	53.2±0.5 nM	**362**	34.0±0.6 nM
79	10.9±0.1 nM	**363**	133.2±10.0 nM
80	58.6±3.2 nM	**364**	75.1±0.1 nM
81	27.9±5.5 nM	**365**	23.1±1.0 nM
82	5.8±0.1 nM	**366**	64.6±0.7 nM
83	6.7±0.1 nM	**367**	105.4±10.5 nM
84	40.0±2.4 nM	**368**	196.8±14.0 nM
85	56.7±2.7 nM	**369**	>2.5 μM
86	70.5±2.5 nM	**370**	14.8±0.7 nM
87	42.1±1.0 nM	**371**	31.7±2.6 nM
88	24.4±0.0 nM	**372**	10.6±0.4 nM
89	40.9±1.2 nM	**373**	16.0±0.8 nM
90	44.2±0.7 nM	**374**	20.8±1.6 nM
91	48.4±2.0 nM	**375**	13.8±1.2 nM
92	26.6±0.4 nM	**376**	35.2±3.6 nM
93	28.8±1.0 nM	**377**	80.0±3.6 nM
94	13.5±1.3 nM	**378**	21.2±0.3 nM
95	8.2±1.1 nM	**379**	22.5±0.7 nM
96	20.2±0.7 nM	**380**	55.8±7.2 nM
97	37.2±4.8 nM	**381**	416.8±4.0 nM
98	40.7±1.9 nM	**382**	15.0±1.3 nM

99	27.8±1.1 nM	**383**	21.5±0.8 nM
100	13.0±1.4 nM	**384**	15.5±0.3 nM
101	21.6±0.8 nM	**385**	55.8±7.2 nM
102	26.6±0.4 nM	**386**	166.5±2.1 nM
103	28.8±1.0 nM	**387**	12.5±1.2 nM
104	16.8±1.1 nM	**388**	62.9±8.1 nM
105	25.3±1.7 nM	**389**	109.9±1.6 nM
106	160.8±4.1 nM	**390**	21.8±1.1 nM
107	52.0±0.2 nM	**391**	108.8±8.6 nM
108	66.4±1.2 nM	**392**	62.8±3.4 nM
109	168.9±0.1 nM	**393**	88.2±5.6 nM
110	31.3±0.1 nM	**394**	12.4±1.4 nM
111	25.3±0.2 nM	**395**	18.4±1.3 nM
112	112.6±0.5 nM	**396**	48.8±0.4 nM
113	69.1±8.1 nM	**397**	54.9±1.8 nM
114	34.9±1.0 nM	**398**	19.3±2.9 nM
115	37.8±3.0 nM	**399**	32.8±1.5 nM
116	130.1±0.4 nM	**400**	10.2±0.1 nM
117	46.1±0.3 nM	**401**	19.0±0.1 nM
118	40.2±3.4 nM	**402**	19.9±0.3 nM
119	16.5±1.5 nM	**403**	20.4±2.4 nM
120	113.3±1.0 nM	**404**	47.7±1.0 nM
121	50.7±0.4 nM	**405**	104.2±1.7 nM
122	280.9±2.3 nM	**406**	52.7±1.1 nM
123	162.9±2.0 nM	**407**	21.4±0.3 nM
124	45.1±0.6 nM	**408**	14.9±0.5 nM
125	19.7±1.2 nM	**409**	36.6±0.4 nM
126	11.1±0.6 nM	**410**	25.3±1.7 nM
127	40.8±0.6 nM	**411**	15.5±0.1 nM

128	9.4±1.3 nM	**412**	24.8±0.8 nM
129	36.8±1.9 nM	**413**	29.1±2.5 nM
130	98.6±6.8 nM	**414**	95.9±9.7 nM
131	36.8±0.1 nM	**415**	19.4±2.2 nM
132	157.6±26.2 nM	**416**	19.0±0.4 nM
133	197.9±9.6 nM	**417**	22.1±3.0 nM
134	24.5±0.0 nM	**418**	10.6±0.3 nM
135	57.3±5.3 nM	**419**	9.8±0.1 nM
136	96.5±2.2 nM	**420**	10.8±0.7 nM
137	22.1±7.7 nM	**421**	20.7±0.5 nM
138	48.6±0.4 nM	**422**	17.1±0.1 nM
139	24.3±2.3 nM	**423**	13.2±0.2 nM
140	15.5±1.0 nM	**424**	20.7±0.2 nM
141	1.16±0.24 μM	**425**	36.5±0.3 nM
142	1.21±0.89 μM	**426**	9.4±0.1 nM
143	16.4±1.5 nM	**427**	20.9±0.4 nM
144	19.0±0.3 nM	**428**	17.1±0.1 nM
145	17.1±2.5 nM	**429**	33.8±1.0 nM
146	12.3±0.2 nM	**430**	20.0±0.5 nM
147	13.0±0.7 nM	**431**	233.7±1.8 nM
148	11.7±2.4 nM	**432**	11.5±0.1 nM
149	36.4±7.4 nM	**433**	749.6±1.1 nM
150	12.2±0.1 nM	**434**	2.05±0.02 μM
151	25.7±0.6 nM	**435**	58.2±1.3 nM
152	18.7±0.6 nM	**436**	171.0±2.4 nM
153	12.0±0.6 nM	**437**	61.1±1.2 nM
154	193.5±2.0 nM	**438**	23.4±1.8 nM
155	14.1±0.1 nM	**439**	46.2±0.3 nM
156	33.4±0.9 nM	**440**	20.4±0.4 nM

157	12.5±0.5 nM	**441**	18.5±0.3 nM
158	252.3±9.0 nM	**442**	20.6±1.0 nM
159	21.5±5.7 nM	**443**	167.9±1.9 nM
160	13.5±3.5 nM	**444**	214.3±1.2 nM
161	15.3±1.6 nM	**445**	21.8±0.3 nM
162	17.5±0.8 nM	**446**	414.1±1.8 nM
163	20.8±0.7 nM	**447**	187.3±1.1 nM
164	13.2±0.5 nM	**448**	59.9±0.5 nM
165	20.3±0.2 nM	**449**	45.3±1.2 nM
166	23.3±0.8 nM	**450**	45.4±0.2 nM
167	3.81±0.17 μM	**451**	34.4±1.8 nM
168	10.7±0.4 nM	**452**	66.2±0.9 nM
169	22.6±3.7 nM	**453**	37.2±0.2 nM
170	19.4±0.7 nM	**454**	1.30±0.07 μM
171	8.9±0.4 nM	**455**	77.28±2.31 μM
172	14.9±0.7 nM	**456**	37.24±0.51 μM
173	10.3±0.1 nM	**457**	51.51±0.94 μM
174	13.2±1.0 nM	**458**	11.40±0.08 μM
175	47.3±2.8 nM	**459**	54.74±0.35 μM
176	15.9±0.0 nM	**460**	53.05±3.34 μM
177	10.5±0.2 nM	**461**	62.28±2.07 μM
178	17.5±0.5 nM	**462**	40.68±1.50 μM
179	14.5±1.9 nM	**463**	95.17±5.99 μM
180	31.8±0.9 nM	**464**	3.50±0.23 μM
181	16.6±0.3 nM	**465**	2.55±0.02 μM
182	22.4±0.5 nM	**466**	1.95±0.29 μM
183	21.9±0.3 nM	**467**	3.37±0.18 μM
184	13.3±0.2 nM	**468**	10.48±0.63 μM
185	9.7±0.7 nM	**469**	1.43±0.15 μM

186	18.6±1.1 nM	**470**	2.03±0.07 μM
187	10.7±0.5 nM	**471**	263.5±4.0 nM
188	79.0±8.8 nM	**472**	478.3±4.8 nM
189	>2.5 μM	**473**	1.31±0.1 μM
190	29.6±0.0 nM	**474**	948.8±39.9 nM
191	73.0±4.5 nM	**475**	1.22±0.10 μM
192	25.4±0.9 nM	**476**	880.8±1.2 nM
193	16.7±0.4 nM	**477**	1.86±0.04 μM
194	386.8±30.0 nM	**478**	3.62±0.27 μM
195	30.8±0.1 nM	**479**	2.24±0.10 μM
196	14.5±0.1 nM	**480**	2.23±0.37 μM
197	13.8±0.8 nM	**481**	998.3±0.20 nM
198	18.1±2.7 nM	**482**	538.2±4.3 nM
199	52.7±1.0 nM	**483**	338.4±3.0 nM
200	219.3±0.6 nM	**484**	95.7±1.5 nM
201	653.4±4.1 nM	**485**	33.3±1.7 nM
202	17.4±1.2 nM	**486**	45.2±5.2 nM
203	19.6±0.6 nM	**487**	29.3±1.1 nM
204	36.7±0.9 nM	**488**	118.3±1.6 nM
205	23.9±0.9 nM	**489**	10.2±1.7 nM
206	18.0±0.5 nM	**490**	5.21±0.72 μM
207	46.1±0.9 nM	**491**	215.8±7.3 nM
208	37.1±1.7 nM	**492**	66.3±6.1 nM
209	12.2±0.2 nM	**493**	451.5±2.3 nM
210	20.7±1.1 nM	**494**	82.5±3.7 nM
211	57.7±3.0 nM	**495**	2.27±0.09 μM
212	346.2±9.9 nM	**496**	77.0±4.1 nM
213	41.4±0.8 nM	**497**	36.0±2.4 nM
214	17.4±0.5 nM	**498**	102.7±5.3 nM

215	13.7±0.9 nM	**499**	32.9±1.5 nM
216	16.3±0.4 nM	**500**	38.9±0.5 nM
217	27.3±1.2 nM	**501**	63.8±6.0 nM
218	23.4±0.8 nM	**502**	47.0±0.5 nM
219	13.4±1.7 nM	**503**	66.3±6.1 nM
220	13.9±0.1 nM	**504**	47.7±0.9 nM
221	15.6±1.2 nM	**505**	239.5±4.0 nM
222	16.5±1.5 nM	**506**	105.0±2.9 nM
223	11.1±0.3 nM	**507**	12.6±0.4 nM
224	25.8±1.3 nM	**508**	10.6±0.8 nM
225	38.2±3.0 nM	**509**	150.5±6.6 nM
226	16.0±0.8 nM	**510**	136.7±1.6 nM
227	19.0±0.3 nM	**511**	30.4±2.1 nM
228	18.1±1.1 nM	**512**	22.1±0.5 nM
229	33.8±1.0 nM	**513**	30.4±0.8 nM
230	64.5±0.7 nM	**514**	56.8±0.4 nM
231	35.4±0.2 nM	**515**	26.2±0.3 nM
232	60.7±0.1 nM	**516**	33.0±1.9 nM
233	10.3±0.3 nM	**517**	56.2±3.2 nM
234	18.8±2.7 nM	**518**	248.5±1.4 nM
235	28.6±2.1 nM	**519**	32.7±3.1 nM
236	41.4±0.1 nM	**520**	161.3±1.2 nM
237	131.7±4.4 nM	**521**	440.7±4.5 nM
239	32.2±1.0 nM	**522**	74.7±4.2 nM
241	42.1±1.6 nM	**523**	122.7±5.1 nM
242	26.8±1.8 nM	**524**	32.8±3.2 nM
243	18.4±0.1 nM	**525**	84.5±1.8 nM
244	15.1±0.1 nM	**526**	28.4±1.5 nM
245	>5 μM	**527**	44.3±1.1 nM

246	23.6±0.3 nM	**528**	50.8±1.0 nM
247	38.2±2.8 nM	**529**	224.5±1.3 nM
248	24.6±0.6 nM	**530**	32.5±1.1 nM
249	255.6±6.4 nM	**531**	598.0±2.8 nM
250	42.4±2.4 nM	**532**	624.5±2.6 nM
251	34.2±0.5 nM	**533**	69.0±6.9 nM
252	94.9±2.7 nM	**534**	1.14±0.15 μM
253	22.4±1.4 nM	**535**	35.7±0.17 nM
254	45.5±3.1 nM	**536**	24.8±0.3 nM
255	110.7±4.1 nM	**537**	89.5±1.5 nM
256	20.5±1.7 nM	**538**	33.5±1.5 nM
257	71.8±0.1 nM	**539**	21.8±0.5 nM
258	93.2±0.6 nM	**540**	26.9±0.1 nM
259	21.4±3.5 nM	**541**	51.8±1.4 nM
260	742.0±6.3 nM	**542**	52.4±7.0 nM
261	863.6±0.1 nM	**543**	106.8±1.3 nM
262	933.7±5.0 nM	**544**	22.5±0.9 nM
263	1.56±0.05 μM	**545**	26.9±0.2 nM
264	>2.5 μM	**546**	71.7±7.1 nM
265	15.6±0.1 nM	**547**	25.1±1.0 nM
266	34.4±2.3 nM	**548**	410.4±1.0 nM
267	11.2±0.3 nM	**549**	21.2±0.6 nM
268	295.8±3.8 nM	**550**	66.1±2.9 nM
269	19.6±0.4 nM	**551**	23.3±3.1 nM
270	>2.5 μM	**552**	200.9±1.6 nM
271	11.5±0.1 nM	**553**	18.8±4.6 nM
272	>2.5 μM	**554**	890.1±1.3 nM
273	17.0±0.1 nM	**555**	477.3±4.1 nM
274	910.8±6.5 nM	**556**	203.5±0.6 nM

275	10.9±0.4 nM	557	26.1±0.4 nM
276	13.0±0.8 nM	558	1.18±0.01 μM
277	30.7±0.6 nM	559	＞ 2.5 μM
278	33.7±0.5 nM	560	22.1±0.7 nM
279	272.1±6.2 nM	561	22.5±0.9 nM
280	13.2±1.2 nM	562	＞ 2.5 μM
281	14.8±0.1 nM	563	＞ 2.5 μM
282	13.4±0.4 nM	564	774.4±8.8 nM
283	14.6±0.0 nM	565	2.07±0.05 μM
284	14.4±0.2 nM	566	33.2±2.3 nM
285	17.1±0.2 nM	567	63.6±2.9 nM
286	16.3±1.5 nM	568	70.7±1.8 nM
287	24.1±0.0 nM	569	18.8±0.9 nM
288	14.6±0.4 nM	570	40.6±2.0 nM
289	10.6±0.1 nM	571	19.8±0.2 nM
290	11.3±0.2 nM	572	33.8±2.5 nM
291	13.1±2.8 nM	573	68.3±2.7 nM
292	11.4±0.2 nM	574	14.4±0.8 nM
293	16.4±1.1 nM	575	23.5±0.9 nM

【０２１９】

表２及び図１～図５から分かるように、本発明の化合物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＭＰｒｏの活性を効果的に阻害することができる。本発明の化合物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＭＰｒｏ阻害剤、新型コロナウイルスに対抗する薬物、及び新型コロナウイルス肺炎の予防及び／又は治療のための薬物の調製に用いることができる。

【０２２０】

試験例２：化合物のＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に対する毒性試験

（１）　試験方法

Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞を使用して、化合物の細胞毒性評価を行った。具体的な試験計画は以下のとおりである：Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞を、９６ウェルプレートに、２×１０^{4}細胞／ウェル、１００μＬ／ウェルの細胞密度で播種し、３７℃、５％CO_2インキュベーターにおいて一晩インキュベートした。翌日、各ウェルに１００μＬの薬物含有培地を加え、化合物を、５００μＭを初期濃度として２倍の勾配で希釈し、合計６つの勾配とし、各濃度に３つの重複ウェルを設け、各組の試験において、薬物を含まない陰性対照及びブランク対照を設けた。薬物処理の７２ｈ後、ＭＴＴ法を用いて細胞生存率を測定し、化合物のＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に対する細胞の半数毒性濃度（CC_{50}）値を計算した。試験データ

は、全てＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析した。

【０２２１】

（２）　試験結果

【０２２２】

表３　本発明の化合物のＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に対する毒性

【表３】

化合物	CC_{50}（μM）
275	362.97
172	340.73
177	156.57
126	>500
174	>500
289	>500
317	>500
150	>500
324	>500
155	280.87
354	>500
378	>500
417	>500
418	>500
387	>500
379	>500
375	>500
415	>500
423	>500
395	131.5
398	>500
400	>500
402	409.73
362	>500

【０２２３】

表３から分かるように、本発明の化合物のＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に対する毒性は非常に低い。

【０２２４】

試験例３：化合物のラットに対するｉｎ　ｖｉｖｏ薬物動態学的特性評価

（１）　投与計画

体重２００～２３０　ｇの雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ（ＳＤ）ラットを用い、全ての動物を無作為に３匹ずつの群に分け、以下の表４の計画に従って、一連の試験化合物をそれぞれ強制経口投与（ｐ．ｏ．）又は静脈内投与（ｉ．ｖ．）した。試験前に１２ｈ絶食させ、水を自由に摂取させた。投与４ｈ後に統一的に食事を与えた。

【０２２５】

強制経口投与、静脈内投与のための溶液を、ＤＭＳＯ／ＨＳ１５／ＰＥＧ４００／ＮａＣｌ（５／３／４０／５２，ｖ／ｖ／ｖ）によって調製した。表４に示す投与量に従って薬物を投与し、投与時間を記録するとともに、上記の設定された時点において頸静脈採血又は他の適切な方式により、各サンプルを約０．２０ｍＬ収集し、ヘパリンナトリウムで抗凝固処理し、収集した後に氷の上に置いた。そして、１時間以内に血漿を遠心分離した（遠心分離条件：６８００ｇ、６分、２～８℃）。血漿サンプルは、分析まで－８０℃の冷凍庫に入れて保存した。群分け及び採血の時点を表４に示す。各時点で３匹の動物とした。

【０２２６】

表４　化合物のラットに対するｉｎ　ｖｉｖｏ薬物動態学的特性評価の試験計画

【表４】

試験化合物	種	投与方式	投与量(mg/kg)	ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ時間(h)
275	SD	i.v.	1	0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h
		p.o.	10	
150	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
126	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
289	SD	p.o.	10	
145	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
153	SD	p.o.	10	
333	SD	p.o.	10	
296	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
290	SD	p.o.	10	
155	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
288	SD	p.o.	10	
417	SD	p.o.	10	
398	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
395	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
400	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
379	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
378	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	
354	SD	i.v.	1	
		p.o.	10	

【０２２７】
表５　化合物の主要薬物動態パラメータ

【表５】

NO.	Admin	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{INF_obs} (h*ng/mL)	MRT_{INF_obs} (h)	CL (mL/min/kg)	Vss_{obs} (mL/kg)	F %
275	i.v. (1 mg/kg)	2.55±0.22	0.19±0.10	1719.76±235.66	2613.19±562.73	2797.03±745.94	1.49±0.53	1.36±0.23	6.22±1.50	-
	p.o. (10 mg/kg)	2.83±0.61	0.50±0.00	1262.04±619.82	7932.82±3923.78	8525.92±3689.41	4.22±1.00	-	-	4.22±1.00
150	i.v. (1 mg/kg)	3.59±0.80	0.08±0.00	2005.79±321.68	6420.93±2817.27	6633.76±2645.21	3.94±1.26	0.83±0.21	2.91±1.48	-
	p.o. (10 mg/kg)	4.26±0.63	0.42±0.14	1301.30±306.83	12635.32±3080.59	12913.36±3231.97	5.95±0.09	-	-	19.68±4.80
126	i.v. (1 mg/kg)	3.65±3.48	0.08±0.00	1855.38±138.39	1054.47±285.03	1070.92±295.21	1.06±0.56	4.63±3.62	16.56±5.41	-
	p.o. (10 mg/kg)	2.46±0.15	0.50±0.00	1558.56±11.56	5265.82±324.91	5270.77±326.97	4.02±0.17	-	-	49.94±3.08
289	p.o. (10 mg/kg)	3.28±0.19	0.50±0.00	1039.07±349.02	3242.97±460.03	3251.20±462.49	2.98±0.33	-	-	-
145	i.v. (1 mg/kg)	1.37±0.05	0.08±0.00	1636.49±86.57	1161.84±205.24	1177.45±207.81	1.09±0.13	1.73±0.37	14.46±2.62	-
	p.o. (10 mg/kg)	3.19±0.06	0.33±0.14	1165.92±222.56	3826.70±872.24	3845.58±874.63	3.75±0.56	-	-	32.94±7.51
153	p.o. (10 mg/kg)	7.14±0.46	1.67±0.58	1982.19±97.72	23508.61±676.35	25984.59±265.33	7.08±0.25	-	-	-
333	p.o. (10 mg/kg)	9.74±0.38	0.92±0.95	1586.56±573.41	18733.19±9062.50	22358.97±10828.66	7.47±0.38	-	-	-
296	i.v. (1 mg/kg)	3.55±3.39	0.08±0.00	1401.02±22.87	1022.92±155.71	1039.01±162.09	1.17±0.44	4.65±3.87	16.32±2.68	-
	p.o. (10 mg/kg)	2.80±0.09	0.25±0.00	1043.31±209.46	5177.04±1006.75	5187.95±1010.79	4.43±0.87	-	-	50.61±9.84
290	p.o. (10 mg/kg)	2.66±0.11	0.50±0.00	722.02±235.04	3111.10±894.24	3115.25±894.44	4.16±0.30	-	-	-
155	i.v. (1 mg/kg)	3.12±0.35	0.08±0.00	1569.98±7.88	5097.98±615.08	5120.50±627.56	3.99±0.42	0.88±0.10	3.29±0.42	
	p.o. (10 mg/kg)	3.75±0.62	0.33±0.14	1147.38±289.40	12276.77±2268.09	12440.00±2226.87	5.98±0.36	-	-	-
288	p.o. (10 mg/kg)	3.03±0.36	0.75±0.43	1137.43±206.67	3494.02±1247.65	3502.38±1250.32	3.59±0.11	-	-	-
417	p.o. (10 mg/kg)	5.07±1.78	3.33±1.15	441.26±224.85	4888.00±2319.99	5065.36±2285.60	6.55±0.39	-	-	-
398	i.v. (1 mg/kg)	4.67±0.19	0.08±0.00	1741.92±285.19	2298.27±587.40	2320.99±591.73	2.34±0.22	7.47±1.67	3.03±0.71	-
	p.o. (10 mg/kg)	5.16±2.94	4.00±2.00	1430.18±98.51	19018.08±2192.99	20197.31±2602.34	6.60±0.89	-	-	82.75±9.54
395	i.v. (1 mg/kg)	9.49±2.16	0.08±0.00	1697.71±237.45	2574.49±819.96	2829.72±958.55	3.55±0.52	6.48±2.63	5.25±2.13	-
	p.o. (10 mg/kg)	6.64±1.17	4.00±0.00	1006.49±114.61	12675.30±1265.92	13950.66±782.95	7.63±0.57	-	-	49.23±4.92
400	i.v. (1 mg/kg)	5.09±0.57	0.08±0.00	1352.62±116.10	2357.97±638.69	2394.12±644.94	3.18±0.52	7.30±1.90	3.28±1.17	-
	p.o. (10 mg/kg)	4.67±1.04	2.00±0.00	805.87±75.43	10791.37±123.59	11166.54±364.00	6.47±0.50	-	-	45.77±0.52
379	i.v. (1 mg/kg)	1.90±0.27	0.08±0.00	1317.59±168.03	1292.28±530.92	1329.00±555.62	1.26±0.42	14.52±7.25	2.49±1.61	-
	p.o. (10 mg/kg)	4.15±1.48	1.67±0.58	634.54±161.39	6721.57±2461.95	6903.48±2619.87	5.90±0.79	-	-	52.01±19.05
378	i.v. (1 mg/kg)	5.47±0.77	0.08±0.00	1568.34±201.27	2196.61±634.20	2254.80±672.40	3.19±0.31	7.95±2.80	3.65±0.74	-
	p.o. (10 mg/kg)	5.84±1.30	1.33±0.58	734.80±101.62	8180.11±795.05	8696.48±1124.53	6.57±0.38	-	-	7.95±2.80
354	i.v. (1 mg/kg)	2.42±2.24	0.08±0.00	1105.29±69.99	1011.17±258.49	1020.76±261.50	0.93±0.18	1011.17±258.49	1.31±0.54	-
	p.o. (10 mg/kg)	3.01±0.91	2.67±1.15	306.27±32.12	2567.31±678.74	2844.61±326.65	4.89±1.14	-	-	25.39±6.71

【０２２８】

試験結果は、本発明の化合物がＳＤラットにおいて良好な薬物動態を有することを示している。

【０２２９】

試験例４：化合物のヒト由来細胞ＢＥＡＳ－２Ｂ細胞及びＨＵＶＥＣ細胞に対する毒性試験

（１） 試験方法

化合物のヒト由来細胞に対する化合物の細胞毒性評価を、ＢＥＡＳ－２Ｂ細胞（ヒト正常気管支上皮細胞）及びＨＵＶＥＣ細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞）を用いて行った。具体的な試験計画は以下のとおりである：ＢＥＡＳ－２Ｂ細胞又はＨＵＶＥＣ細胞を、９６ウェルプレートに、２×１０^{4}細胞／ウェル、１００μＬ／ウェルの細胞密度で播種し、３７℃、５％CO_2インキュベーターにおいて一晩インキュベートした。翌日、各ウェルに１００μＬの薬物含有培地を加え、化合物を、５００μＭを初期濃度として２倍の勾配で希釈し、合計６つの勾配とし、各濃度に３つの重複ウェルを設け、各組の試験において、薬物を含まない陰性対照及びブランク対照を設けた。薬物処理の７２ｈ後、ＭＴＴ法を用いて細胞生存率を測定し、化合物のＢＥＡＳ－２Ｂ細胞又はＨＵＶＥＣ細胞に対する細胞の半数毒性濃度（CC_{50}）値を計算した。試験データは、全てＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析した。

【０２３０】

（２） 試験結果

【０２３１】

表６ 化合物のヒト由来細胞ＢＥＡＳ－２Ｂ細胞及びＨＵＶＥＣ細胞に対する毒性

【表６】

化合物	BEAS-2B細胞	HUVEC細胞
	CC_{50}（μM）	
354	>500	>500
378	>500	>500
417	>500	>500
418	>500	>500
387	>500	>500
379	>500	>500
375	325.3	384.3
415	>500	468.43
423	>500	>500
395	158.6	129.2
398	>500	>500
400	>500	>500
402	>500	327.33
362	>500	>500

【０２３２】

表６から分かるように、試験対象のヒト由来細胞ＢＥＡＳ－２Ｂ細胞又はＨＵＶＥＣ細胞に対する本発明の化合物の毒性は非常に低い。

【０２３３】
試験例５：化合物の、ヒト肝ミクロソームによる代謝に対する安定性試験
（１） 試験方法
１０ｍＭの被検化合物５μＬのＤＭＳＯストック溶液を９５μＬのメタノールに加え、５００μＭの被検化合物溶液を調製した。ｐＨ７．４０±０．０１の０．１Ｍリン酸カリウム緩衝液（Ｋ－ｂｕｆｆｅｒ）を３７℃の水浴において予熱した。 ５００μＭの被検化合物溶液１．５μＬと２０ｍｇ／ｍＬのヒト肝ミクロソーム１８．７５μＬを、予熱したＫ－ｂｕｆｆｅｒ ４７９．７５μＬに加え、０．７５ｍｇ／ｍＬのミクロソーム溶液を含有する１．５μＭの被検化合物溶液を得た。ＮＡＤＰＨをＮＡＤＰＨ緩衝液に溶解させて、３×ＮＡＤＰＨストック溶液（６ｍＭ，５ｍｇ／ｍＬ）を調製した。０．７５ｍｇ／ｍＬのミクロソーム溶液を含有する１．５μＭの溶液３０μＬを、各時点（０、５、１５、３０、４５、６０分間）で用いる指定の試験プレートに分注した。０分間については、内部標準物質を含有するメタノール１５０μＬを、０分間プレートのウェルに予め添加した。他の全ての試験プレートを、３７℃で５分間プレインキュベートした。全ての試験プレートに１５μＬのＮＡＤＰＨストック溶液（６ｍＭ）を加えて、反応と時間計算を開始した。５分間、１５分間、３０分間、４５分間、６０分間の時点で、それぞれ対応するプレートのウェルに、内部標準物質を含有するメタノール１５０μＬを加え、反応を停止させた。反応停止後、試験プレートを振とう機で１０分間振とうし（６００ｒｐｍ）、４０００ｒｍｐで１５分間遠心分離した。各ウェルの上清液８０μＬを、水１２０μＬを含む９６ウェルサンプルプレートに移し、ＬＣ／ＭＳ分析に用いた。

【０２３４】
（２） 試験結果

【０２３５】
表７ 本発明における化合物の、ヒト肝ミクロソームによる代謝に対する安定性
【表７】

化合物	ヒト肝ミクロソーム
	$T_{1/2}$(min)
354	35.61
378	35.08
417	32.04
379	42.21
395	38.99
398	35.34
400	30.40
362	33.64
PF-07321332	21.18

【０２３６】
表７の試験結果から、本発明の化合物は、ヒト肝ミクロソームによる代謝に対して良好な安定性を有することが分かる。ファイザー社により開発された市販の新型コロナウイルスメインプロテアーゼ阻害剤ＰＦ－０７３２１３３２は、本試験と同じ条件下で測定したヒト肝ミクロソーム代謝による消失半減期（Ｔ１／２）が２１．１８ｍｉｎであり、本発

明の化合物は、ヒト肝ミクロソーム代謝に対する安定性がＰＦ－０７３２１３３２よりも優れている。

【０２３７】

試験例６：化合物のヒト由来プロテアーゼに対する生化学的活性の測定試験

（１）　試験方法

化合物のヒト由来プロテアーゼに対する生化学的活性の測定試験は、米国Ｂｉｏｖｉｓｉｏｎ社のヒトカテプシンＫ（Ｃａｔｈｅｐｓｉｎ　Ｋ）阻害剤スクリーニングキット（Ｋ１５０－１００）、ヒトカテプシンＢ（Ｃａｔｈｅｐｓｉｎ　Ｂ）阻害剤スクリーニングキット（Ｋ１４７－１００）、ヒトトロンビン（Ｔｈｒｏｍｂｉｎ）活性試験キット（Ｋ３７３－１００）、ヒトカスパーゼ２（Ｃａｓｐａｓｅ－２）阻害剤スクリーニングキット（Ｋ１５２－１００）、ヒトカテプシンＤ（Ｃａｔｈｅｐｓｉｎ　Ｄ）阻害剤スクリーニングキット（Ｋ１４８－１００）を使用し、キット説明書に従って試験を行った。全ての試験は、３回を１セットとして行った。試験データは、全てＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析した。

【０２３８】

（２）　試験結果

【０２３９】

表８　本発明の化合物のヒト由来プロテアーゼに対する生化学的活性

【表８】

化合物	ﾄﾛﾝﾋﾞﾝ	ｶﾃﾌﾟｼﾝK	ｶﾃﾌﾟｼﾝB	ｶｽﾊﾟｰｾﾞ 2	ｶﾃﾌﾟｼﾝD
	$IC_{50}(\mu M)$				
378	>100	>100	>100	>100	>100
417	>100	>100	>100	>100	>100
379	>100	>100	>100	>100	>100
395	>100	>100	>100	>100	>100
398	>100	>100	>100	>100	>100
400	>100	>100	>100	>100	>100

表８の試験結果から分かるように、本発明の化合物は、類似構造を有する数種類の一般的なヒト由来プロテアーゼ、即ち、ヒトカテプシンＫ、ヒトカテプシンＢ、ヒトトロンビン、ヒトカスパーゼ２及びヒトカテプシンＤに対してほとんど活性がなく、これは、本発明の化合物が、新型コロナウイルスのメインプロテアーゼに対して良好な選択性を有することを示している。

【０２４０】

試験例７：化合物３９８のｈＥＲＧカリウムイオンチャネルに対する影響の試験

（１）　試験の目的

ヒト遅延整流外向きカリウム電流（ＩＫｒ）の急速な活性化は、主にｈＥＲＧイオンチャネルによって媒介され、ヒト心筋細胞の再分極に関与する。薬物によりこの電流が遮断されると、臨床的にＱＴ延長症候群が出現し、急性不整脈や突然死を誘発しやすくなる。この試験例は、手動パッチクランプ法を適用し、ｈＥＲＧカリウムチャネルをトランスフェクションした安定な細胞株において、ｈＥＲＧカリウム電流に対する化合物３９８の効果をテストし、それにより試験物がｈＥＲＧイオンチャネルに対して阻害効果を有するかどうかを確認するものである。

【０２４１】
（２）　試験方法
ＨＥＫ－２９３－ｈＥＲＧ細胞を適切な状態まで継代培養した後、トリプシンで消化・分離するとともに、遠心管に入れ、遠心分離後に上清を捨て、細胞外液で細胞を再懸濁して使用に備え、パッチクランプの記録前に、細胞を培養皿に滴下し、細胞が一定の密度を有し且つ細胞が単一の分離状態を呈するようにした。
【０２４２】
ホールセルパッチクランプ技術を用いてｈＥＲＧ電流を記録した。細胞懸濁液をペトリ皿に入れ、倒立顕微鏡ステージ上に置いた。細胞が壁に付着した後、細胞外液を用いて、流速１～２ｍＬ／ｍｉｎで灌流した。ガラス微小電極は、マイクロピペットプラーによって二段階で延伸され、電極内液を充填した後の入水抵抗値は２～５ＭΩとした。
【０２４３】
ホールセル記録モードを確立した後、クランプ電位を－８０ｍＶに維持した。＋６０ｍＶまでの脱分極電圧を８５０ｍｓ間印加し、その後－５０ｍＶまでの再分極を１２７５ｍｓ間維持すると、ｈＥＲＧテール電流が誘発された。このような一連のパルスプログラムを、試験全体を通して、１５秒毎に繰り返した。
【０２４４】
電流が安定した後は、低濃度から高濃度までの細胞外連続灌流投与の方式を用いた。低濃度から開始し、薬効が安定するまで、すなわち各濃度投与段階の最後の５つの刺激ストリップ電流値の変化が平均値の１０％未満（電流が２００ｐＡ以上の場合）又は３０％未満（電流が２００ｐＡ未満の場合）になるまで灌流を続け、その後次の濃度で灌流を行った。試験物質（０．３、１、３、１０、３０μＭ）及び陽性対照であるシサプリド（Ｃｉｓａｐｒｉｄｅ）それぞれの、ｈＥＲＧテール電流に対する遮断効果について、試験を実施した。ＰａｔｃｈＭａｓｔｅｒ又はＣｌａｍｐｅｘ１０．６ソフトウェアにより、刺激放出と信号取得を行い、パッチクランプアンプにより信号を増幅した。ＦｉｔＭａｓｔｅｒ又はＣｌａｍｐｆｉｔ　１０．６、ＥＸＣＥＬ、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ及びＳＰＳＳ　２１．０等を用いて、さらなるデータ解析とカーブフィッティングを行った。データは、平均値、標準偏差として示した。
【０２４５】
（３）　試験結果
本試験の条件下で、陽性対照物質シサプリドのｈＥＲＧ電流に対する阻害作用が濃度依存性を有し、０．１μＭの濃度でｈＥＲＧ電流に対する阻害率は８６．３６％であった。これは、試験結果が信頼できるものであることを示している。本試験の条件下で、最大濃度が３０μＭの場合のｈＥＲＧ電流に対する平均阻害率は１．２８％であった。即ち、化合物３９８のｈＥＲＧ電流に対するIC_{50}＞３０μＭであり、心毒性が比較的低く、投与後に急性不整脈や突然死を誘発しにくい。
【０２４６】
表９　本発明の化合物のｈＥＲＧ電流に対する阻害作用

【表９】

群	濃度(uM)	投与前のﾃｰﾙ電流の平均値(pA)	投与後のﾃｰﾙ電流の平均値(pA)	阻害率(%)	平均阻害率(%)	阻害率標準偏差
ｼｻﾌﾟﾘﾄﾞ	0.1	938.45	128.04	86.36	/	/
398	30	380.53	394.39	-3.64	1.28	7.2
		1447.54	1420.51	1.87		
		867.11	904.87	-4.35		
		299.6	265.92	11.24		

【０２４７】

試験例８：ＲＴ－ｑＰＣＲ法による本発明の化合物の細胞レベルでの抗ウイルス活性の測定

（１） 試験方法

Ｖｅｒｏ Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２細胞にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（Ｂ．１．１．５２９）ＢＡ．１変異株を０．１のＭＯＩで感染させた。本発明の化合物を２０μＭから０．００１３μＭまで５倍希釈して細胞を処理するとともに、ＰＦ－０７３２１３３２を陽性対照化合物とした。ＲＴ－ｑＰＣＲ分析を行うため、２４ｈｐｉで細胞溶解液を収集した。全ての試験は、３回を１セットとして行った。試験データは、全てＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて分析した。

【０２４８】

（２） 試験結果

試験結果を図６に示す。結果は、本発明の化合物が、Ｖｅｒｏ Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２細胞内での変異体ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（Ｂ．１．１．５２９）の複製を阻害するのに有効であることを示している。ここで、本試験の条件下において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２変異株（Ｂ．１．１．５２９）の複製に対する阻害活性は、化合物３９８と３９５が陽性対照化合物ＰＦ－０７３２１３３２よりも優れていた。

【０２４９】

試験例９：プラーク法による化合物３９８の細胞レベルでの抗ウイルス活性の測定

（１） 試験方法

ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、Ａｌｐｈａ（Ｂ．１．１．７）変異株、Ｂｅｔａ（Ｂ．１．３５１）変異株、Ｏｍｉｃｒｏｎ（Ｂ．１．１．５２９）ＢＡ．２及びＢＡ．５変異株のそれぞれを、５０～７０ＰＦＵ／ウェルとして、１２ウェルプレート内でＶｅｒｏ Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２細胞に感染させた。細胞をＰＢＳで洗浄し、２％アガロース／ＰＢＳで覆い、２×ＤＭＥＭ／２％ＦＢＳと１：１の割合で混合し、２ｈｐｉでＷＳＫ－Ｓ０２と陽性化合物であるニルマトレルビル（Ｎｉｒｍａｔｒｅｌｖｉｒ）を０．００１３μＭから２０μＭまで５倍希釈し、細胞を処理した。７２ｈｐｉで細胞を固定し、０．５％クリスタルバイオレットを用いて、２５％エタノール／蒸留水において細胞を１０分間染色し、染色したプラークを定量した（ｎ＝３）。EC_{50}（半数効果濃度）値を、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ８．０ソフトウェアにおける用量反応モデルを使用して計算した。

【０２５０】

（２） 試験結果

試験結果を図７に示す。結果が示すように、化合物３９８は、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．１．７（Ａｌｐｈａ）、ＳＡＲＳ－

ＣｏＶ－２　Ｂ．１．３５１（Ｂｅｔａ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ　ＢＡ．２及びＢＡ．５株がＶｅｒｏ　Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２に感染することによって引き起こされる細胞変性効果を低下させることができ、抗ウイルス活性が、陽性対照化合物であるニルマトレルビル（ＰＦ－０７３２１３３２）よりも、それぞれ１．７９、１７．１４、４０．９５、１０．１６、２．８２及び４．００倍高く、これは、化合物３９８がニルマトレルビルと比較してＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ等の変異株及び他のコロナウイルスに対してより高い抗ウイルス活性を有することを示している。

【０２５１】

試験例１０：Ｋ１８－ｈＡＣＥ２トランスジェニックマウスにおける化合物３９８のｉｎ　ｖｉｖｏ抗ウイルス活性の薬力学評価

（１）　試験方法

Ｋ１８－ｈＡＣＥ２トランスジェニックマウス（６～８週齢）は、ジャクソン・ラボラトリーから購入したものであり、動物は、全ての関連する倫理規則に則って使用し、且つ香港大学の教育研究における生きた動物の使用に関する委員会によって承認を得ている。雌又は雄Ｋ１８－ｈＡＣＥ２トランスジェニックマウスの鼻腔内（ｉ．ｎ．）に、２０００ＰＦＵのＢＡ．２－ＣｏＶ－２オミクロン（Ｂ．１．１．５２９）変異株を接種した。早期治療では、感染当日の１ｈｐｉから４日目（４ｄｐｉ）まで、マウスに１５０ｍｇ／ｋｇのＷＳＫ－Ｓ０２化合物３９８を１日２回経口投与した。

【０２５２】

後期治療では、１ｄｐｉから１日２回、マウスに経口で化合物３９８（１５０ｍｇ／ｋｇ）又は化合物３９８（１５０ｍｇ／ｋｇ）／リトナビル（ＲＴＶ，１０　ｍｇ／ｋｇ）、ニルマトレルビル（１５０ｍｇ／ｋｇ）又はニルマトレルビル（１５０ｍｇ／ｋｇ）／リトナビル（ＲＴＶ，１０ｍｇ／ｋｇ）を４ｄｐｉまで与えた。溶媒（５％ＤＭＳＯ／３％Ｓｏｌｕｔｏｌ　ＨＳ－１５／４０％ＰＥＧ４００／生理食塩水）を使って処置したマウスを対照群とし、試験期間中毎日マウスの生存状況をモニターし、４ｄｐｉでマウスを　殺し、器官組織をサンプリングして、ウイルス学及び組織病理学的分析を行った。

【０２５３】

ウイルス遺伝子のコピー数の測定：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ（Ｂ．１．１．５２９）ＢＡ．２に感染したＫ１８－ｈＡＣＥ２トランスジェニックマウスモデルを４ｄｐｉまで治療した時点で　殺し、各群のマウスから肺組織のサンプルを得た。ＲＬＴ緩衝液（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて、トランスジェニックマウスの組織サンプルを溶解させ、ＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉキットを用いて抽出を行った。ＲＮＡの抽出後、Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｏｒ　Ｆｉｒｓｔ　Ｓｔｒａｎｄ　ｃＤＮＡ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　Ｋｉｔ、ＱｕａｎｔｉＮｏｖａ　ＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ　ＲＴ－ＰＣＲキット、又はＱｕａｎｔｉＮｏｖａ　Ｐｒｏｂｅ　ＲＴ－ＰＣＲキットを使用して、ＲＴ－ｑＰＣＲ解析を行った。

【０２５４】

ウイルス力価の測定：感染の１日前に、Ｖｅｒｏ　Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２細胞を１２ウェルプレートに播種した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ（Ｂ．１．１．５２９）ＢＡ．２に感染したＫ１８－ｈＡＣＥ２トランスジェニックマウスモデルを４ｄｐｉまで治療した時点で　殺し、各群のマウスから肺組織のサンプルを得た。採取した組織サンプルの上清液を連続勾配で希釈し、３７℃で１時間、細胞に播種した。播種後、細胞をＰＢＳで３回洗浄し、２％アガロース／ＰＢＳと２×ＤＭＥＭ／２％ＦＢＳを１：１の比で混合した。４８時間後に細胞を固定し、０．５％クリスタルバイオレットを用いて、２５％エタノール／蒸留水において１０分間染色し、プラークの定量に用いた。

【０２５５】

組織病理学的研究：ギ酸に浸したトランスジェニックマウスの鼻甲介及び肺組織を１０％ホルマリン内で一晩固定した。その後、固定したサンプルを、ＴＰ１０２０　Ｌｅｉｃａベンチトップ型半密閉式ティッシュプロセッサーを用いてパラフィンに包埋し、５μｍで切片にした。３７℃において、組織切片を取り出すとともに剥離防止スライドグラス上で一晩乾燥・固定した。キシレン、エタノール、再蒸留水で順に希釈し、脱パラフィンし

て脱水し、抗原ブロッキング剤で切片を処理し、切片を８５℃で９０ｓ加熱して抗原を露出させ、その後０．３％過酸化水素で３０分間ブロッキングし、次に１％のＢＳＡで３０分間ブロッキングした。一次抗体にはウサギ抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｎ免疫血清を、二次抗体にはヤギ抗ウサギＩｇＧ抗体を用いた。ＤＡＢ（３，３’－ジアミノベンジジン）基質キットを用いてシグナルを生成した。細胞核をギルヘマトキシリンで標識した。ＤＡＰＩを有する退色防止封入剤でスライドグラスを封入した。Ｈ＆Ｅ染色では、感染した組織の切片をギルヘマトキシリン及びエオシンＹで染色した。オリンパスＢＸ５３光学顕微鏡を使用して、画像を撮影することにより分析を行った。

【０２５６】

（２）　試験結果

図８に示すように、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ（Ｂ．１．１．５２９）ＢＡ．２に感染したＫ１８－ｈＡＣＥ２トランスジェニックマウスの確立されたモデルを用いた試験において、化合物３９８の早期治療での投与は、４ｄｐｉで、感染マウスの肺においてウイルスのゲノムＲＮＡ（ｖＲＮＡ）を１７９倍有意に減少させた。同じ治療計画において、ウイルスのサブゲノムｍＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）の産生は、３３７倍阻害された。化合物３９８による治療を２４ｈｐｉまで遅らせた場合でも、感染マウスの肺におけるｖＲＮＡとｓｇＲＮＡのコピーは、４ｄｐｉでそれぞれ１６倍及び１２倍減少した。ニルマトレルビルで治療したマウスと比較して、化合物３９８で治療したマウスの肺では、ウイルスのｖＲＮＡコピー及びｓｇＲＮＡコピーがいずれも４倍減少した。

【０２５７】

プラーク測定法により肺の感染性ウイルス負荷を測定した結果、図９に示すように、化合物３９８による治療は、肺感染性ウイルス粒子の産生も効果的に阻害することが示された。ＲＴＶと同時投与した場合、肝ミクロソームによる化合物のクリアランスを遅延させ、それによってｉｎ　ｖｉｖｏでの薬物動態及び抗ウイルス効果を増強することが、研究により報告されている。従って、本研究では、化合物３９８とＲＴＶの同時投与による相乗的な治療効果についても考察した。注意すべきは、化合物３９８／ＲＴＶによる治療を２４ｈｐｉで開始した点である。単剤治療と比較して、感染マウスの肺におけるウイルス負荷はさらに、１５倍（ｖＲＮＡ）、４３倍（ｓｇＲＮＡ）、６倍（感染性ウイルス力価）減少した。重要な点は、ニルマトルビル／ＲＴＶで治療したマウスと比較して、化合物３９８／ＲＴＶで治療したマウスの肺における感染性ウイルス力価が、約９０％有意に低下したことである。

【０２５８】

図１０に示すように、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ヌクレオカプシド（Ｎ）タンパク質に対する免疫組織学染色試験の結果（図１０Ａ）は、マウスの肺におけるウイルス抗原の発現（黒矢印）は、溶媒対照群が最も多く、次がニルマトレルビル又は化合物３９８の単独使用による治療が多く、ニルマトレルビル／ＲＴＶ及び化合物３９８／ＲＴＶの併用治療は、どちらも同様に感染マウスの肺組織におけるＮタンパク質発現を非常に低いレベルに制限することを示した。また、組織のＨ＆Ｅ染色の分析結果（図１０Ｂ）は、溶媒対照群の最も顕著な肺の病理学的特徴が、肺胞中隔、細気管支周囲領域、及び血管周囲領域の多巣性炎症性浸潤であることを示している。対照的に、化合物３９８で治療したマウスの肺胞間質では、散在する炎症性細胞浸潤がまれに見られた。単剤治療と比較して、化合物３９８／ＲＴＶの併用投与は、肺組織構造をさらに改善した。

【０２５９】

試験例１１：化合物３９８のマウス、ビーグル犬及びカニクイザルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ薬物動態特性評価

（１）　投与計画

雄のＩＣＲマウス（６～８週齢、体重１６～２５ｇ）、又は雄のビーグル犬（１～２歳、体重９～１２ｋｇ）、又は雄のカニクイザル（６～７歳、体重６～８ｋｇ）を、それぞれ無作為に群分けし、各群３匹とし、以下の表１０の計画に従って一連の試験化合物をそれぞれ強制経口投与（ｐ．ｏ．）又は静脈内（ｉ．ｖ．）投与した。

【０２６０】

強制経口投与、静脈内投与のための溶液を、ＤＭＳＯ／ＨＳ１５／ＰＥＧ４００／ＮａＣｌ（５／３／４０／５２，ｖ／ｖ／ｖ）によって調製した。表４に示す投与量に従って薬物を投与し、投与時間を記録するとともに、上記の設定された時点において頸静脈採血又は他の適切な方式により、各サンプルを約０．２０ｍＬ収集し、ヘパリンナトリウムで抗凝固処理し、収集した後に氷の上に置いた。そして、１時間以内に血漿を遠心分離した（遠心分離条件：６８００ｇ、６分、２～８℃）。血漿サンプルは、分析まで－８０℃の冷凍庫に入れて保存した。群分け及び採血の時点を表４に示す。各時点で３匹の動物とした。

【０２６１】

表１０　化合物３９８のマウス、ビーグル犬及びカニクイザルに対するｉｎ　ｖｉｖｏ薬物動態特性評価の試験計画

【表１０】

試験化合物	種	投与方式	投与量 (mg/kg)	ｻﾝﾌﾟﾘﾝｸﾞ時間(h)
398	ICRﾏｳｽ	i.v.	1	0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h
		p.o.	150	
	ﾋﾞｰｸﾞﾙ犬	i.v.	1	
		p.o.	10	
	ｻﾙ	i.v.	1	
		p.o.	10	

【０２６２】

表１１　化合物の主要薬物動態パラメータ

【表１１】

Animal	Admin	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{INF_obs} (h*ng/mL)	MRT_{INF_obs} (h)	CL (mL/min/kg)	Vss_{obs} (mL/kg)	F %
ICRﾏｳｽ	i.v. (1 mg/kg)	0.27 ±0.17	0.08 ±0.00	285.09 ±16.35	85.90 ±7.60	87.12 ±7.81	0.17 ±0.03	192.28 ±16.45	4.27 ±2.29	-
	p.o. (150 mg/kg)	3.25 ±1.03	0.33 ±0.14	4078.10 ±636.18	15134.02 ±5136.94	15692.57 ±4424.87	3.62 ±1.18	-	-	67.42 ±22.88
ﾋﾞｰｸﾞﾙ犬	i.v. (1 mg/kg)	0.61 ±0.05	0.083 ±0.00	1270.63 ±332.60	623.96 ±113.01	627.67 ±113.38	0.47 ±0.05	1625.21 ±265.88	1419.64 ±160.26	-
	p.o. (10 mg/kg)	5.59 ±1.24	1.00 ±0.00	3061.33 ±136.00	8235.92 ±370.33	8290.10 ±377.59	2.14 ±0.18	-	-	131.99 ±5.94
ｻﾙ	i.v. (1 mg/kg)	0.73 ±0.20	0.08 ±0.00	567.18 ±38.24	501.29 ±59.91	505.62 ±60.72	0.90 ±0.18	1998.35 ±257.17	2065.80 ±374.39	-
	p.o. (10 mg/kg)	5.57 ±1.05	2.33 ±1.53	242.48 ±54.21	1221.18 ±56.84	1264.93 ±72.03	4.71 ±0.89			24.36 ±1.13

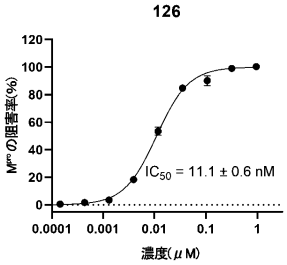
【０２６３】

表１１に示すように、本発明の化合物３９８は、マウス、ビーグル犬及びカニクイザルの全てにおいて良好な薬物動態特性を有する。

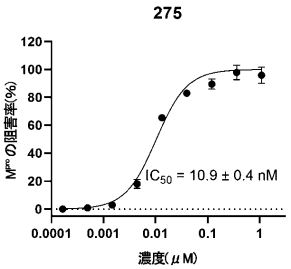
【０２６４】
試験例１２：化合物３９８のマウスにおける体内安全性の初期評価
（１） 試験方法
化合物を、ＤＭＳＯ／ＨＳ１５／ＰＥＧ４００／ＮａＣｌ（５／３／４０／５２，ｖ／ｖ／ｖ）に溶解させた。ＩＣＲラット（年齢：６～８週）、雌（１６～２２グラム）、雄（体重１７～２５グラム）を各半数。化合物３９８について、表１２の投与計画に従って試験を行い、全ての動物について臨床観察を行った。試験終了時に、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓及び投与部位のサンプルを収集した。試験結果を表１２に示す。
【０２６５】
（２） 試験結果
【０２６６】
表１２ 化合物３９８のラットにおける体内安全性の初期評価
【表１２】

	急性毒性試験		一般毒性試験	
投与方式	ｐ．ｏ．			
投与量（ｍｇ／ｋｇ）	１０００	８００	６００	４００
動物群分け（匹／群）	６（雌雄各半数）			
投与頻度	単回投与		１日２回（毎回１２ｈの間隔）、連続１４日間	
試験結果	１．投与期間中は、いずれの群においても体重又は一般状態の異常は認められなかった。 ２．投与終了時に、心臓、肝臓、脾臓、肺及び腎臓の組織学的検査を行ったところ、各群に異常は認められなかった。			

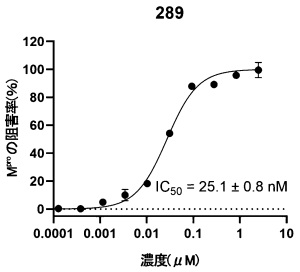
【０２６７】
試験結果は、本発明の化合物３９８が、マウスにおける良好な体内安全性を有することを示している。
【図面】
【図１】



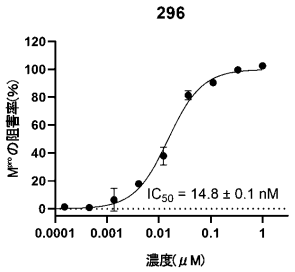
【図２】



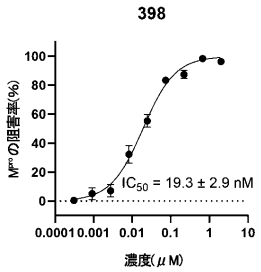
【図３】



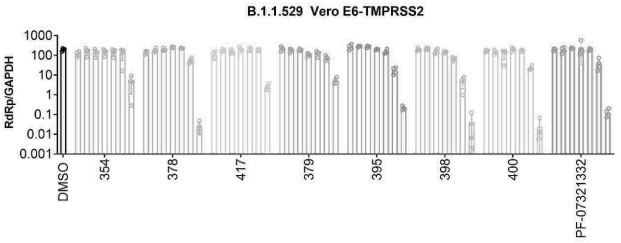
【図４】



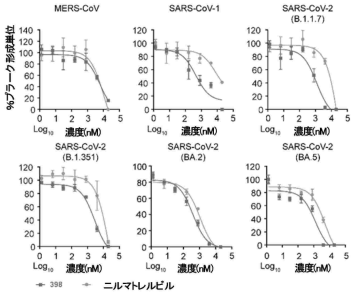
【図５】



【図６】

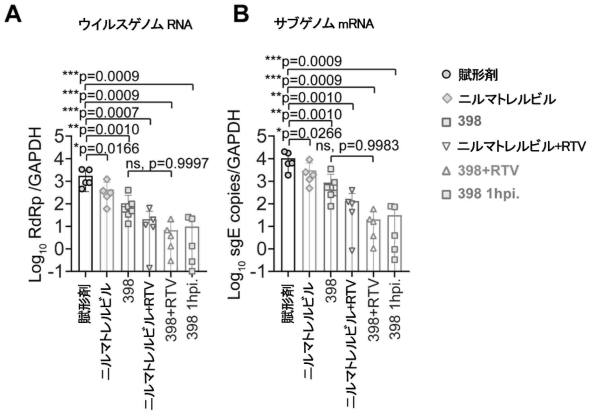


【図７】

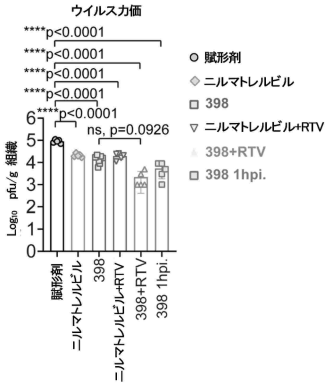


ウイルス株	398	ニルマトレルビル
	EC50 (μM)	
MERS-CoV	6.273	11.253
SARS-CoV-1	0.447	7.661
SARS-CoV-2 (B.1.1.7)	1.206	49.390
SARS-CoV-2 (B.1.351)	2.839	28.838
SARS-CoV-2 (BA.2)	0.384	1.084
SARS-CoV-2 (BA.5)	1.264	5.051

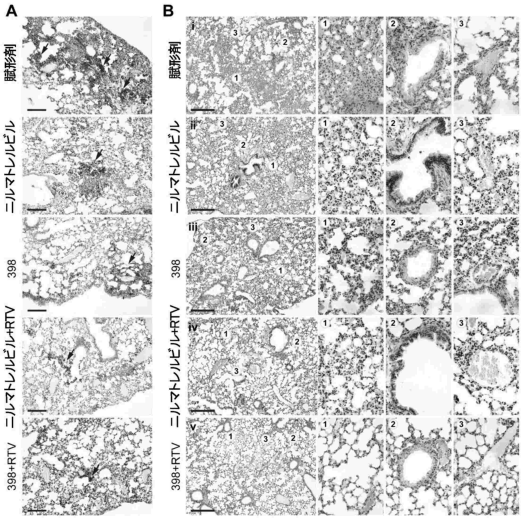
【図８】



【図９】


ウイルス力価
****p<0.0001
****p<0.0001
****p<0.0001
****p<0.0001
****p<0.0001
ns, p=0.0926
Log10 pfu/g 組織
賦形剤
ニルマトレルビル
398
ニルマトレルビル+RTV
398+RTV
398 1hpi.
賦形剤
ニルマトレルビル
398
ニルマトレルビル+RTV
398+RTV
398 1hpi.

【図１０】


A
B
賦形剤
ニルマトレルビル
398
ニルマトレルビル+RTV
398+RTV

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/076078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/40(2006.01)i;C07D239/26(2006.01)i;C07D241/12(2006.01)i;C07D277/28(2006.01)i;C07D231/12(2006.01)i;C07D233/64(2006.01)i;A61K31/16(2006.01)i;A61K38/05(2006.01)i;A61K31/4402(2006.01)i;A61K31/426(2006.01)i;A61P31/12(2006.01)i

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)

C07D A61K A61P

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

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

CNTXT, DWPI, STN(REG, CAPLUS, MARPAT): 威斯克, 杨胜勇, 李琳丽, 酮酰胺, 冠状, 病毒, keto amide, SARS?, sars-cov?, ?CoV?, covid?, ?mpro?, coronaviru?, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022119756 A1 (ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA) 09 June 2022 (2022-06-09) see figure 1, and description, pages 22-23	1-14, 18-22, 24, 26, 64, 66-67, 69-74, 76
X	HU Y.M. et al. "Boceprevir,Calpain Inhibitors II and XII,and GC-376 Have Broad-Spectrum Antiviral Activity against Coronaviruses" *ACS Infect.Dis.*, Vol. 7, 01 March 2021 (2021-03-01), pages 586-597	1-14, 18-22, 24, 26, 64, 66-67, 69-76
X	ACS. "the RN number is 153370-67-3, 153370-74-2, 153370-75-3, 153370-79-7, 153371-03-0, 179549-86-1, 207456-20-0, 677274-86-1, 677275-10-4, 207456-28-8, 207456-38-0, 301295-27-2, 677274-79-2, 677274-96-3, 677275-19-3, 153370-22-0, 153370-83-3, 153370-85-5, 153370-86-6, 153370-90-2, 178675-39-3, 178675-47-3, 178675-48-4, 178675-52-0, 178675-65-5, 178675-41-7, 178675-42-8" *STN REG*, 28 April 2004 (2004-04-28), see pages 1-19	1-14, 18-24

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
06 May 2023	**16 May 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/076078

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI Z.Z, et al. "Novel Peptidyl Keto Amide Inhibitors of Calpains and Other Cysteine Proteases" *Journal of Medicinal Chemistry,* Vol. vol. 39, No. 20, 31 December 1996 (1996-12-31), pages 4089-4098	1-14, 18-22, 24, 26
X	LEE K.Y. et al. "Design and synthesis of calpain inhibitory 6-pyridone 2-carboxamide derivatives" *European Journal of Medicinal Chemistry,* Vol. 44, No. 3, 07 March 2008 (2008-03-07), pages 1331-1334	1-14, 20-22, 24, 26-29, 31, 64, 66-67
X	NAM D.H. et al. "Design and synthesis of 4-quinolinone 2-carboxamides as calpain inhibitors" *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters,* Vol. 18, No. 1, 30 October 2007 (2007-10-30), pages 205-209	1-14, 20-22, 24, 26-29, 31, 64, 66-67
X	CN 110023304 A (BLADE THERAPEUTICS INC.) 16 July 2019 (2019-07-16) see description, paragraph 2593	1-14, 20-22, 24, 26-27, 39, 64, 66
X	CN 102822192 A (ST GEORGE S HOSPITAL MEDICAL SCHOOL et al.) 12 December 2012 (2012-12-12) see description, paragraph 0859, and abstract	1-2, 5-11, 13-14, 18-22, 24, 26
X	LESCOP C. et al. "Novel cell-penetrating keto-amide calpain inhibitors as potential treatment for muscular dystrophy" *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters,* Vol. 15, No. 23, 26 September 2005 (2005-09-26), pages 5176-5181	1-14, 20, 22-23, 26
X	BARRETT D.G. et al. "Orally bioavailable small molecule ketoamide-based inhibitors of cathepsin K" *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters,* Vol. 14, No. 10, 31 December 2004 (2004-12-31), see pages 2543-2546	1-14, 20-22, 26
A	WO 2022021841 A1 (SICHUAN UNIVERSITY) 03 February 2022 (2022-02-03) see description, pages 2 and 47, and abstract	1-76
PA	WO 2022265577 A2 (AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH) 22 December 2022 (2022-12-22) see description, pages 2-3 and 45, and abstract	1-31, 33, 35, 37, 39-40, 42, 44-50, 53-56, 58-59, 61-62, 64-76
A	WO 2021252491 A1 (ALIGOS THERAPEUTICS, INC. et al.) 16 December 2021 (2021-12-16) see description, pages 16, 451, and 454	1-76
A	WO 2021206876 A1 (COCRYSTAL PHARMA, INC.) 14 October 2021 (2021-10-14) see description, pages 2 and 29	1-76
PA	JP 7055528 B1 (RAQUALIA PHARMA, INC.) 18 April 2022 (2022-04-18) see description, pages 4 and 141-143	1-76

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/076078

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022119756	A1	09 June 2022	None			
CN	110023304	A	16 July 2019	AU	2017336523	A1	16 May 2019
				AU	2017336523	B2	21 July 2022
				CO	2019004113	A2	31 May 2019
				RU	2019110034	A	02 November 2020
				RU	2019110034	A3	28 January 2021
				SG	10201912574	WA	27 February 2020
				MX	2019003425	A	16 August 2019
				TW	201823213	A	01 July 2018
				US	2020123114	A1	23 April 2020
				US	10934261	B2	02 March 2021
				NZ	752865	A	28 May 2021
				JP	2020500207	A	09 January 2020
				CA	3038331	A1	05 April 2018
				BR	112019006110	A2	10 September 2019
				CL	2021000405	A1	10 September 2021
				US	2022324814	A1	13 October 2022
				CL	2020002024	A1	18 December 2020
				PH	12019500637	A1	19 August 2019
				ECSP	19029982	A	30 June 2019
				CL	2019000793	A1	02 August 2019
				KR	20190063473	A	07 June 2019
				EP	3523294	A1	14 August 2019
				EP	3523294	A4	13 January 2021
				WO	2018064119	A1	05 April 2018
				WO	2018064119	A8	25 April 2019
				PE	20191153	A1	05 September 2019
				IL	265564	A	30 May 2019
				US	11339130	B1	24 May 2022
CN	102822192	A	12 December 2012	SI	2526116	T1	30 September 2015
				AU	2011208510	A1	19 July 2012
				AU	2011208510	B2	12 November 2015
				GB	201001070	D0	10 March 2010
				JP	2013518040	A	20 May 2013
				JP	5859980	B2	16 February 2016
				RU	2012127709	A	27 February 2014
				RU	2586215	C2	10 June 2016
				ZA	201204764	B	25 September 2013
				IL	220665	A0	30 August 2012
				IL	220665	A	31 May 2016
				PT	2526116	E	17 September 2015
				SG	182535	A1	30 August 2012
				HRP	20150844	T1	06 November 2015
				HK	1173735	A1	24 May 2013
				MX	2012007711	A	29 January 2013
				US	2013217617	A1	22 August 2013
				US	8637453	B2	28 January 2014
				SMT	201500215	B	30 October 2015
				WO	2011089396	A2	28 July 2011
				WO	2011089396	A3	26 April 2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/076078

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				DK	2526116	T3	10 August 2015
				PL	2526116	T3	30 October 2015
				CA	2786690	A1	28 July 2011
				CA	2786690	C	07 May 2019
				CY	1116824	T1	15 March 2017
				RS	54148	B1	31 December 2015
				NZ	601155	A	30 August 2013
				EP	2526116	A2	28 November 2012
				EP	2526116	B1	13 May 2015
				ES	2544732	T3	03 September 2015
				ME	02218	B	20 February 2016
				US	2012322722	A1	20 December 2012
				US	8541363	B2	24 September 2013
				HUE	025340	T2	29 February 2016
				KR	20120120306	A	01 November 2012
				KR	101798676	B1	16 November 2017
				BR	112012017476	A2	19 April 2016
				BR	112012017476	B1	16 March 2021
				BR	112012017476	B8	25 May 2021
WO	2022021841	A1	03 February 2022		None		
WO	2022265577	A2	22 December 2022	WO	2022265577	A3	02 February 2023
WO	2021252491	A1	16 December 2021	EP	4165037	A1	19 April 2023
				BR	112022025037	A2	14 February 2023
				TW	202216679	A	01 May 2022
				KR	20230038457	A	20 March 2023
				IL	298324	A	01 January 2023
				AU	2021289665	A1	15 December 2022
				CA	3183740	A1	16 December 2021
				US	2022009903	A1	13 January 2022
WO	2021206876	A1	14 October 2021	CA	3179697	A1	14 October 2021
				KR	20230008079	A	13 January 2023
				TW	202204318	A	01 February 2022
				EP	4132944	A1	15 February 2023
				IL	297069	A	01 December 2022
				BR	112022019557	A2	06 December 2022
				AU	2021254045	A1	13 October 2022
JP	7055528	B1	18 April 2022	JP	2023000996	A	04 January 2023
				JP	2023000997	A	04 January 2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/076078

A. **主题的分类**

C07D213/40(2006.01)i;C07D239/26(2006.01)i;C07D241/12(2006.01)i;C07D277/28(2006.01)i;C07D231/12(2006.01)i;C07D233/64(2006.01)i;A61K31/16(2006.01)i;A61K38/05(2006.01)i;A61K31/4402(2006.01)i;A61K31/426(2006.01)i;A61P31/12(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. **检索领域**

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT,DWPI,STN(REG,CAPLUS,MARPAT),威斯克，杨胜勇，李琳丽，酮酰胺，冠状，病毒，keto amide，SARS?,sars-cov?,?CoV?,covid?,?mpro?,coronaviru?,结构式检索

C. **相关文件**

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022119756 A1 (ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA) 2022年6月9日 (2022-06-09) 参见图1和说明书第22-23页	1-14，18-22，24，26，64，66-67，69-74，76
X	HU Y.M.等. "Boceprevir,Calpain Inhibitors II and XII,and GC-376 Have Broad-Spectrum Antiviral Activity against Coronaviruses" ACS Infect.Dis.，第7卷，2021年3月1日 (2021-03-01)， 第586-597页	1-14,18-22,24,26,64,66-67,69-76
X	ACS. "RN号为153370-67-3、 153370-74-2、 153370-75-3、 153370-79-7、 153371-03-0、 179549-86-1、 207456-20-0、 677274-86-1、 677275-10-4、 207456-28-8、 207456-38-0、 301295-27-2、 677274-79-2、 677274-96-3、 677275-19-3、 153370-22-0、 153370-83-3、 153370-85-5、 153370-86-6、 153370-90-2、 178675-39-3、 178675-47-3、 178675-48-4、 178675-52-0、 178675-65-5、 178675-41-7、 178675-42-8" STN REG, 2004年4月28日 (2004-04-28)， 参见第1-19页	1-14、18-24

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年5月6日	2023年5月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 安玲玲 电话号码 (+86) 010-53962161

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/076078

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	LI Z.Z,等. "Novel Peptidyl Keto Amide Inhibitors of Calpains and Other Cysteine Proteases" Journal of Medicinal Chemistry, 第39卷，第20期，1996年12月31日 (1996-12-31)， 第4089-4098页	1-14、18-22、24、26
X	LEE K.Y.等. "Design and synthesis of calpain inhibitory 6-pyridone 2-carboxamide derivatives" European Journal of Medicinal Chemistry, 第44卷，第3期，2008年3月7日 (2008-03-07)， 第1331-1334页	1-14、20-22、24、26-29、31、64、66-67
X	NAM D.H.等. "Design and synthesis of 4-quinolinone 2-carboxamides as calpain inhibitors" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第18卷，第1期，2007年10月30日 (2007-10-30)， 第205-209页	1-14、20-22、24、26-29、31、64、66-67
X	CN 110023304 A (布莱德治疗公司) 2019年7月16日 (2019-07-16) 参见说明书第2593段	1-14、20-22、24、26-27、39、64、66
X	CN 102822192 A (圣乔治医院医学院等) 2012年12月12日 (2012-12-12) 参见说明书第0859段和摘要	1-2、5-11、13-14、18-22、24、26
X	LESCOP C.等. "Novel cell-penetrating keto-amide calpain inhibitors as potential treatment for muscular dystrophy" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第15卷，第23期，2005年9月26日 (2005-09-26)， 第5176-5181页	1-14、20、22-23、26
X	BARRETT D.G.等. "Orally bioavailable small molecule ketoamide-based inhibitors of cathepsin K" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第14卷，第10期，2004年12月31日 (2004-12-31)， 参见2543-2546页	1-14、20-22、26
A	WO 2022021841 A1 (四川大学) 2022年2月3日 (2022-02-03) 参见说明书第2、47页和摘要	1-76
PA	WO 2022265577 A2 (AGENCY FOR SCIENC,TECH.RES.) 2022年12月22日 (2022-12-22) 参见说明书第2-3、45页和摘要	1-31、33、35、37、39-40、42、44-50、53-56、58-59、61-62、64-76
A	WO 2021252491 A1 (ALIGOS THERAPEUTICS, INC.等) 2021年12月16日 (2021-12-16) 参见说明书第16、451、454页	1-76
A	WO 2021206876 A1 (COCRYSTAL PHARMA, INC.) 2021年10月14日 (2021-10-14) 参见说明书第2、29页	1-76
PA	JP 7055528 B1 (RAQUALIA PHARMA.INC.) 2022年4月18日 (2022-04-18) 参见说明书第4、141-143页	1-76

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/076078

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2022119756	A1	2022年6月9日	无			
CN	110023304	A	2019年7月16日	AU	2017336523	A1	2019年5月16日
				AU	2017336523	B2	2022年7月21日
				CO	2019004113	A2	2019年5月31日
				RU	2019110034	A	2020年11月2日
				RU	2019110034	A3	2021年1月28日
				SG	10201912574	WA	2020年2月27日
				MX	2019003425	A	2019年8月16日
				TW	201823213	A	2018年7月1日
				US	2020123114	A1	2020年4月23日
				US	10934261	B2	2021年3月2日
				NZ	752865	A	2021年5月28日
				JP	2020500207	A	2020年1月9日
				CA	3038331	A1	2018年4月5日
				BR	112019006110	A2	2019年9月10日
				CL	2021000405	A1	2021年9月10日
				US	2022324814	A1	2022年10月13日
				CL	2020002024	A1	2020年12月18日
				PH	12019500637	A1	2019年8月19日
				ECSP	19029982	A	2019年6月30日
				CL	2019000793	A1	2019年8月2日
				KR	20190063473	A	2019年6月7日
				EP	3523294	A1	2019年8月14日
				EP	3523294	A4	2021年1月13日
				WO	2018064119	A1	2018年4月5日
				WO	2018064119	A8	2019年4月25日
				PE	20191153	A1	2019年9月5日
				IL	265564	A	2019年5月30日
				US	11339130	B1	2022年5月24日
CN	102822192	A	2012年12月12日	SI	2526116	T1	2015年9月30日
				AU	2011208510	A1	2012年7月19日
				AU	2011208510	B2	2015年11月12日
				GB	201001070	D0	2010年3月10日
				JP	2013518040	A	2013年5月20日
				JP	5859980	B2	2016年2月16日
				RU	2012127709	A	2014年2月27日
				RU	2586215	C2	2016年6月10日
				ZA	201204764	B	2013年9月25日
				IL	220665	A0	2012年8月30日
				IL	220665	A	2016年5月31日
				PT	2526116	E	2015年9月17日
				SG	182535	A1	2012年8月30日
				HRP	20150844	T1	2015年11月6日
				HK	1173735	A1	2013年5月24日
				MX	2012007711	A	2013年1月29日
				US	2013217617	A1	2013年8月22日
				US	8637453	B2	2014年1月28日
				SMT	201500215	B	2015年10月30日
				WO	2011089396	A2	2011年7月28日
				WO	2011089396	A3	2012年4月26日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/076078

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
				DK	2526116	T3	2015年8月10日
				PL	2526116	T3	2015年10月30日
				CA	2786690	A1	2011年7月28日
				CA	2786690	C	2019年5月7日
				CY	1116824	T1	2017年3月15日
				RS	54148	B1	2015年12月31日
				NZ	601155	A	2013年8月30日
				EP	2526116	A2	2012年11月28日
				EP	2526116	B1	2015年5月13日
				ES	2544732	T3	2015年9月3日
				ME	02218	B	2016年2月20日
				US	2012322722	A1	2012年12月20日
				US	8541363	B2	2013年9月24日
				HUE	025340	T2	2016年2月29日
				KR	20120120306	A	2012年11月1日
				KR	101798676	B1	2017年11月16日
				BR	112012017476	A2	2016年4月19日
				BR	112012017476	B1	2021年3月16日
				BR	112012017476	B8	2021年5月25日
WO	2022021841	A1	2022年2月3日		无		
WO	2022265577	A2	2022年12月22日	WO	2022265577	A3	2023年2月2日
WO	2021252491	A1	2021年12月16日	EP	4165037	A1	2023年4月19日
				BR	112022025037	A2	2023年2月14日
				TW	202216679	A	2022年5月1日
				KR	20230038457	A	2023年3月20日
				IL	298324	A	2023年1月1日
				AU	2021289665	A1	2022年12月15日
				CA	3183740	A1	2021年12月16日
				US	2022009903	A1	2022年1月13日
WO	2021206876	A1	2021年10月14日	CA	3179697	A1	2021年10月14日
				KR	20230008079	A	2023年1月13日
				TW	202204318	A	2022年2月1日
				EP	4132944	A1	2023年2月15日
				IL	297069	A	2022年12月1日
				BR	112022019557	A2	2022年12月6日
				AU	2021254045	A1	2022年10月13日
JP	7055528	B1	2022年4月18日	JP	2023000996	A	2023年1月4日
				JP	2023000997	A	2023年1月4日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 213/61 (2006.01)	C07D	213/61	
A61K 31/44 (2006.01)	A61K	31/44	
C07D 241/12 (2006.01)	C07D	241/12	
A61K 31/4965(2006.01)	A61K	31/4965	
A61K 31/505(2006.01)	A61K	31/505	
C07D 239/26 (2006.01)	C07D	239/26	
C07D 213/65 (2006.01)	C07D	213/65	
C07D 213/68 (2006.01)	C07D	213/68	
C07D 405/12 (2006.01)	C07D	405/12	
A61K 31/454(2006.01)	A61K	31/454	
A61K 31/497(2006.01)	A61K	31/497	
A61K 31/444(2006.01)	A61K	31/444	
C07D 409/12 (2006.01)	C07D	409/12	
A61K 31/4436(2006.01)	A61K	31/4436	
A61K 31/4439(2006.01)	A61K	31/4439	
A61K 31/4433(2006.01)	A61K	31/4433	
A61K 31/443(2006.01)	A61K	31/443	
C07D 491/052 (2006.01)	C07D	491/052	
A61K 31/4427(2006.01)	A61K	31/4427	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14	
A61K 31/4725(2006.01)	A61K	31/4725	
C07D 451/00 (2006.01)	C07D	451/00	
A61K 31/46 (2006.01)	A61K	31/46	
C07D 487/08 (2006.01)	C07D	487/08	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	413/12	
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/5377	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
C07D 493/04 (2006.01)	C07D	493/04	１０１Ｃ
C07D 233/64 (2006.01)	C07D	233/64	
A61K 31/417(2006.01)	A61K	31/417	
A61K 31/415(2006.01)	A61K	31/415	
C07D 231/12 (2006.01)	C07D	231/12	Ｅ
A61K 31/421(2006.01)	A61K	31/421	
C07D 263/32 (2006.01)	C07D	263/32	
C07D 277/28 (2006.01)	C07D	277/28	
A61K 31/426(2006.01)	A61K	31/426	
A61K 31/42 (2006.01)	A61K	31/42	
C07D 261/08 (2006.01)	C07D	261/08	
C07D 277/64 (2006.01)	C07D	277/64	
A61K 31/428(2006.01)	A61K	31/428	
A61K 31/427(2006.01)	A61K	31/427	
C07D 417/12 (2006.01)	C07D	417/12	
C07D 333/20 (2006.01)	C07D	333/20	
A61K 31/381(2006.01)	A61K	31/381	
A61K 31/341(2006.01)	A61K	31/341	
C07D 307/14 (2006.01)	C07D	307/14	
A61K 31/4245(2006.01)	A61K	31/4245	
C07D 271/06 (2006.01)	C07D	271/06	
A61K 31/506(2006.01)	A61K	31/506	

(51)国際特許分類
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

FI
C07D 417/14
A61K 31/4196
C07D 249/08 511
C07D 271/10
A61K 31/433
C07D 285/08
A61P 43/00 111

テーマコード（参考）

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士法人前田特許事務所

(72)発明者 ヤン ションヨン
中華人民共和国 シーチュアン チェンドゥ チェンドゥ ティアンフ インターナショナル バイオ－タウン ファンホアンロード ナンバー ５５２

(72)発明者 リー リンリー
中華人民共和国 シーチュアン チェンドゥ チェンドゥ ティアンフ インターナショナル バイオ－タウン ファンホアンロード ナンバー ５５２

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC21 BC30 BC36 BC38
BC42 BC48 BC60 BC67 BC69 BC71 BC73 BC82 BC84 BC86 CA01
CB15 CB22 GA02 GA03 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
ZB33 ZC20